

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS
23 ABR 2010
N° Ref MT 11048/09
N° Registro F-46714/08
Firma Profesional: *[Signature]*

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

CRESTOR™ 5mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg de rosuvastatina como rosuvastatina calcica.

3. FORMA FARMACEUTICA

5 mg comprimidos recubiertos - redondos, biconvexos, 7 mm, de color amarillo.

10 mg comprimidos recubiertos - redondos, biconvexos, 7 mm, de color rosado.

20 mg comprimidos recubiertos - redondos, biconvexos, 9 mm, de color rosado.

40 mg comprimidos recubiertos - oval, biconvexos, 11.4 x 6.9 mm, de color rosado.

Los comprimidos están impresos con 'ZD4522' y la dosis para cada comprimido.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CRESTOR está indicado, como adyuvante de la dieta y el ejercicio para:

Prevención de enfermedad cardiovascular primaria:

Crestor está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, reducir el riesgo de infarto al miocardio, reducir el riesgo de procedimientos de revascularización en personas sin enfermedad coronaria evidente pero con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular basado en edad: ≥50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres, hsPCR ≥ 2 mg/L, y la presencia de a menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión, HDL-C bajo, fumar, o historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

~~Prevención de Eventos Cardiovasculares~~

~~En pacientes adultos con un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular aterosclerótica con base en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales~~

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

**FOLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

~~como un nivel hsCRP elevado, edad, hipertensión, HDL-C bajo, hábito de fumar o una historia familiar de enfermedad coronaria prematura, CRESTOR está indicado para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, síncope, IM, angina inestable o revascularización arterial).~~

Pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta para reducir los niveles totales de colesterol, LDL-C, Apo B, Colesterol no HDL y triglicéridos y para aumentar el HDL-C. Pacientes con hipertrigliceridemia. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, para reducir los niveles de LDL-C, Colesterol total y Apo B. Detener la progresión de la aterosclerosis como parte de la estrategia de reducir los niveles de C total y LDL-C

También está indicado como adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipo III).

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH):

En conjunto con la dieta para reducir los niveles de Colesterol total, LDL-C y Apo B en niños y niñas adolescentes cuya menarquia ocurrió al menos un año atrás, de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica si luego de un adecuado tratamiento con dieta están presentes los siguientes hallazgos: LDL-C > 190 mg/Dl ó > 160 mg/Dl y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (ECV) ó dos o más factores de riesgo de ECV.

~~CRESTOR está indicado para reducir el colesterol total, LDL-C y Apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH).~~

4.2 Posología y forma de administración

El rango de dosis usual es de 10-40 mg por vía oral una vez al día.

La dosis de CRESTOR debe ser individualizada según el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente. La mayoría de los pacientes son controlados con la dosis inicial. Sin embargo, en caso necesario, se puede realizar un ajuste de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

CRESTOR puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Adultos:

Hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), dislipidemia mixta, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, disminución de la progresión de la aterosclerosis

La dosis usual de inicio es 10 mg una vez al día. Si se necesita, una dosis de inicio de 5mg está disponible para poblaciones especiales de pacientes.

Para pacientes con hipercolesterolemia severa (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), se puede considerar una dosis de inicial de 20mg.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica se recomienda una dosis inicial de 20mg una vez al día.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica el rango de dosis habitual es 5-20 mg por vía oral una vez al día. La dosis debe ser titulada adecuadamente para lograr la meta de tratamiento. *Los ajustes deben hacerse a intervalos de 4 semanas o más.* La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg no han sido estudiadas en esta población.

La experiencia pediátrica está limitada a una pequeña cantidad de niños (de 8 años o más) con hipercolesterolemia familiar homocigoto, por lo tanto no se recomienda el uso pediátrico.

Uso en ancianos

No se requiere de un ajuste en la dosis.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

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

La dosis inicial recomendada es de 5mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina < 60mL/min)

La dosis de 40mg se encuentra contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

CRESTOR se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa, en todas sus dosis.

