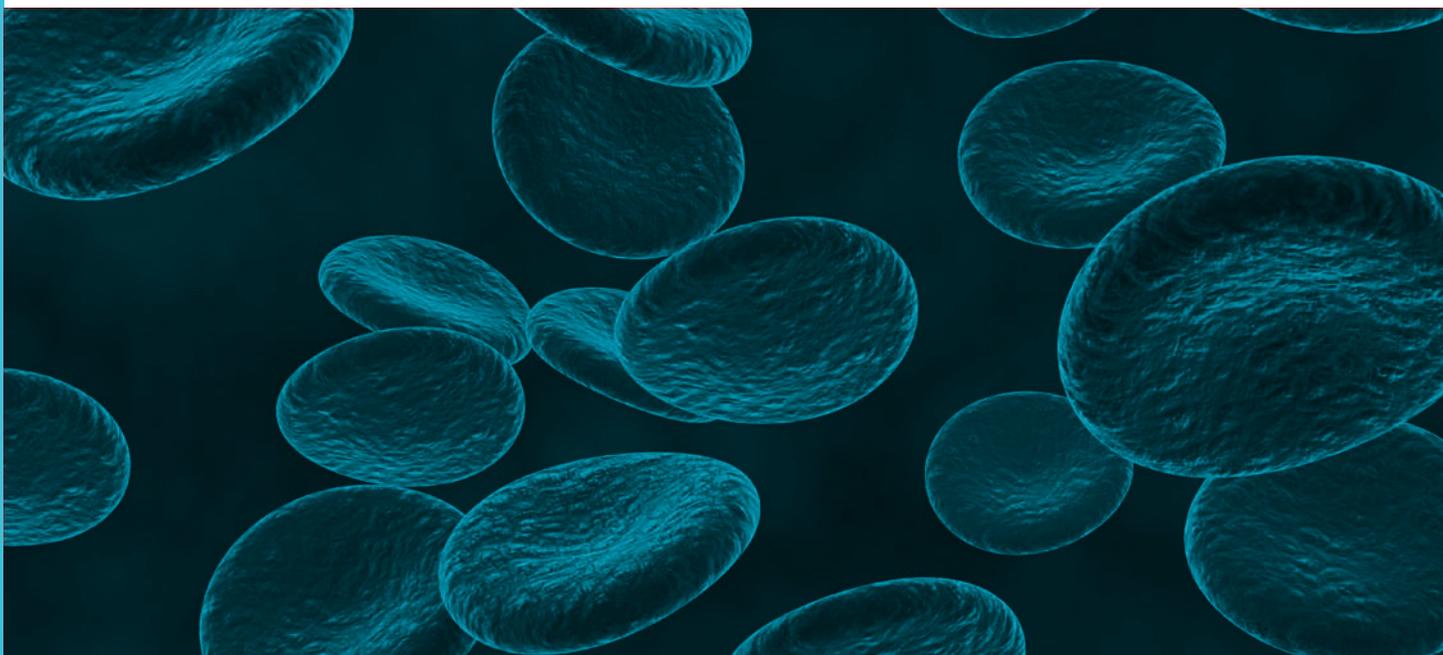


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Fernando Civeira

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Definición y clasificación de las hipercolesterolemias,**

por **Fernando Civeira**

2 ■

Hipercolesterolemia es la elevación patológica de la concentración de colesterol en sangre. Esta es una definición académica, pero poco útil desde el punto de vista clínico. Recientemente, un grupo de expertos ha propuesto una nueva clasificación de las hipercolesterolemias. Las clasifica, no en términos del riesgo cardiovascular que eventualmente puedan conllevar, sino más bien de acuerdo con su mecanismo patogénico subyacente. Esta nueva clasificación ayuda a seleccionar mejor las diferentes pruebas diagnósticas que hay que realizar, a mejorar el conocimiento del mecanismo patogénico de la hipercolesterolemia y, en algunos casos, a favorecer el uso de tratamientos específicos, como es el caso de las deficiencias enzimáticas hereditarias.

■ PUESTA AL DÍA

8 ■

En esta sección se incluyen breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con las hipercolesterolemias.

■ EN EL PUNTO DE MIRA

11 ■

Análisis infográfico de Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, *et al.* Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2020;14:398-413.

■ ENTREVISTA, **Dra. Ana Cenarro**

15 ■

Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, CIBER Cardiovascular, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

COORDINACIÓN

Fernando Civeira

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Catedrático de Medicina, Universidad de Zaragoza.

Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, CIBER Cardiovascular, Zaragoza.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS

Fernando Civeira

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Catedrático de Medicina, Universidad de Zaragoza.

Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, CIBER Cardiovascular, Zaragoza.

■ DEFINICIÓN

Hipercolesterolemia es la elevación patológica de la concentración de colesterol en sangre. Esta es una definición académica, pero poco útil desde el punto de vista clínico. También podemos definir la hipercolesterolemia sobre la base de la distribución de colesterol en la población. Como la concentración de colesterol en sangre tiene una distribución normal podemos considerar las concentraciones de colesterol por encima de los percentiles 90 o 95, es decir el 10 o 5% de la población con concentraciones más elevadas, como hipercolesterolemia. Como las concentraciones de colesterol son variables entre sexos, varían con la edad y las diferentes regiones geográficas, esta definición se ha utilizado fundamentalmente en el campo de la investigación realizada en un territorio determinado. En España, de acuerdo con el estudio DRECE, los percentiles 90 y 95 de colesterol se sitúan entre 230-280 y 250-300 mg/dL, respectivamente, aumentando con la edad y el sexo masculino¹.

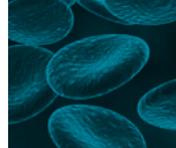
La definición más utilizada en la clínica es la que define hipercolesterolemia con base en las cifras que son susceptibles de tratamiento². Como la hipercolesterolemia es un factor de riesgo independiente causal de la arteriosclerosis y existen unas concentraciones especialmente proclives a ser beneficiarias de tratamiento, esta definición es habitualmente recomendada por las guías terapéuticas, y tanto las sociedades europeas como las americanas de arteriosclerosis y cardiología utilizan unos umbrales de colesterol para decidir los sujetos que se pueden beneficiar del tratamiento farmacológico^{2,3}. Sin embargo, la definición de

hipercolesterolemia basada en los criterios terapéuticos tiene inconvenientes, ya que califica de hipercolesterolemias a enfermos susceptibles de tratamiento hipolipemiente porque tienen un elevado riesgo cardiovascular, aunque tengan concentraciones de colesterol por debajo de la media de la población.

Recientemente, un grupo de expertos ha propuesto una nueva clasificación de las hipercolesterolemias⁴. Las clasifica, no en términos del riesgo cardiovascular que eventualmente puedan conllevar, sino más bien de acuerdo con su mecanismo patogénico subyacente. Esta nueva clasificación ayuda a seleccionar mejor las diferentes pruebas diagnósticas que hay que realizar, a mejorar el conocimiento del mecanismo patogénico de la hipercolesterolemia y, en algunos casos, a favorecer el uso de tratamientos específicos, como es el caso de las deficiencias enzimáticas hereditarias.

Cualquier definición de hipercolesterolemia sería algo arbitraria, ya que la concentración de colesterol en sangre es una variable continua. El *Adult Treatment Panel (ATP)* del *National Cholesterol Education Program (NCEP)* de EE. UU. definió la hipercolesterolemia como un nivel de colesterol total > 200 mg/dL (> 5,2 mmol/L), y durante las décadas posteriores este valor fue adoptado y utilizado en muchos entornos⁵.

Sin embargo, aunque esta definición es arbitraria como cualquier otra, se eligió porque es un número redondo, fácil de recordar. Un problema adicional es que el perfil lipídico varía con la edad y el sexo; y un nivel promedio de la población a los 60 años puede ser elevado



para una persona joven. Además, las mujeres jóvenes con colesterol total > 200 mg/dL a veces tienen concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), con concentraciones relativamente normales de concentraciones de lipoproteínas aterogénicas. Por último, la prevalencia de colesterol total > 200 mg/dL es lo suficientemente alta en la población general adulta como para ser inespecífica, sin implicación de un diagnóstico etiológico particular. Las personas con concentraciones de colesterol total entre 200 y 250 mg/dl (5,2 y 6,5 mmol/l), por lo general no tienen un trastorno identificable del metabolismo de los lípidos. Los niveles en este rango entran dentro de la distribución de personas sanas normolipidémicas y, con frecuencia, son la consecuencia de los pequeños efectos combinados de múltiples factores ambientales y genéticos que no son necesariamente patológicos.

Esta nueva definición de hipercolesterolemia se basa en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y no-cHDL, y triglicéridos, ya que estas son las fracciones de lipoproteínas aterogénicas más abundantes. La mayoría de las causas de hipercolesterolemia aumentan tanto el cLDL como el no-cHDL, y la hipercolesterolemia debida a cHDL alto a menudo tiene diferente significado clínico, etiología y pronóstico, y su modulación no altera el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que puede excluirse de la definición de hipercolesterolemia. Definimos hipercolesterolemia en presencia de concentraciones > 130 o 160 mg/dL, (3,4 y 4,1 mmol/L) de cLDL o no-cHDL, respectivamente. Sin embargo, para definir una hipercolesterolemia como primaria se requieren concentraciones más elevadas: cLDL ≥ 190 mg/dL (≥ 5 mmol/L) si la concentración de triglicéridos es normal (< 150 mg/dL o < 1,7 mmol/L), no-cHDL ≥ 220 mg/dL (≥ 5,7 mmol/L) si los triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L). En el primer caso, se define como hipercolesterolemia primaria aislada, y en el segundo, como hipercolesterolemia primaria combinada (**Tabla 1**).

Tabla 1. Definición de hipercolesterolemia

Hipercolesterolemia

cLDL ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) o no-cHDL ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L)

Hipercolesterolemia primaria

– Aislada: cLDL ≥ 190 mg/dL (≥ 5 mmol/L) y triglicéridos < 150 mg/dL (< 1,7 mmol/L)

– Combinada: no-cHDL ≥ 220 mg/dL (≥ 5,7 mmol/L) y triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

■ **CLASIFICACIÓN**

Las hipercolesterolemias puede ser primarias, secundarias a otra enfermedad o multifactoriales. A su vez, las formas primarias pueden ser genéticas o idiopáticas. Toda hipercolesterolemia genética es primaria, pero no todas las presentaciones primarias de hipercolesterolemia son genéticas. Queda un subgrupo de pacientes con hipercolesterolemia en los que no se puede identificar una causa primaria clara (**Figura 1**). La clasificación completa se describe en la **Tabla 2**.

■ **DEFINICIÓN DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS**

Hipercolesterolemia secundaria

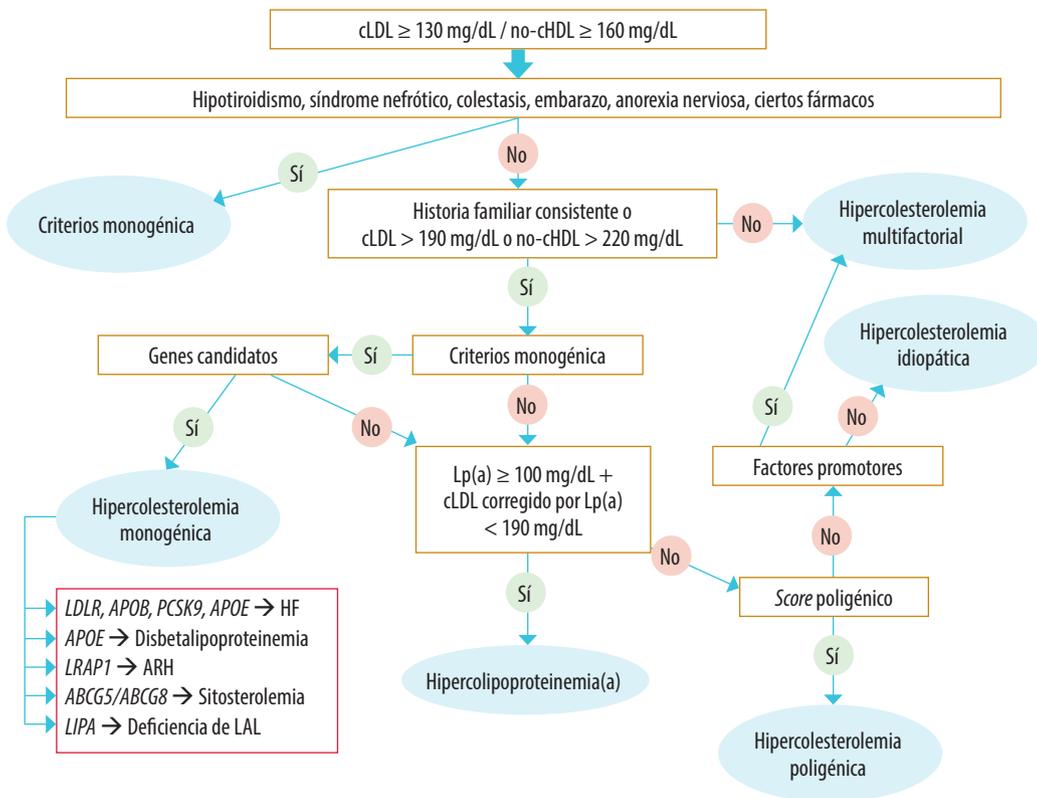
Se define como la hipercolesterolemia que se produce en presencia de embarazo, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, anorexia nerviosa o colestasis, o a determinados fármacos⁶.

Hipercolesterolemia primaria

Se define como la hipercolesterolemia que se presenta en ausencia de una causa secundaria y que cumple una de las siguientes categorías:

- Hipercolesterolemia genética: hipercolesterolemia primaria con estudio genético diagnóstico y/o antecedentes familiares importantes y valores muy elevados de cLDL o no-cHDL. Se puede definir por cualquiera de las siguientes:
 - a) Hipercolesterolemia (cLDL ≥ 130 mg/dL [≥ 3,4 mmol/L] o no-cHDL ≥ 160 mg/dL [≥ 4,1 mmol/L]) más estudio genético diagnóstico definitivo (individuos con una variante “patogénica” o “probablemente patógena” en un gen de hipercolesterolemia monogénica o aquellos con una puntuación del score poligénico alto (percentiles > 75 o > 90).

FIGURA 1. Clasificación de las hipercolesterolemias.



ARH: hipercolesterolemia autosómica recesiva; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HF: hipercolesterolemia familiar; LAL: lipasa ácida lisosomal; Lp(a): lipoproteína(a).

- b) Hipercolesterolemia primaria con evidencia de herencia mendeliana en familias multigeneracionales y cLDL ≥ 190 mg/dL ($\geq 4,9$ mmol/L) o no-cHDL ≥ 220 mg/dL ($\geq 5,7$ mmol/L).
- c) Hipercolesterolemia primaria con lipoproteína(a) [Lp(a)] ≥ 100 mg/dL y cLDL ≥ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) o no-cHDL ≥ 220 mg/dL (5,7 mmol/L).
- Hipercolesterolemia primaria idiopática: hipercolesterolemia primaria con cLDL ≥ 190 mg/dL (4,9 mmol/L) o no-cHDL ≥ 220 mg/dL (5,7 mmol/L) en ausencia de criterios genéticos de hipercolesterolemia, y cualquier condición secundaria predisponente o factor promotor.

Hipercolesterolemia multifactorial

Hipercolesterolemia con cLDL ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) o no-cHDL ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L), y ausencia de criterios de hipercolesterolemia primaria y secundaria⁴.

■ HIPERCOLESTEROLEMIAS MÁS FRECUENTES

Hipercolesterolemia familiar heterocigota monoalélica

Hipercolesterolemia genética que es heterocigota para una variante rara identificada en los genes *LDLR*, *APOB* o *PCSK9* clasificada como "patogénica" o "probablemente patogénica", según las pautas del *American College of Medical Genetics and Genomics*⁷, o la variante p.(Leu167del) en *APOE*⁸. En ausencia de un estudio genético definitivo o en presencia de un resultado no concluyente puede diagnosticarse clínicamente si hay hipercolesterolemia grave con xantomas tendinosos en el caso probando o familiar de primer grado, o en presencia de cLDL > 250 mg/dL (6,4 mmol/L) en el probando o en un patrón de hipercolesterolemia familiar de primer grado más dominante, con transmisión vertical

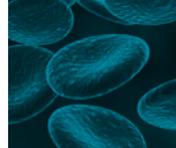


Tabla 2. Clasificación de las hipercolesterolemias

Primarias	<p>Genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monogénicas <ul style="list-style-type: none"> a. Dominantes <ul style="list-style-type: none"> – Hipercolesterolemia familiar – Heterocigota – Homocigota – Disbetalipoproteinemia dominante b. Recesivas <ul style="list-style-type: none"> – Hipercolesterolemia autosómica recesiva – Disbetalipoproteinemia común – Sitosterolemia – Deficiencia de lipasa ácida lisosomal c. Complejas: hiperlipoproteinemia(a) • Poligénicas: hipercolesterolemia poligénica • Idiopáticas
Secundarias	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Síndrome nefrótico • Colestasis • Embarazo • Anorexia nerviosa • Ingesta muy alta de grasas saturadas
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides anabólicos • Inhibidores de la proteasa • Agentes inmunosupresores • Corticoides (dosis altas)
Multifactoriales	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia multifactorial aislada • Hiperlipidemia combinada multifactorial

en pedigrís multigeneracionales y aproximadamente el 50% de familiares de primer grado afectados, con solo un progenitor afectado.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (bialélica)

Hipercolesterolemia genética debida a variantes bialélicas, que también incluye heterocigosidad compuesta o doble heterocigosidad para 2 variantes patogénicas, o probablemente patogénicas en *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *APOE*⁹.

Hipercolesterolemia monogénica recesiva

Hipercolesterolemia genética con homocigosidad para 2 variantes patogénicas o probablemente patogénicas en *LDLRAP1*.

Disbetalipoproteinemia (anteriormente hiperlipoproteinemia tipo III)

Es una hiperlipidemia combinada grave causada por la acumulación de partículas remanentes ricas en triglicéridos en el plasma, también denominadas β-VLDL (β-lipoproteínas de muy baja densidad). Con mayor frecuencia resulta de la predisposición al catabolismo anormal de partículas debido a la homocigosidad para las isoformas de apo E2 que tienen una unión defectuosa para el receptor LDL. Las variables analíticas que pueden ayudar con el diagnóstico incluyen un cociente no-cHDL/apolipoproteína B (apoB) > 1,7 junto a triglicéridos/apoB > 1,35, en mg/dL (no-cHDL [mmol/L]/apoB [g/L] > 4,4 y triglicéridos [mmol/L]/apoB [g/L] > 3,5), junto con un genotipo *APOE* que muestre homocigosidad para el

genotipo *APOE E2/E2*¹⁰ o muy raramente heterocigosidad para una variante *APOE* patogénica dominante que conduce a disbetalipoproteinemia¹¹.