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No hubo aumento en la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, el aumento de la exposición sistémica se ha observado en sujetos con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9. En estos pacientes una evaluación de la función renal se debe considerar. No existe experiencia en pacientes con

puntuaciones Child-Pugh superiores a 9. CRESTOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (Ver contraindicaciones)

Raza

Se debe considerar una dosis de inicio de 5mg de CRESTOR para pacientes de origen asiático. Aumentos en la concentración plasmática de rosuvastatina ha sido observado en sujetos asiáticos (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso y Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). El incremento en la exposición sistémica debe ser tomada en consideración cuando se trate a pacientes asiáticos cuya hipercolesterolemia no es adecuadamente controlada con dosis sobre 20mg/diarios. La dosis de 40mg está contraindicada en estos pacientes.

Terapia concomitante

Se ha demostrado que CRESTOR tiene eficacia aditiva cuando es usado en combinación con fenofibrato y niacina. CRESTOR también puede ser utilizado en combinación secuestrantes de ácidos biliares. (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Interacciones que requieren ajuste de dosis

Ciclosporina: Incremento en la exposición sistémica a rosuvastatina ha sido observada en pacientes que toman concomitantemente CRESTOR y ciclosporina. La dosis de CRESTOR se deberá limitar a 5 mg en pacientes que usen ciclosporina.

Lopinavir/Ritonavir: Los pacientes que toman una combinación de lopinavir y ritonavir, la dosis de CRESTOR se deberá limitar a 10mg al día.

Gemfibrozilo: Se debe evitar el uso de CRESTOR concomitantemente con gemfibrozilo, por cuanto se ha observado incrementos en la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes que toman concomitantemente CRESTOR y gemfibrozilo. Los pacientes que estén tomando esta combinación no debe exceder de la dosis de CRESTOR 10mg una vez al día. (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

4.3 Contraindicaciones

CRESTOR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este producto.

CRESTOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

CRESTOR está contraindicado durante el embarazo, la lactancia y en mujeres de edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos apropiados.

- En pacientes con insuficiencia renal severa.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

- En pacientes con miopatía.
- En pacientes en tratamiento con ciclosporina.
- La dosis de 40mg se encuentra contraindicada en pacientes que presentan factores predisponentes para miopatía/rabdomiólisis

Tales factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina < 60mL/min)
- Hipotiroidismo
- Antecedentes de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa con un fibrato
- Abuso de alcohol
- Situaciones en las que puede haber aumento de los niveles plasmáticos
- Pacientes asiáticos
- Uso concomitante de fibratos

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Hígado:

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, CRESTOR debe ser utilizado con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática

Se recomienda que la función hepática sea efectuada antes y 3 meses después del inicio del tratamiento. CRESTOR debería discontinuarse o reducir la dosis. Si el nivel de transaminasas es mayor que 3 veces el límite superior normal. La tasa de notificación de eventos adversos severos a nivel hepático (principalmente transaminasas aumentadas) durante el uso post comercialización, es mayor con la dosis de 40mg.

Músculo esquelético:

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo, mialgia y miopatía no complicada, y raramente, rabdomiolisis en pacientes tratados con rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, los índices de reportes de rabdomiolisis son mayores a la dosis más alta existente en el mercado. En pacientes que puedan desarrollar cualquier signo o síntoma que sugiera miopatía deben tener controlados sus niveles de CK. La terapia con CRESTOR se

debe discontinuar si los niveles de CK son marcadamente elevados ($> 10 \times \text{ULN}$) o si se diagnostica o sospecha de miopatía.

En estudios con CRESTOR, no se obtuvo evidencia de aumento de los efectos sobre el músculo esquelético en una pequeña cantidad de pacientes que recibieron CRESTOR y terapia concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento en la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que recibían otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa de junto con ciclosporina, derivados del ácido fíbrico incluyendo gemfibrozil, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos.