Hiperlipoproteinemia(a)

Hipercolesterolemia genética con Lp(a) ≥ 100 mg/dL (o 214 nmol/L) + cLDL ajustado por Lp(a) < 190 mg/dL ($< 4,9$ mmol/L) y no-cHDL < 220 mg/dL ($< 5,7$ mmol/L). La concentración de Lp(a) está en más del 90% determinada genéticamente, tanto por polimorfismos de tamaño como por pequeños polimorfismos de un solo nucleótido en el locus *LPA* en el cromosoma 6, y varía poco a lo largo de la vida. Por lo tanto, la Lp(a) elevada puede considerarse justificadamente como una hipercolesterolemia genética¹². Su herencia no corresponde claramente a un patrón mendeliano dominante o codominante típico, ya que la concentración de Lp(a) no es la simple suma aritmética del efecto de los 2 alelos de *LPA* por separado¹³. Por este motivo, la hiperlipoproteinemia(a) se define como una hipercolesterolemia genética compleja (**Tabla 2**). El cLDL y el no-cHDL se ajustan por el contenido de colesterol de Lp(a) restando el 30% de la concentración total de Lp(a) de los individuos.

Hipercolesterolemia poligénica

Hipercolesterolemia genética que no cumple los criterios de un trastorno monogénico, muchos supuestos pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no tienen una única variante monogénica, sino que han acumulado una gran carga de variantes de efecto pequeño que se cuantifican utilizando una puntuación poligénica. Una puntuación poligénica alta se define a partir de la distribución en la población general: una puntuación alta suele estar por encima del percentil 75 o 90¹⁴.

Hipercolesterolemia primaria idiopática

Hipercolesterolemia primaria en ausencia de criterios compatibles de hipercolesterolemia genética y cLDL > 190 mg/dL (4,1 mmol/L) y/o no-cHDL > 220 mg/dL (5,7 mmol/L), y cualquier condición secundaria predisponente o factor promotor. El diagnóstico de hipercolesterolemia familiar y de hipercolesterolemia poligénica debe restringirse a aquellos en quienes un estudio genético confirme el diagnóstico⁴.

Hipercolesterolemia multifactorial

Se define como hipercolesterolemia con cLDL ≥ 130 mg/dL ($\geq 3,4$ mmol/L) o no-cHDL ≥ 160 mg/dL ($\geq 4,1$ mmol/L) y ausencia de criterios de hipercolesterolemia primaria o secundaria como contribuyente predominante. La hipercolesterolemia multifactorial es la forma más común de

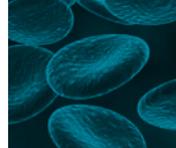
hipercolesterolemia y es el resultado, en la mayoría de los casos, de la combinación de factores poligénicos no identificados y factores promotores, como el sobrepeso y la obesidad, que actúan como promotores del fenotipo. A menudo, tanto los factores genéticos como los ambientales se unen en las familias, lo que genera una confusión de esta situación con un fenotipo monogénico⁴. Cuando esta hipercolesterolemia se presenta en combinación con hipertrigliceridemia, tradicionalmente se ha denominado hiperlipidemia familiar combinada.

CONCLUSIONES

Un diagnóstico de hipercolesterolemia tiene implicaciones clínicas más profundas que simplemente exceder un valor umbral para requerir tratamiento hipolipemiante. Una estructura de diagnóstico basada en mecanismos para varias etiologías de hipercolesterolemia ayuda con las pruebas diagnósticas que hay que solicitar y a establecer un tratamiento más específico en algunos casos.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

- Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, *et al*. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). Grupo de estudio DRECE. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:730-5.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al*. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-209.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
- Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2022;16:813-21.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110:823-5.
- Richards S, Aziz N, Bale S, *et al*; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.



8. Cenarro A, Etxebarria A, De Castro-Orós I, *et al.* The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2113-21.
9. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, *et al.* 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44:2277-91.
10. Bea AM, Cenarro A, Marco-Benedi V, *et al.* Diagnosis of Familial Dysbetalipoproteinemia Based on the Lipid Abnormalities Driven by APOE2/E2 Genotype. *Clin Chem.* 2023;69:140-8.
11. Bea AM, Larrea-Sebal A, Marco-Benedi V, *et al.* Contribution of APOE Genetic Variants to Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:1066-77.
12. Meriño-Ibarra E, Puzo J, Jarauta E, *et al.* Hyperlipoproteinaemia(a) is a common cause of autosomal dominant hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:970-7.
13. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:692-711.
14. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, *et al.* Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and Monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet.* 2013;381:1293-301.

UNA DEFINICIÓN Y UNA CLASIFICACIÓN DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA BASADAS EN SU PROPIO MECANISMO

Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. **A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia** *J Clin Lipidol.* 2022;16:813-82.

A diferencia de las sólidas recomendaciones clínicas basadas en la evidencia para el tratamiento hipolipemiante, no existe una definición diagnóstica definitiva análoga de la hipercolesterolemia y sus diversos subtipos. Para muchos médicos, las indicaciones de las guías para el tratamiento hipolipemiante pueden confundirse ampliamente con la hipercolesterolemia en un sentido no específico. En este artículo, los autores proponen una definición unificada y una clasificación basada en el mecanismo de la hipercolesterolemia.

El principal objetivo de este documento es definir los diferentes tipos de hipercolesterolemia, no en términos del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), que eventualmente pueden suponer, sino más bien de acuerdo con su mecanismo patogénico subyacente. Los autores no pretenden con esto alterar las recomendaciones ya existentes para el tratamiento hipolipemiante de varios paneles de expertos de diferentes sociedades científicas y autoridades sanitarias.

Los autores sugieren que la hipercolesterolemia se defina en función de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no-HDL), ya que estas son las fracciones de lipoproteínas aterogénicas más abundantes. La mayoría de las causas de hipercolesterolemia aumentan tanto el cLDL como el no-HDL. Además, dado que la hipercolesterolemia debida a cHDL alto, a menudo tiene significado clínico, etiología y pronóstico diferentes y su modulación no altera el riesgo de ASCVD, puede excluirse de la definición de hipercolesterolemia. En este documento, los autores han elegido los niveles de umbral de cLDL y no-HDL de 130 y 160 mg/dL, respectivamente, debido en parte a que el NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*) ya los definió en el pasado como predictivos del riesgo de ASCVD.

En cuanto a la clasificación, según los autores, la hipercolesterolemia puede ser primaria, secundaria a otra enfermedad o condición, o multifactorial.

Las formas primarias, a su vez, pueden ser genéticas o idiopáticas. Las hipercolesterolemias genéticas pueden ser monogénicas dominantes (hipercolesterolemia familiar y disbetalipoproteinemia dominante), monogénicas recesivas (hipercolesterolemia autosómica recesiva, disbetalipoproteinemia común, sitosterolemia y deficiencia de lipasa ácida lisosomal) o complejas (hiperlipoproteinemia-a) y poligénicas (hipercolesterolemia poligénica).

La hipercolesterolemia puede ser secundaria a hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, embarazo, anorexia nerviosa, ingesta muy alta de grasas saturadas y fármacos (esteroides anabólicos, inhibidores de la proteasa, agentes inmunosupresores, corticosteroides a dosis altas) o multifactorial (hipercolesterolemia multifactorial aislada e hiperlipidemia combinada multifactorial).

Esta definición unificada y la clasificación basada en el mecanismo de la hipercolesterolemia deberían ayudar a estratificar a los pacientes y guiar un diagnóstico eficiente sin interferir con las estrategias actuales de reducción del riesgo de ASCVD.

MENSAJES CLAVE

- Un diagnóstico de hipercolesterolemia es más complicado y tiene implicaciones clínicas más profundas que simplemente exceder un valor umbral para iniciar la terapia para prevenir la ASCVD de acuerdo con las guías de práctica clínica.
- Si bien las pautas de reducción de lípidos para prevenir la ASCVD siguen siendo fundamentales para la práctica médica basada en la evidencia, una estructura de diagnóstico basada en los mecanismos para diversas etiologías de hipercolesterolemia, como la que se propone aquí, puede ayudar con la selección y el momento de los regímenes de tratamiento apropiados, con el objetivo principal de reducir el cLDL.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA MONOGENICA FRENTE A LA POLIGENICA

D'Erasmus L, Minicocci I, Di Costanzo A, *et al*; Treat Stroke to Target Investigators. **Clinical Implications of Monogenic Versus Polygenic Hypercholesterolemia: Long-Term Response to Treatment, Coronary Atherosclerosis Burden, and Cardiovascular Events.** *J Am Heart Assoc.* 2021;10(9):e018932.

La hipercolesterolemia familiar (HF) puede surgir a partir de variantes monogénicas perjudiciales en los genes que causan la HF, así como de una causa poligénica. Es este estudio se han evaluado las relaciones entre la HF monogénica y la poligénica para influir en la respuesta a largo plazo al tratamiento y al riesgo de aterosclerosis.

Se examinó una cohorte de 370 pacientes con HF diagnosticada clínicamente, para detectar mutaciones monogénicas y una puntuación de riesgo genético de aumento de lipoproteínas de baja densidad > 0,69 para identificar la causa poligénica. Se revisaron los registros médicos para evaluar la respuesta a los tratamientos hipolipemiantes y la aparición de acontecimientos cardiovasculares ateroscleróticos importantes durante una mediana de seguimiento de 31,0 meses. En un subgrupo de pacientes (n = 119) se realizó una angiografía coronaria por tomografía computarizada para evaluar la puntuación de calcio en las arterias coronarias y la gravedad de la estenosis coronaria en comparación con 135 controles.

Doscientos nueve (56,5%) pacientes con hipercolesterolemia se clasificaron como monogénicos (HF/M+), 89 (24,1%) como poligénicos y 72 (19,5%) como genéticamente indefinidos (HF/M-).

La respuesta al tratamiento hipolipemiente fue más pobre en los pacientes con HF monogénica, mientras que fue comparable en los pacientes con hipercolesterolemia poligénica y genéticamente indeterminada.

La puntuación media de calcio en arterias coronarias y la prevalencia de calcio arterial coronario > 100 unidades fueron significativamente mayores en los pacientes HF/M+, en comparación con los pacientes HF/M- y los controles.

Durante un período de seguimiento medio de 31,0 meses (rango intercuartílico: 13,0-68,0 meses), se registraron 18 acontecimientos adversos cardiovasculares mayo-

res en 322 pacientes con HF clínicamente diagnosticada, lo que representa 11,7 acontecimientos por 10.000 personas-año. Dieciséis fueron objetivos coronarios (15 revascularizaciones coronarias y 1 infarto de miocardio mortal) y 2 de *stent* carotídeo. De estos, 11 ocurrieron en pacientes que estaban en prevención primaria y 7 en pacientes que tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica en el momento de la inscripción. Después de los ajustes por factores de confusión, se observó un riesgo 5 veces mayor de acontecimientos cardiovasculares ateroscleróticos mayores en los pacientes HF/M+ (HR = 4,8; IC95%: 1,06-21,36; *p* ajustada = 0,041).

En conclusión, la HF monogénica se asocia con una menor capacidad de respuesta a las terapias convencionales para reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y con un aumento de la aterosclerosis coronaria en comparación con pacientes con hipercolesterolemia de origen poligénico o causa genética desconocida.

Las pruebas genéticas para la HF son útiles para proporcionar información importante sobre el pronóstico y mejorar la estratificación del riesgo de aterosclerosis, lo que podría ayudar a los médicos a adaptar las terapias a las necesidades de cada paciente.

MENSAJES CLAVE

- El principal hallazgo de este estudio es que el trasfondo genético tiene un impacto significativo en la determinación de la respuesta al tratamiento hipolipemiente convencional, así como la carga de aterosclerosis en pacientes tratados con HF diagnosticada clínicamente.
- Los resultados de este estudio demuestran claramente que las pruebas genéticas son cruciales para mejorar la estratificación de riesgo de la aterosclerosis en la HF, y que podrían ser útiles en la planificación de estrategias terapéuticas más intensivas.
- En este contexto, el advenimiento de nuevos tratamientos hipolipemiantes, como los iPCSK9 (inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9), podría ser útil para reducir la brecha entre las diferentes formas genéticas de hipercolesterolemia.

HACIA UNA NUEVA CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: UNA PERSPECTIVA DESDE ESPAÑA

Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, *et al.*; Expert group from the Spanish Arteriosclerosis Society. **Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia: One perspective from Spain.** *Atherosclerosis*. 2019;287:89-92.

La introducción de terapias singulares, como los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), para reducir los niveles altos de colesterol requiere una mejor clasificación de los pacientes elegibles para una terapia hipolipemiente intensiva. Según la *European Medicines Administration*, los iPCSK9 se recomiendan en prevención primaria solo en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF). Por lo tanto, el diagnóstico de HF no es simplemente una cuestión académica, ya que tiene muchas implicaciones clínicas.

La disponibilidad de pruebas genéticas, incluidos los análisis de asociación de todo el genoma y los estudios del genoma completo, ha demostrado que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con un diagnóstico clínico definitivo de HF no tiene mutaciones en los genes asociados con la enfermedad. Sin embargo, este hecho no excluye el altísimo riesgo cardiovascular de estos pacientes con HF, pero con pruebas genéticas negativas.

Debido a que un diagnóstico de HF es la piedra angular para las decisiones sobre las terapias, se requiere urgentemente una definición precisa de HF. En este documento de consenso de expertos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis se propone un novedoso sistema de clasificación del síndrome de HF.

Teniendo en cuenta que la HF es una presentación clínica que se caracteriza por niveles muy elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) con agregación y transmisión familiar explícita, alto riesgo cardiovascular y diferentes causas, se justifica el uso del término síndrome de HF. El síndrome de HF incluye las siguientes entidades:

- *Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe)*: la HFHe es una enfermedad monogénica que se caracteriza por concentraciones elevadas de cLDL desde el nacimiento, herencia autosómica codominante, presencia de arco

corneal o xantomas tendinosos en algunos pacientes, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y una mutación funcional única en un alelo de cualquiera de los siguientes genes: *LDLR*, *APOB* o *PCSK9*.

- *Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo)*: en la HFHo, las mutaciones afectan a ambos alelos y es la forma grave de la enfermedad anterior. Las complicaciones cardiovasculares, incluidas la enfermedad valvular aórtica y coronaria, aparecen antes de los 20 años.
- *Hipercolesterolemia familiar poligénica (HFP)*: incluye pacientes con diagnóstico definitivo de HF, pero en los que no se encuentran alteraciones monogénicas asociadas a HF. La HFP representa del 10 al 50% de todos los pacientes con HF clínicamente definida, según el entorno clínico.
- *Hipercolesterolemia familiar combinada con hipertriglicéridemia (HFcTG)*: descrita como un trastorno metabólico hereditario de alta prevalencia, la HFcTG se caracteriza por niveles elevados tanto de colesterol como de triglicéridos y con un fenotipo variable.

MENSAJES CLAVE

- El término síndrome de hipercolesterolemia familiar incluye todas las diferentes condiciones que se caracterizan por niveles altos de colesterol, agregación familiar, una causa genética y aumento del riesgo cardiovascular.
- El objetivo de este artículo es ayudar a los médicos a clasificar correctamente a los pacientes con HF proporcionando una definición clara de varias condiciones clínicas.
- La novedad de esta clasificación, probablemente abrirá el debate y los intercambios de opiniones que pueden incidir en una mejor definición de las categorías individuales relevantes en el marco de la HF.
- Una declaración oficial sobre la definición de HF tendrá un impacto importante, tanto para los médicos como para las autoridades sanitarias, a la hora de diseñar estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Análisis genéticos en dislipidemia: declaración científica de la Asociación Nacional de Lípidos

Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al.

J Clin Lipidol. 2020;14:398-413

1. Trastornos lipídicos

Dislipemias monogénicas

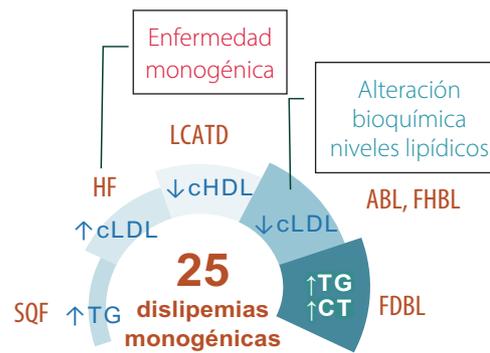
- Mutaciones
- Raras
- Mendelianas
- Efecto importante
- Utilidad clínica potencial

Dislipemias poligénicas

- Múltiples polimorfismos de nucleótido único (SNP)
- Habituales
- No mendelianas
- Efecto pequeño
- Utilidad clínica incierta

La **acumulación de SNP** en el ADN genera una susceptibilidad a la dislipidemia y a otras enfermedades habituales

Esta susceptibilidad puede cuantificarse mediante la **puntuación poligénica**, cuya utilidad clínica es incierta



cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

*Presencia variable de **rasgos clínicos** en las dislipemias monogénicas, que son útiles para guiar los análisis genéticos



ABL: abetalipoproteinemia; FDBL: disbetalipoproteinemia; FHBL: hipobetalipoproteinemia familiar; HF: hipercolesterolemia familiar; LCATD: deficiencia de lecitina-colesterol-aciltransferasa; SQF: síndrome de quilomicronemia familiar o quilomicronemia monogénica.

Indicaciones para el análisis genético de dislipemias

- Fuerte **sospecha de una dislipemia** de base genética
- Fuertes **antecedentes familiares** de dislipemia o de sus complicaciones
- Presencia de **características sindrómicas relacionadas***
- Evidencias de que el cribado podría **cambiar el manejo clínico**
- Disponibilidad de una **intervención temprana efectiva**
- Ser candidato para **fármacos nuevos o de investigación**
- **Preferencias** de la persona
- **Planificación familiar**



Relevancia en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de pacientes y familiares. Implicaciones en los cuidados de salud



Cribado en cascada: identificación de miembros de la familia afectados



Valor académico: aumentar el conocimiento e identificar nuevos abordajes terapéuticos

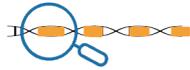
2. Análisis genéticos

Tipos de análisis



Genotipificación de variantes genéticas conocidas

P. ej., microarrays de ADN o genotipificación con TaqMan



Escaneo de un **gen completo, paneles de genes o un exoma completo** (dirigida a regiones codificantes que se están expresando). Posibilidad de descubrir nuevas variantes

P. ej., secuenciación por electroforesis capilar o de Sanger, paneles de secuenciación dirigida de genes de segunda generación, secuenciación de exomas (ES), o secuenciación genómica (GS)

¿Cómo se realizan?

- 1 Educar al paciente y consejo genético
- 2 Consentimiento informado
- 3 Muestra de sangre completa, saliva o bucal
- 4 Secuenciación de ADN
- 5 Posibles análisis adicionales (deleciones, duplicaciones, variantes en número de copias; *American College of Medical Genetics* (guidelines))
- 6 Consejo genético posterior al análisis (revisión resultados)



Requerimientos de las pruebas genéticas

- Validez analítica y clínica
- No se recomiendan laboratorios DTC (*direct-to-consumer*), como 23andMe, porque carecen de la certificación CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendment*) y pueden generar falsos positivos/negativos
- Si se usan, se requiere confirmación con una prueba genética de laboratorio



Puntuación del riesgo poligénico de hipercolesterolemia

20-30%
↑↑cLDL
dislipemias poligénicas

- Hasta el 30% de los pacientes con cLDL muy alto tienen alta puntuación de riesgo poligénico (etiología poligénica) en lugar de una única mutación de riesgo (etiología monogénica)
- Su manejo debe basarse en la gravedad de la elevación de cLDL
- Las implicaciones del cribado familiar en cascada son inciertas

¿Dónde encargar una prueba genética para dislipemias?