CRESTOR debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores predisponentes para miopatía, tales como insuficiencia renal, edad avanzada e hipotiroidismo, o situaciones donde un aumento en los niveles plasmáticos pudiera ocurrir. (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

CRESTOR debe ser temporalmente no utilizado en cualquier paciente con alguna condición aguda y seria sugerente de miopatía o predisponente al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (por ej, sépsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrino y electrolíticos severos; o crisis no controladas)

Raza:

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en sujetos asiáticos comparados con sujetos caucásicos (ver Posología y Método de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

La evaluación de crecimiento lineal (altura), el peso, el **BMI IMC** (índice de masa corporal), y características secundarias de la maduración sexual por la clasificación de Tanner en pacientes pediátricos tomando rosuvastatina está limitada a un período de un año. (Ver la Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina: La farmacocinética de la warfarina no es significativamente afectada luego de la co-administración de CRESTOR. Sin embargo, como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la co-administración de CRESTOR y warfarina puede resultar en la elevación de INR comparado con warfarina sola. En pacientes que reciben antagonistas de vitamina K el monitoreo es recomendado tanto al inicio como al discontinuar la terapia con CRESTOR o a continuación del ajuste de dosis

Ciclosporina: La co-administración de CRESTOR con ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Sin embargo, los niveles plasmáticos ABC (0-t) de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces mayores que los observados en voluntarios sanos que recibieron igual dosis (ver Sección 4.2 Posología y forma de administración).

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Gemfibrozilo: El uso concomitante de CRESTOR y gemfibrozilo produjo un aumento de 2 veces en el C_{max} y ABC (0-t) de rosuvastatina (ver Sección 4.2 Posología y forma de administración y Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)

~~**Lopinavir / ritonavir:** En un estudio farmacocinético, la co-administración de CRESTOR y un producto combinado de dos inhibidores de proteasas (400 mg lopinavir / 100 mg ritonavir) en voluntarios sanos fue asociado con un aumento de 2 veces y 5 veces de los niveles plasmáticos ABC_(0,24) y C_{max} de rosuvastatina respectivamente. Cualquier interacción entre CRESTOR y otro inhibidor de proteasa no ha sido estudiado.~~

~~Se debe tener en consideración ambas situaciones, el beneficio de disminuir los niveles de lípidos con el uso de CRESTOR en pacientes con VIH que reciben lopinavir/ritonavir, y el riesgo potencial de la exposición aumentada a rosuvastatina cuando el tratamiento con CRESTOR se inicia o se ajusta la dosificación. Por tanto, no es recomendable el uso conjunto de rosuvastatina e inhibidores de la proteasa.~~

Inhibidores de proteasa: Ha sido observada exposición sistémica incrementada a la rosuvastatina en los sujetos que recibieron CRESTOR con varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se deberá tener en cuenta el beneficio de la reducción de lípidos mediante el uso de CRESTOR en pacientes con VIH que recibieron inhibidores de proteasa y el potencial para concentraciones plasmáticas incrementadas de rosuvastatina cuando se inicia y se titulan las dosis de CRESTOR en los pacientes tratados con inhibidores de proteasa.

Antiácidos: La administración simultánea de CRESTOR con una suspensión antiácida que contenga hidróxido de aluminio y magnesio produjo una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina en aproximadamente un 50%. Este efecto fue mitigado cuando el antiácido era administrado 2 horas después de CRESTOR. La relevancia clínica de esta interacción no ha sido estudiada

Enzimas de citocromo P450: Resultados de estudios in vitro e in vivo muestran que rosuvastatina no tiene interacciones clínicamente significativa sobre citocromo P450 (como sustrato, inhibidor o inductor)

Otros medicamentos:

No hubo interacciones clínicamente significativas con anticonceptivos orales, digoxina, ezetimibe o fenofibrato.

En estudios clínicos CRESTOR fue administrado con agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal. Estos estudios no produjeron ninguna evidencia clínicamente significativa de interacciones adversas.

4.6 Embarazo y lactancia

No ha sido establecida la seguridad de CRESTOR durante el embarazo y mientras se está amamantando. Las mujeres con potencial reproductivo deben tomar medidas anticonceptivas apropiadas. (ver Sección 4.3 Contraindicaciones).

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar o utilizar maquinaria

Estudios farmacológicos revelan que no hay evidencia de que CRESTOR provoque efectos sedativos. Desde el perfil de seguridad, no se espera que CRESTOR produzca efectos adversos que alteren la capacidad de manejar o usar maquinarias. Sin embargo, algunos pacientes podrían sentir mareos durante el tratamiento. Se debe advertir a los pacientes que antes de conducir u operar maquinaria, verifiquen la respuesta de su organismo al medicamento y si sienten mareos, deberían evitar dichas actividades.

4.8 Efectos no deseados

CRESTOR es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos vistos con CRESTOR son generalmente leves y pasajeros. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con CRESTOR se han retirado por eventos adversos. Este índice de retiros fue comparable con lo reportado en pacientes que recibían placebo.

Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Dolor de cabeza, mialgia, astenia, constipación, mareos, náusea, dolor abdominal

No común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Prurito, rash y urticaria.

Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)

Miopatía (incluyendo miositis), reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema), rabdomiolisis, pancreatitis.

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

Efectos en Músculo Esquelético: Se ha reportado mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y raramente rabdomiolisis en pacientes tratados con CRESTOR en distintas dosis y en particular con dosis superiores a 20mg.

Un aumento de los niveles de creatinina, relacionado con la dosis ha sido observado en pacientes que toman rosuvastatina, la mayoría de los casos han sido leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK se elevan por sobre 5 veces el límite superior normal, debe discontinuarse el tratamiento.

Efectos en Resultados de Laboratorio: Como con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, se ha observado aumento de transaminas hepática y CK relacionado a dosis en un grupo reducido de pacientes que estaban recibiendo rosuvastatina. Resultados anormales de uroanálisis (dipstick- proteinuria positiva) han sido observados en un reducido número de pacientes que estaban recibiendo CRESTOR y otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. La proteína detectada fue mayormente tubular en origen. En muchos de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente cuando se continua la terapia, y no es predictiva de insuficiencia renal aguda o progresiva.

Otros efectos:

En un estudio clínico controlado de larga duración se demostró que CRESTOR no tiene efectos dañinos sobre la visión.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

En pacientes tratados con CRESTOR, no hubo daño de la función adrenocortical.

Experiencias Post Marketing:

Junto con lo anterior, los siguientes efectos adversos han sido reportados durante la comercialización de CRESTOR:

Desórdenes músculoesqueléticos: Muy raro: artralgia.

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

Desórdenes hepatobiliares : Muy raro: ictericia, hepatitis; *raro:* aumento de transaminasas hepáticas.

Desórdenes del sistema nervioso: Muy raro: pérdida de memoria

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

El perfil de seguridad del CRESTOR es similar en niños o adolescentes y adultos, aunque las elevaciones de CK > 10 x LSN y los síntomas musculares posteriores al ejercicio o la actividad física incrementada, que se resolvieron con la continuación del tratamiento, fueron observadas con más frecuencia en ensayos clínicos de los niños, niñas y adolescentes. Sin embargo, las mismas advertencias y precauciones especiales para su uso en los adultos también se aplican a los niños y adolescentes [ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso].

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis. En el caso de ocurrir, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte según lo necesario. La hemodiálisis tiene pocas probabilidades de ser beneficiosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Clasificación terapéutica

ATC code C10AA07.

1.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

La Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitada por velocidad que convierte la coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA en

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

mevalonato, precursor del colesterol. El principal lugar de acción de rosuvastatina es el hígado, órgano meta para la reducción del colesterol. En el hígado los Triglicéridos (TG) y el colesterol son incorporados, con apolipoproteína B (ApoB), dentro de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y liberadas en el plasma para ser entregadas a tejidos periféricos. Las partículas de VLDL son ricas en TG. El Colesterol, rico en proteínas de baja densidad (LDL), es formado a partir de VLDL y es primariamente eliminado por la alta afinidad del Receptor LDL en hígado

La Rosuvastatina produce sus efectos de modificación de lípidos de dos maneras: aumenta el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, estimulando la captación y catabolismo de LDL, e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo de esta forma la cantidad total de partículas VLDL y LDL

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que contienen ApoA-I está involucrada, entre otras cosas, en el transporte de colesterol desde los tejidos hacia el hígado (transporte reverso de colesterol).