- En un laboratorio con certificación CLIA
- Los NIH (*National Institutes of Health*) tienen en su web un registro de servicios de análisis genéticos por países que indentifica a los que tienen la certificación

GTR-Genetic Testing Registry: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>

3. Beneficio para el paciente: decisión de solicitar análisis genéticos

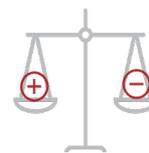
¿Cómo influye el resultado positivo o negativo sobre el tratamiento?

Se deben sopesar los beneficios, riesgos y preferencias del paciente

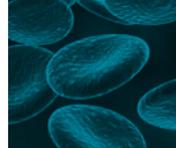


- ↑ Adhesión al tratamiento hipolipemiente
- ↑ Acceso a ciertos tratamientos
- Motivación para el cribado en cascada familiar
- Motivación para el cribado dirigido a trastornos específicos (p. ej., enfermedad aterosclerótica cardiovascular [EACV])

Un **RESULTADO positivo o negativo** puede producir distintos efectos:



- ↓ Cumplimiento y motivación
- Interrupción del tratamiento



Acciones clínicas basadas en pruebas genéticas, para tratar dislipemias

En pacientes seleccionados, los análisis genéticos puede ayudar en el diagnóstico y el manejo de ciertas dolencias

Dislipemia monogénica	Efecto de los análisis genéticos sobre el manejo
Hipercolesterolemia familiar (HF)	Cribado en cascada; elegibilidad de inhibidores de PCSK9; selección del tratamiento (p. ej., en HF homocigota)
Quilomicronemia familiar (SQF)	Volanesorsen (Europa)
Sitosterolemia	Reducción de la ingesta dietaria de esteroides + ezetimiba para prevenir la EACV
Xantomatoris cerebrotendinosa (XCT)	Ácido quenodesoxicólico para prevenir las complicaciones debilitantes
Enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol	Tratamiento con sebelipasa alfa para prevenir la cirrosis
Abetalipoproteinemia o hipobetalipoproteinemia familiar homocigota	Justificación para la reducción de por vida del consumo de grasa en la dieta + altas dosis de vitaminas solubles en grasas

Hipercolesterolemia familiar



- Los pacientes con hipercolesterolemia primaria grave y sospecha de FH tienen alto riesgo de EACV. Sin embargo, el genotipo específico no es predictivo en un paciente individual
- La intensidad del tratamiento debe guiarse por la elevación de cLDL y no por el genotipo subyacente

Hipertrigliceridemia grave

- En la unión europea, volanesorsen está aprobado en pacientes con SQF confirmado genéticamente
- Conocer el grado de hipertrigliceridemia es más importante que conocer el genotipo
- Los familiares de un paciente con hipertrigliceridemia tienen más riesgo de padecerlo, pero este rasgo no sigue un patrón genético claro, por lo que deberá hacerse una evaluación bioquímica

Síndromes con bajo cHDL

- No hay evidencias de que los análisis genéticos en síndromes con bajo cHDL deban guiar las intervenciones que reduzcan los resultados de EACV
- El manejo debe basarse en los tratamientos que existen actualmente

Riesgos del análisis genético



Se recomienda el consejo genético antes y después del cribado genético. Antes de las pruebas genéticas se deben **analizar los riesgos y beneficios** con el paciente

- ✓ Los análisis genéticos pueden tener **consecuencias psicológicas** (p. ej., ansiedad, depresión o culpa) y **económicas**
- ✓ Pueden afectar también a la **dinámica familiar** como resultado de implicaciones más allá del sujeto índice, incluyendo la identificación de no paternidad
- ✓ La **discriminación genética** es un riesgo importante
- ✓ Las **compañías de seguros** pueden usar los resultados de pruebas genéticas para determinar la elegibilidad, tasas y otras directrices

Costes



- El coste aproximado por muestra para paneles de secuenciación dirigida, ES y GS respectivamente, es 300-600 \$, 800-1.200 \$ y 1.500-5.000 \$, respectivamente
- El coste suele ser más reducido para los miembros de la familia que para el caso índice

4. Comunicación de resultados de análisis genéticos



Informe



Elementos que debe incluir el informe:

- Identificador del paciente, información clínica y demográfica; motivo para el diagnóstico genético
- Panel de genes o lista de genes analizados
- Medidas de rendimiento del test
- Resultado principal/resumen; notificación de resultado positivo/negativo
- Interpretación de las variantes
- Información adicional
- Tabla detallada de las variantes halladas (opcional)
- Cribado poligénico para dislipemia si se ha realizado. Interpretación
- Resultado secundario o accidental
- Recomendaciones
- Cláusulas de exención de responsabilidad, limitaciones y advertencias

Informe de hallazgos casuales

- La posibilidad de detectar hallazgos accidentales no relacionados con la enfermedad se reducen usando un **panel de genes concretos**
- Para análisis más completos (ES o GS), habría que **comentar de antemano con el paciente** la posibilidad de detectar hallazgos que podrían tener consecuencias familiares y de salud al margen de la dislipemia
- Hay hallazgos fortuitos para alrededor de **60 genes no relacionados con los lípidos** que deberían comunicarse a los pacientes

Atribución de patogenicidad

- No hay estándares universales y la atribución de patogenicidad a una variante puede variar entre laboratorios
- Los factores que aumentan la probabilidad de patogenicidad de una variante de ADN incluyen:



- Rareza o ausencia en la población general normolipidémica
- Cosegregación con la enfermedad en las familias
- Predicción de un impacto mecánico deletéreo al aplicar modelos computacionales
- Realización de experimentos para demostrar que la mutación tiene efectos deletéreos (p. ej., modelos in vitro o in vivo)

Si no hay suficientes datos que avalen o excluyan la patogenicidad de una variante concreta, se etiquetará como "variante de significado incierto" (VUS, *variant of uncertain significance*)

5. Consejo genético a pacientes y familiares



¿Qué debe incluir el consejo genético?

- Debe ofrecerse a **todos los sujetos con alteraciones heredables de los lípidos**, antes y después del análisis genético
- Debe incluir:

- ✓ Valoración del riesgo
- ✓ Conversación sobre la herencia y el riesgo para los familiares
- ✓ Orientación sobre los posibles resultados
- ✓ Conversación sobre los beneficios, riesgos y limitaciones
- ✓ Atención basada en la familia
- ✓ Evaluación psicológica

¿Cómo comunicar los beneficios y riesgos del cribado genético?

- Conlleva una conversación sobre la implicación de los **detalles empíricos y psicológicos** para facilitar una decisión informada
- La información se debe **adaptar al paciente**: circunstancias particulares, nivel de entendimiento y alfabetización
- Se debe tomar una **decisión compartida** entre el paciente y el proveedor de servicios

Consejo genético sobre el resultados de las pruebas

- Debe ser realizado por un clínico experto en genética y en alteraciones genéticas lipídicas
- Deberán comentarse las **implicaciones médicas y psicosociales**
- Sitio web** con consejeros genéticos certificados por regiones geográficas:



Si el paciente tiene una dislipemia genética, ¿debe la familia hacerse un cribado?

- Si un paciente tiene una dislipemia monogénica, se debe recomendar a los familiares en riesgo hacerse **al menos un análisis bioquímico**
- El **análisis en cascada** es una manera **coste-efectiva** de identificar sujetos con dislipemias genéticas
- Los clínicos deben recomendar a sus pacientes **comunicar el diagnóstico y los resultados a sus familiares en riesgo**

CONOCER LA ETIOLOGÍA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA ES FUNDAMENTAL PARA ELEGIR EL TRATAMIENTO MÁS ADECUADO PARA CADA PACIENTE

¿Existe una definición ampliamente aceptada de hipercolesterolemia y sus diversos subtipos?

► En la actualidad no existe una definición clara universalmente aceptada de "hipercolesterolemia". El valor umbral de colesterol-LDL que desencadena el inicio o la intensificación del tratamiento farmacológico hipolipemiante en pacientes de riesgo es bastante diferente del colesterol-LDL que define a un paciente con un diagnóstico de hiperlipidemia clínica. Sin embargo, los sujetos que reciben tratamiento para reducir los lípidos a menudo se clasifican erróneamente o se considera que tienen hipercolesterolemia, aunque su perfil de lípidos en realidad no se ajusta a ningún criterio objetivo particular utilizado para diagnosticar hipercolesterolemia o dislipidemia, por ejemplo, el percentil 95 ajustado por edad y sexo.

¿Qué rasgos clínicos importantes caracterizan a los trastornos lipídicos heredados?

► Las hiperlipemias hereditarias constituyen un importante problema de salud pública, y se estima que al

menos un 5% de la población general presenta un trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas. Se caracterizan por un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o triglicéridos, una mar-



DRA. ANA CENARRO

*Hospital Universitario Miguel Servet,
IIS Aragón, CIBER Cardiovascular,
Instituto Aragonés de Ciencias de la
Salud, Zaragoza.*

cada agregación familiar, un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular prematura de causa aterosclerótica y la presencia de depósitos de colesterol en tejidos extra-vasculares como la piel, los tendones y la córnea, dando lugar a xantomas y arco corneal.

¿Qué diferencias hay entre una hipercolesterolemia genética monogénica y una poligénica?