La participación de LDL-C en la aterogénesis ha sido bien documentado. Estudios epidemiológicos han establecido que alto LDL-C, bajo HDL-C y ApoA-I han sido relacionados a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Estudios intervencionales han mostrado beneficios en la mortalidad y en índices de eventos CV al reducir LDL-C y TG o al aumentar HDL-C. Datos recientes han relacionado los efectos beneficiosos de los inhibidores de HMG-CoA reductasa para disminuir no-HDL (i.e. todo colesterol circulante no HDL) y ApoB o para reducir el índice ApoB/ApoA-I.

Eficacia clínica:

CRESTOR reduce el colesterol LDL, el colesterol total y los triglicéridos y aumenta el colesterol HDL. También reduce ApoB, no HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG y aumenta ApoA-I (ver Tabla 1 y 2).

CRESTOR también reduce los índices de LDL-C/HDL-C, colesterol total/HDL-C, no HDL-C/HDL-C y ApoB/ApoA-I.

La respuesta terapéutica a CRESTOR resulta evidente dentro de 1 semana de iniciada la terapia y el 90% de la respuesta máxima se alcanza usualmente en 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza usualmente a las 4 semanas y se mantiene de ahí en adelante.

Tabla 1 Respuesta a Dosis en Pacientes con Hipercolesterolemia Primaria (Tipo IIa y IIb) (cambio porcentual medio ajustado desde valores basales)

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

Tabla 2 – Respuesta a Dosis en Pacientes con Hipertrigliceridemia (Tipo IIb o Tipo IV) (Cambio %Promedio desde valores basales)

Dosis	N	TG	LDL-C	Total-C	HDL-C	NonHDL-C	VLDL-C	VLDL-TG
Placebo	26	1	5	1	-3	2	2	6
5	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Los datos en las Tablas 1 y 2 son confirmados por el más amplio programa clínico en más de 5.300 pacientes que han recibido CRESTOR.

En un amplio estudio de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, 435 pacientes recibieron CRESTOR entre 20 mg y 80 mg con titulación de la dosis. Todas las dosis de CRESTOR mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y el tratamiento para alcanzar los objetivos. Luego de la titulación a 40 mg (12 semanas de tratamiento), el C-LDL se redujo en un 53%

En un estudio abierto con titulación, 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota fueron evaluados en cuanto a su respuesta a CRESTOR 20 – 40 mg. En la población general, la reducción media de C-LDL fue de 22%. En los 27 pacientes con al menos 15% de reducción a la semana 12 (se consideran la población respondedora), el promedio de reducción de LDL-C fue 26% a dosis de 20mg y 30% a dosis de 40mg. De los 13 pacientes con LDL-C menor que 15%, 3 no tuvieron respuesta o un aumento de LDL-C.

En el estudio METEOR, el efecto de rosuvastatina 40mg en la progresión de aterosclerosis fue valorado mediante ultrasonido B-mode de las arterias carótidas. En este estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, 984 sujetos con bajo riesgo de enfermedad cardíaca (definido como Framingham riesgo <10% durante diez años) y con un promedio de LDL-C de 154.5mg/dL pero con aterosclerosis subclínica detectada por CIMT (Carotid Intima

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Media Thickness) fueron randomizados en una relación 5:2 para tratamiento con rosuvastatina 40mg o placebo por 2 años. La rosuvastatina mostró significativamente un retardo en la progresión de la aterosclerosis en carótida comparada con placebo. La diferencia en el rango de cambio en el máximo CIMT de los 12 sitios de la arteria carótida encontrado en los pacientes tratados con rosuvastatina y pacientes tratados con placebo fue -0.0145 mm/año (95% CI -0.0196, -0.0093; $p < 0.0001$). El cambio desde los valores basales para el grupo rosuvastatina fue -0.0014 mm/año (95% CI -0.0041, 0.0014) pero no fue significativamente diferente desde el cero ($p = 0.3224$). Los efectos benéficos de rosuvastatina fueron consistentes en los 4 CIMT endpoints secundarios. Hubo una progresión significativa en el grupo placebo (+0.0131 mm/año; 95% CI 0.0087, 0.0174; $p < 0.0001$). En el grupo rosuvastatina, 52.1% de los pacientes demostraron ausencia de progresión de la enfermedad (i.e. regresión) comparado con 37.7% de los pacientes en el grupo placebo ($p = 0.0002$). La rosuvastatina 40mg fue bien tolerada y los datos fueron consistentes a lo establecido en el perfil de seguridad para rosuvastatina.