► La causa de una hipercolesterolemia genética monogénica es la existencia de una variante genética patogénica o posiblemente patogénica en alguno de los genes candidatos de hipercolesterolemia, que son el gen *LDLR*, el gen *APOB* y el gen *PCSK9*. También la existencia de una mutación puntual en el gen de *APOE*, que produce la delección de una leucina en posición 167, p.(Leu167del), ocasiona hipercolesterolemia autosómica dominante. Sin embargo, en las hipercolesterolemias poligénicas, no existen mutaciones patogénicas en los genes anteriormente mencionados, sino una acumulación de SNV

(*single nucleotide variant*), es decir, variaciones en la secuencia de ADN de un solo nucleótido, en genes que han demostrado una asociación con el colesterol-LDL en diversos estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome wide association study*). Estas variaciones, individualmente, tienen un efecto muy pequeño sobre las cifras de colesterol-LDL, pero cuando un individuo tiene una gran acumulación de estas variantes, el efecto aditivo de todas ellas da como resultado final la aparición de hipercolesterolemia, pudiendo tener un fenotipo muy semejante al de una hipercolesterolemia familiar monogénica. Este efecto aditivo se cuantifica con lo que conocemos como *polygenic risk score*, o puntuación de riesgo poligénico, considerando hipercolesterolemias poligénicas aquellas que tienen un *score* superior al percentil 90.

¿En qué se diferencian las hipercolesterolemias genéticas de las hipercolesterolemias primarias idiopáticas?

► Las hipercolesterolemias genéticas tienen una causa genética demostrada al realizar un estudio genético, bien por existir mutaciones en los genes candidatos o por presentar un *polygenic risk score* elevado, por encima del percentil 90. Sin embargo, en el caso de las hipercolesterolemias primarias idiopáticas, son situaciones de hipercolesterolemia primaria en ausencia de criterios genéticos compatibles de hipercolesterolemia y ausencia de cualquier condición o proceso secundario predisponente o factores promotores.

En un paciente con una presentación fenotípica de un trastorno lipídico genético, ¿cuándo debe plantearse la realización de una prueba genética?

► Siempre que sea posible, ante una sospecha de trastorno lipídico genético, debería realizarse la prueba

genética. Disponer de la información genética proporciona múltiples ventajas en el manejo clínico del paciente, como poder realizar un diagnóstico precoz, facilitar el diagnóstico de familiares por *cascade screening*, y permite predecir la gravedad de la hipercolesterolemia, etc.

¿Cómo influye el resultado de una prueba genética en el tratamiento?

► Los resultados genéticos son muy importantes a la hora de decidir un tratamiento, sobre todo en la actualidad, ya que disponemos de nuevos fármacos para elegir en el manejo de la hipercolesterolemia, como los inhibidores de PCSK9. Los sujetos con hipercolesterolemia poligénica responden mejor al tratamiento hipolipemiente que los sujetos con hipercolesterolemia monogénica, y consiguen objetivos de colesterol-LDL con dosis menores, por tanto, en los casos con hipercolesterolemia monogénica se recomienda un tratamiento más intensivo. También está demostrado que los sujetos portadores de la mutación p.(Leu167del) en el gen de *APOE* responden mejor a estatinas que los portadores de mutaciones en el gen del *LDLR*, por lo que no necesitan un tratamiento tan intensivo. Además, el estudio genético proporciona una información fundamental para elegir el tratamiento, como es el estado de heterocigosidad u homocigosidad de las mutaciones identificadas en el paciente.

¿Cuán importante es la clasificación de la hipercolesterolemia para establecer el tratamiento?

► Conocer la etiología de la hipercolesterolemia es fundamental a la hora de elegir el tratamiento para un paciente. Cuando la hipercolesterolemia se produce por una causa secundaria, es fundamental conocer esta causa, ya que intervenir sobre ella puede ayudar a mejorar la alte-

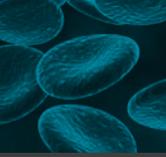
ración de los lípidos. De manera similar, saber que un paciente tiene una hipercolesterolemia primaria como la hipercolesterolemia familiar implica que se requerirá un tratamiento más intensivo, incluido el tratamiento combinado y el uso de terapias novedosas como los inhibidores de PCSK9 para ayudar al paciente a alcanzar el objetivo o el valor umbral de lípidos. Además, el diagnóstico de ciertos pacientes con hipercolesterolemia que en realidad tienen sitosterolemia o deficiencia de lipasa ácida lisosomal dirige el tratamiento hacia vías personalizadas en lugar de simplemente estatinas. De manera similar, los pacientes con hipercolesterolemia que tienen disbetalipoproteinemia o hiperlipidemia combinada pueden requerir una terapia combinada con agentes reductores de triglicéridos además de la terapia con estatinas.

¿Qué tipos de hipercolesterolemia son más difíciles de tratar?

► Sin duda, las hipercolesterolemias monogénicas homocigotas, es decir, con mutación patogénica en ambos alelos, y las más graves y difíciles de tratar son las de alelo nulo, que son los alelos con mutaciones de codón de parada, que dan lugar a que no se sintetice la proteína del receptor de LDL, por lo que los sujetos afectados no tienen receptor LDL funcional.

¿Hasta qué punto la base genética influye en la respuesta a los distintos tratamientos?

► Como he comentado anteriormente, la genética influye ampliamente en la respuesta al tratamiento, por ello es tan importante conocer la causa genética a la hora de decidir la terapia para cada paciente. En el caso de que el sujeto tenga una mutación de alelo nulo en el *LDLR*, la respuesta a estatinas va a ser mucho menor que en el caso de tener un alelo *LDLR* defectuoso.



¿Cree que un mayor uso de las pruebas genéticas permitiría estratificar mejor el riesgo aterosclerótico y, en consecuencia, prevenir algunos eventos cardiovasculares?

► El riesgo cardiovascular es dependiente de la mutación responsable de la hipercolesterolemia, ya que la

gravedad de la hiperlipemia depende, en gran medida, del tipo de mutación. Se ha demostrado que los sujetos con mutación patogénica en el *LDLR* tienen una menor supervivencia libre de evento cardiovascular que los sujetos con hipercolesterolemia poligénica. Por tanto, realizar precozmente un

diagnóstico genético para conocer la causa monogénica o poligénica de la hipercolesterolemia que presenta el paciente, y en el caso de ser monogénica, el tipo de mutación, alelo nulo o defectuoso, va a redundar en una mejor estratificación del riesgo cardiovascular.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2023 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. CRESTOR 5 mg comprimidos recubiertos con película. CRESTOR 10 mg comprimidos recubiertos con película. CRESTOR 20 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** CRESTOR 5 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio). Cada comprimido contiene 91,3 mg de lactosa monohidrato. CRESTOR 10 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio). Cada comprimido contiene 182,6 mg de lactosa monohidrato. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** CRESTOR 5 mg comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película. Comprimidos redondos, amarillos, con el grabado "ZD4522" y "5" en una cara y lisos por la cara inversa. CRESTOR 10 mg comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película. Comprimidos redondos, rosas, con el grabado "ZD4522" y "10" en una cara y lisos por la cara inversa. CRESTOR 20 mg comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película. Comprimidos redondos, rosas, con el grabado "ZD4522" y "20" en una cara y lisos por la cara inversa. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipercolesterolemia: adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con hipercolesterolemia primaria (tipo Ila 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 no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada; y 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., ácidos grasos 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 (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. **4.2 Posología y forma de administración.** Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que 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. CRESTOR puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Tratamiento de la hipercolesterolemia: la dosis inicial recomendada es 5 o 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 (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver sección 5.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 4.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver sección 4.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista. Prevención de eventos cardiovasculares: en el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día (ver sección 5.1). 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 -C-IV de Tanner). 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 (ver sección 4.4). Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina, esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento. Hipercolesterolemia familiar homocigótica: en niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día. Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 4.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina. Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población. Niños menores de 6 años de edad: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar CRESTOR en niños menores de 6 años de edad. Uso en ancianos: en pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 4.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad. Uso en pacientes con insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de 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 CRESTOR está contraindicado a cualquier dosis (ver las secciones 4.3 y 5.2). Uso en pacientes con insuficiencia hepática: No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 5.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 4.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. CRESTOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3). Raza: se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes. 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 CRESTOR. Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía: en pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 4.4). La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver sección 4.4). 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 CRESTOR 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 las secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con CRESTOR. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con CRESTOR, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de CRESTOR (ver sección 4.5). **4.3 Contraindicaciones.** CRESTOR está contraindicado: en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 6.1); en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN); en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min); en pacientes con miopatía, en pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 4.4); en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina; y 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), hipotiroidismo, historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias, historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, alcoholismo, situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos, pacientes de origen asiático y uso concomitante de fibratos. (Ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de CRESTOR, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg. Efectos musculoesqueléticos: en pacientes tratados con CRESTOR se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rhabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rhabdomiólisis con el uso de ezetimib en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rhabdomiólisis asociada a CRESTOR 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 (>5x LSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK >5x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento: al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, CRESTOR debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rhabdomiólisis, tales como insuficiencia renal, hipotiroidismo, historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias, historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, alcoholismo, edad >70 años, situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver las secciones 4.2, 4.5 y 5.2) y 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 (>5x LSN) no se deberá iniciar el tratamiento. Durante el tratamiento: debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluido si los niveles de CK son >5x LSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con CRESTOR 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 (NMIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La NMIM se caracteriza típicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas. Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia gravis o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). CRESTOR debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente. En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con CRESTOR y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miostitis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrato incluido gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozil 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 CRESTOR y gemfibrozil. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de CRESTOR con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver las secciones 4.5 y 4.8). CRESTOR no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rhabdomiólisis (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 CRESTOR y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. No debe emplearse CRESTOR 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). Reacciones adversas cutáneas graves: se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con CRESTOR inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de CRESTOR, el tratamiento con CRESTOR no se debe iniciar en este paciente en ningún momento. Efectos hepáticos: al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, CRESTOR 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 CRESTOR. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con CRESTOR 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 CRESTOR. Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 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

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

Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg, dosis única	7,39 veces ↑
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	7,1 veces ↑
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces ↑
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces ↑
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7 veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces ↑
Teriflunomida	No disponible	2,5 veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 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 ↑
Capmatinib 400 mg 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	2,0 veces ↑
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	2,0 veces ↑
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 ↑
Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedrona 400 mg 2 veces al día	No disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	1,2 veces ↑**
Disminución en el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20 % ↓
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47 % ↓

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", disminución como "↓".

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

AUC = área bajo la curva.

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización

Sistemas orgánicos MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus ¹				
Trastornos psiquiátricos					Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) Miastenia grave
Trastornos oculares					Miastenia ocular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Tos Disnea
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Trastornos hepato biliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios				Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Enzimas hepáticas aumentadas			Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia		Angioedema		Edema

¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC ≥ 30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

Crestor 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 Crestor 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 Crestor (ver las secciones 4.2 y 4.5). Intolerancia a la lactosa: 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 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/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente 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 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 (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). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina. Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Crestor 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 Crestor y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Crestor está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3). La administración concomitante de Crestor 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 Crestor y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Crestor basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1). Gemfibrozil y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de Crestor y gemfibrozil 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, si podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozil, 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 (ver las secciones 4.3 y 4.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg. Ezetimib: el uso concomitante de Crestor 10 mg con 10 mg de ezetimib provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolemicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Crestor y ezetimib (ver sección 4.4). Anticídicos: la administración concomitante de Crestor con una suspensión anticídica 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 anticídico 2 horas después de la administración de Crestor. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción. Eritromicina: el uso concomitante de Crestor 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). Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): cuando sea necesario administrar Crestor conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de Crestor. Empezar con una dosis de 5 mg de Crestor una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de Crestor 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 Crestor tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Crestor con gemfibrozil (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Crestor en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces). Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de Crestor es mayor de 20 mg. La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina: afeiltazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día. Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente. Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con Crestor 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 Crestor 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 Crestor 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 Crestor 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 fólico: no se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fólico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fólico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacocinético o farmacodinámico, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fólico sistémico es necesario, el tratamiento con Crestor se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fólico. Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Crestor está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana (ver sección 4.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Crestor sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que Crestor afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas con Crestor son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Crestor abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. Lista tabulada de 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). Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente. Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con Crestor. 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 disminuyó o desapareció de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. Se ha observado hematuria en pacientes tratados con Crestor 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 Crestor 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 ($> 5x$ 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 y 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 de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina cinasa $> 10x$ LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 4.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos. Notificación de sospechas de reacciones adversas: es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notficaram.es>. **4.9 Sobredosis.** No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodíalisis proporcione algún beneficio. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, croscopolona, estearato de magnesio. Recubrimiento: lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetato de glicerol, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro (E172) (comprimidos de 5 mg), óxido de hierro, rojo (E172) (comprimidos de 10 mg y 20 mg). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Blisters: no conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Frasco de HDPE: no conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** 5 mg, 10 mg y 20 mg. Blisters de aluminio/aluminio de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos. Frascos de HDPE: 30 y 100 comprimidos. Puede que no se comercialicen todos los 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.** AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.; C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Álamo; 28033, Madrid (España). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Crestor 5 mg comprimidos recubiertos con película: 70.334. Crestor 10 mg comprimidos recubiertos con película: 70.243. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película: 70.244. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Crestor 10 mg y 20 mg: noviembre 2008. Crestor 5 mg: enero 2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio 2023. **11. PRESENTACIÓN Y PVP (IVA):** Crestor 5 mg comprimidos recubiertos con película, 28 unidades: 4,93 €. Crestor 10 mg comprimidos recubiertos con película, 28 unidades: 9,87 €. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 unidades: 19,72 €. **Medicamento sujeto a prescripción médica. Especialidad reembolsable por el S.N.S. con aportación normal.**

1. Nombre del medicamento. Ateroger 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Ateroger 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. Composición cualitativa y cuantitativa.** Ateroger 10 mg/10 mg. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio) y 10 mg de ezetimiba. Ateroger 20 mg/10 mg. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio) y 10 mg de ezetimiba. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. Forma farmacéutica.** Comprimido recubierto con película. Ateroger 10 mg/10 mg: Comprimidos recubiertos con película de forma redonda, de color rosa, redondos, con un diámetro de 10,1 mm, grabado con "AL" en una cara. Ateroger 20 mg/10 mg: Comprimidos recubiertos con película de forma redonda, de color rosa, redondos, con un diámetro de 10,7 mm, lisos en ambas caras. **4. Datos clínicos. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Hipercolesterolemia. Ateroger está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los monocomponentes administrados de forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba. Rosuvastatina/ezetimiba puede administrarse dentro de un intervalo de dosis de 10/10 mg a 20/10 mg. La dosis recomendada es de un comprimido de la concentración dada al día. Se puede tomar con o sin alimentos. Ateroger no es adecuado para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas. El tratamiento debe individualizarse según los niveles deseados de lípidos, el objetivo recomendado del tratamiento y la respuesta del paciente. Se puede realizar un ajuste de la dosis después de 4 semanas cuando sea necesario. Rosuvastatina/ezetimiba 10 mg/10 mg no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieran dosis de 20 mg de rosuvastatina. Ateroger debe tomarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rosuvastatina/ezetimiba en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8., 5.1. y 5.2., pero no se puede hacer una recomendación posológica. **Uso en pacientes de edad avanzada.** En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina (ver sección 4.4.). La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas. **Dosis en pacientes con insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado para cualquier dosis (ver las secciones 4.3. y 5.2.). **Dosis en pacientes con insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Ateroger en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh >9) (ver secciones 4.4. y 5.2.). Rosuvastatina/ezetimiba 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 las secciones 4.4. y 5.2.). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada. **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. **Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía.** En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg (ver sección 4.4.). La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El tratamiento de inicio solo debe hacerse con los monocomponentes y, después de ajustar las dosis adecuadas, se puede cambiar a la combinación a dosis fija con la concentración adecuada. **Terapia concomitante.** La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando Ateroger 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, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir; ver las secciones 4.4. y 5.2.). Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Ateroger, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante así como los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5.). **Forma de administración.** Via oral. Ateroger debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse enteramente con un poco de agua. **4.3. Contraindicaciones.** Este medicamento está contraindicado – en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. – en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN) (ver sección 4.4.) – durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6.) – en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 5.2.) – en pacientes con miopatía (ver sección 4.4.) – en pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5.). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Efectos musculoesqueléticos.** En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej., mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de la creatinina fosfoquinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ezetimiba, cualquier estatina y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante y que se asocie con un aumento del riesgo de rabdomiólisis. Debe advertirse a todos los pacientes que empiecen el tratamiento que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular (ver sección 4.8.). **Efectos hepáticos.** En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 x límite superior normal [LSN]). Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de iniciar el tratamiento con Ateroger. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda Ateroger en estos pacientes (ver sección 5.2.). **Enfermedad hepática y alcohol.** Ateroger debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática. **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, siendo 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.). **Medida de la Creatinina Kinasa.** No deben medirse los niveles de creatinina (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 debe realizar de nuevo la prueba al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se debe iniciar el tratamiento. **Antes de iniciar el tratamiento.** Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Ateroger debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen: – Insuficiencia renal. – Hipotiroidismo. – Antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias. – Antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato. – Abuso de alcohol. – Edad >70 años. – Situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver sección 5.2.). – Uso concomitante de fibratos. En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se debe 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 <5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. 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 (MNIIM) durante o después del tratamiento con estatina, incluida la rosuvastatina. La MNIIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatinina Kinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatina. 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 miostitis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fólico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina/ezetimiba y gemfibrozilo. Debe sospecharse cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Ateroger con fibratos frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones. No debe emplearse Ateroger 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 graves metabólicos, endocrinos o electrolíticos, o convulsiones no controladas). **Ácido úsido.** Ateroger no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido úsido o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido úsido. En pacientes en los que el uso de ácido úsido sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatina se debe interrumpir mientras dura el tratamiento con ácido úsido. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido úsido y estatina en combinación (ver sección 4.5.). Se recomienda a los pacientes que consulten consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatina puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido úsido. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido úsido sistémico, se ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Ateroger y ácido úsido solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. **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 Ateroger 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/ezetimiba 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 (ver las secciones 4.2. y 4.5.). **Fibratos.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha de colestiliasis en un paciente que recibe Ateroger y fenofibrato, se indican las exploraciones complementarias de la vesícula biliar y debe suspenderse esta terapia (ver secciones 4.5. y 4.8.). **Anticoagulantes.** Si se añade Ateroger a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, debe controlarse cuidadosamente el índice internacional normalizado (INR) (ver sección 4.5.). **Ciclosporina.** Ver secciones 4.3. y 4.5. **Raza.** Los estudios farmacocinéticos con rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 4.2 y 5.2.). **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 estatina. **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 estatina. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 mg/m², 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 colesterol en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ateroger en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad. **Reacciones adversas cutáneas graves.** Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Ateroger inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Ateroger, el tratamiento con Ateroger no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Contraindicaciones. Ciclosporina:** durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver sección 4.3.). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. Ateroger está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3.). En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. **Combinaciones no recomendadas. 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 sección 4.5 Tabla.). 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 Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver secciones 4.2., 4.4. y 4.5. Tabla.). La combinación no es adecuada para la terapia inicial. La iniciación del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, solo debe realizarse con los monocomponentes y tras fijar las dosis adecuadas es posible el cambio a la combinación de dosis fijas de la dosis adecuada. **Inhibidores de proteínas transportadoras:** la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de flujo BCRP. La administración concomitante de Ateroger con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver Secciones 4.2., 4.4. y 4.5. Tabla.). **Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:** la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4.). La administración concomitante con gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,7 veces). De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa entre rosuvastatina y fenofibrato, sin embargo, si podría darse una interacción farmacodinámica. La administración concomitante con fenofibrato aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 veces). Fenofibrato y otros fibratos 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. En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colestiliasis y enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones 4.4. y 4.8.). Si se sospecha colestiliasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver sección 4.8.). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colestiliasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Posología del medicamento con el que interactuación	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
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg, 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, 2 veces al día, 17 días	20 mg, 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg, 1 vez al día/dasabuvir 400 mg, 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg, 1 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg, 1 vez al día, 7 días	5 mg, 1 vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces
Clopidogrel 300 mg de carga seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg, 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
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 **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 2 veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Alegitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg, 3 veces al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg, 3 veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg, 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg, 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg, 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Etrintromicina 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%
Regorafenib 160 mg, OD, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3,8 veces

*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 diferencia 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.

no en todas las especies (ver sección 5.3.). No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba. **Ácido fusídico:** el riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. Ver también sección 4.4. **Otras interacciones. Anticácidos:** la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión anticácida 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 anticácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción. La administración simultánea de anticácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC₀₋₂₄ 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 flucanazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4). En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa. **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. La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade Ateroger a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4). **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. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel). **Colestiramina:** La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55%. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2). **Estatinas:** No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina. **Ticagrelor:** ticagrelor podría afectar a la excreción renal de la rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque el mecanismo exacto es desconocido, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina provocó una disminución de la función renal, y un aumento de los niveles de CPK y rhabdomiólisis. **Otros medicamentos:** De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes entre rosuvastatina y digoxina. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glicipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente. **Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también tabla debajo):** Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. 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 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 interactúen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozil (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Ateroger está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas. **Embarazo. 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.). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Ateroger, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente. **Ezetimiba.** No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3.). **Lactancia. Rosuvastatina:** La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana (ver sección 4.3.). **Ezetimiba.** Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche materna. **Fertilidad.** No hay ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de ezetimiba sobre la fertilidad en humanos. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra (ver sección 5.3.). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina y/o ezetimiba sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. 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. En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo. Según los datos disponibles, en los ensayos clínicos se trataron 1.200 pacientes con una combinación de rosuvastatina y ezetimiba. Como se ha notificado en la bibliografía publicada, los acontecimientos adversos más frecuentes relativos al tratamiento combinado de rosuvastatina y ezetimiba en los pacientes hipercolesterolémicos son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor muscular. Son reacciones adversas conocidas de los principios activos, no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimiba, en cuanto a efectos adversos (ver sección 5.2). Tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente. **Efectos renales:** se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en $< 1\%$ de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un menor incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía 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 miostitis) y, muy raramente, rhabdomiólisis 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 rhabdomiólisis, 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. **Valores de laboratorio.** En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST $> 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5%) y con placebo (0,3%). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron suspenso el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo (ver sección 4.4.). En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK $> 10 \times \text{LSN}$ en 4 de 1.674 (0,2%) pacientes a los que se les administró ezetimiba sola frente a 1 de 786 (0,1%) pacientes a los que se les administró placebo y 1 de 917 (0,1%) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4%) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rhabdomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4.). **Población pediátrica.** La seguridad y eficacia de rosuvastatina/ezetimiba en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido (ver sección 5.1.). **Rosuvastatina.** En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina quinasa $> 10 \times \text{LSN}$ y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos. **Ezetimiba.** Pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad). En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía. En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** No hay datos publicados sobre sobredosis con rosuvastatina. No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina. En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante 14 días, o 40 mg/día de ezetimiba a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras administrar dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y dosis de 3.000 mg/kg en perros. Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodilísis proporcione algún beneficio. **5. Propiedades farmacológicas.** Consultar ficha técnica completa en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA, a través del siguiente link <https://www.aemps.gub.es>. **6. Datos farmacológicos. 6.1. Lista de excipientes.** *Rosuvastatina – Nucleo.* Almidón pregelatinizado (maíz), Celulosa microcristalina (E-460), Meglumina, Fosfato de hidrógeno dihidrato de sodio (E-341), Croscopolvidona (E-1202), Sílice coloidal anhidra (E-551), Estearil fumarato de calcio. *Ezetimiba – Nucleo.* Manitol (E-421), Butilhidroxianisoles (E-320), Laurilsulfato sódico (E-487), Croscarmelosa sódica (E-468), Povidona (K-30) (E-1201), Óxido de hierro rojo (E-172), Estearato de magnesio (E-470), Estearil fumarato de sodio. *Recubrimiento.* Hipromelosa (E-464), Dióxido de litio (E-171), Macrogol 4000, Óxido de hierro rojo (E-172). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. **6.5. Pureza y contenido del envase.** Ateroger 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película y Ateroger 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película. Envases blísteres de OPA/PA/PVC-Al. Envases de 10, 30, 60, 90 comprimidos recubiertos con película. 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.** Mylan IRE Healthcare Limited. Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irlanda. **8. Número(s) de autorización de comercialización.** Ateroger 10mg/10mg: 83657. Ateroger 20 mg/10 mg: 83658. **9. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización.** Fecha de la primera autorización: octubre 2018. Fecha de la primera renovación: octubre/2023. **10. Fecha de la revisión del texto.** 08/2022. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REMBOLSO.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida únicamente para los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. **6.2. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO.** Ateroger 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos PVP IVA 26,54 euros. CN: 724254. Ateroger 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: envase de 30 comprimidos PVP IVA 30,72 euros. CN: 724258. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios www.aemps.gub.es. **13. FECHA ELABORACIÓN MATERIAL:** Julio 2023. **CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR. ATEROGERCOM.S**

1. La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión) – para rosuvastatina.

2. Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización.

3. La ezetimiba en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con ezetimiba (N = 2.396) y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (N = 1.159).

4. La ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con una estatina (N = 11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N = 9.361).

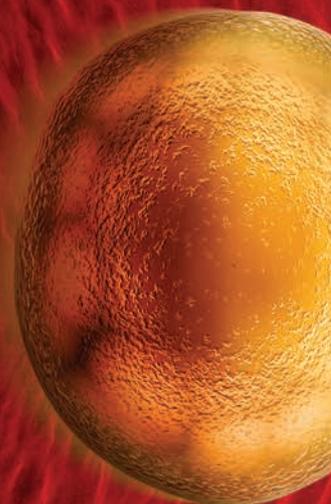
5. Reacciones adversas adicionales de ezetimiba notificadas en la experiencia posterior a la comercialización. Dado que estas experiencias adversas se han identificado a partir de informes espontáneos, se desconocen sus verdaderas frecuencias y no es posible estimarlas.

Clasificación órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia ²		Trombocitopenia ⁵
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema ²		Hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema) ⁵
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito ³			
Trastornos psiquiátricos					Depresión ^{2,5}
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^{2,4} , mareos ²	Parestesia ⁴		Polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	Neuropatía periférica ² ; alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) ² ; mareo ² ; parestesia ⁵
Trastornos vasculares		Sofocos ³ ; hipertensión ³			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos ³			Tos ² , disnea ^{2,5}
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ² , náusea ² , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ³ , flatulencia ³	Dispepsia ³ ; reflujo gastroesofágico ³ ; náusea ³ ; sequedad de boca ⁴ ; gastritis	Pancreatitis ²		Diarrea ² pancreatitis ⁵ ; estreñimiento ⁵
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas ²	Ictericia ² , hepatitis ²	Hepatitis ⁵ , colelitiasis ⁵ , colecistitis ⁵
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito ^{2,4} , exantema ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			Síndrome de Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ² , reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ^{2,4}	Artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dolor en el cuello ³ ; dolor de espalda ⁴ ; debilidad muscular ⁴ ; dolor en las extremidades ⁴	Miopatía (incluida miostitis) ² , rhabdomiólisis ² , síndrome similar a lupus, rotura muscular	Artralgia ²	Miopatía necrotizante inmunomediada ² , alteraciones en los tendones a veces agravadas por rotura ² , artralgia ³ , mialgia ³ ; miopatía/rhabdomiólisis ⁵ (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios				Hematuria ²	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia ² , fatiga ³	Dolor en el pecho ³ , dolor ³ , astenia ⁴ ; edema periférico ⁴			Edema ² , astenia ⁵
Exploraciones complementarias	Aumento de la ALT y/o AST ⁴	Aumento de la ALT y/o AST ³ ; aumento de la CPK en sangre ³ ; aumento de la gamma-glutamil transferasa ³ ; análisis de función hepática anormal ³			



CRESTOR[®]
rosuvastatina

CN. 661858 - Crestor 5 mg. 28 comprimidos
CN. 661872 - Crestor 10 mg. 28 comprimidos
CN. 661873 - Crestor 20 mg. 28 comprimidos





Potencia EXTRA contra el colesterol¹

Alcanza los objetivos de c-LDL² al menor precio^{*,3}

*Comparado con el tratamiento combinado de atorvastatina + ezetimiba.

Referencias: **1.** Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, *et al.* Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROSuvastatin and eZETimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016;34(5):371-82. **2.** Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019. **3.** Fácila Rubio L, Pínto Sala X, Cinza Sanjurjo S, *et al.* Herramienta para la selección de la estatina más eficiente en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto, muy alto o extremo en España. *Revista Española de Economía de la Salud.* 2019;14(3):606-17.