En un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego, cruzado, 32 pacientes (27 con genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ y 4 con mutación en apo E [Arg145Cys]) con disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) recibieron rosuvastatina 10 o 20 mg diarios por 6 semanas. Rosuvastatina redujo colesterol no-HDL (end point primario) y los niveles de lipoproteína circulante remanente. Los resultados son mostrados en la tabla de abajo.

Tabla 3 – Efecto de Rosuvastatina 10mg y 20mg sobre la modificación de lípidos en Disbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia Frederickson tipo III) después de Seis semanas mediante Cambio en la Media Porcentual (95% CI) desde la Basal (N=32)

Dosis	Total-C	TG	NonHD L-C	VLDL- C + IDL-C	LDL-C	HDL-C	RLP-C	Apo-E
10	-43.3	-40.1	-48.2	-46.8	-54.4	10.2	-56.4	-42.9
	(-46.9, -37.5)	(-44.9, -33.6)	(-56.7, -45.6)	(-53.7, -39.4)	(-59.1, -47.3)	(1.9, 12.3)	(-67.1, -49.0)	(-46.3, -33.3)
20	-47.6	-43.0	-56.4	-56.2	-57.3	11.2	-64.9	-42.5
	(-51.6, -42.8)	(-52.5, -33.1)	(-61.4, -48.5)	(-67.7, -43.7)	(-59.4, -52.1)	(8.3, 20.5)	(-74.0, -56.6)	(-47.1, -35.6)

El Estudio Multinacional Controlado de la Rosuvastatina en la Insuficiencia Cardíaca (CORONA) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 5011 sujetos con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática crónica tratados con rosuvastatina 10 mg (n = 2514) o placebo (n = 2497) para una duración promedio de tratamiento de 2.5 años. Cuando fue añadida rosuvastatina 10 mg a la amplia base de terapia farmacológica en estos sujetos, fue observada una disminución no significativa del 8% frente a placebo en la variable principal de evaluación de muerte

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

cardiovascular, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (HR 0.92, IC del 95% 0.83 a 1.02, p = 0.12).

El perfil de seguridad de los sujetos tomando rosuvastatina de 10 mg fue comparable al de los sujetos que tomaron placebo. Desde el ensayo, el 1.8% de los sujetos tratados con rosuvastatina frente al 1.7% de los sujetos tratados con placebo discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión del tratamiento fueron: mialgia, prurito, erupción cutánea, y mareos. Reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y en un porcentaje igual o mayor que el placebo pueden ser encontradas en la Tabla 4

Reacciones Adversas	Rosuvastatina 10 mg N=2514	Placebo N=2497
Mareos	7.8	7.6
Mialgia	5.4	5.2
Cefalea	3.5	2.5
Nausea	3.5	3.2
Artralgia	2.8	2.7
Fatiga	2.8	2.1

CRESTOR es efectivo en una amplia variedad de poblaciones de pacientes con hipercolesterolemia, con o sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, sexo o edad y características especiales, como diabetes o hipercolesterolemia familiar

En el Estudio de Justificación del Uso de Estatinas en la Prevención Primaria: Una Evaluación de la Intervención de la Rosuvastatina (JUPITER), el efecto del CRESTOR (rosuvastatina cálcica) sobre la ocurrencia de eventos mayores de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (CV) fue evaluado en 17.802 hombres (≥ 50 años) y mujeres (≥ 60 años) que no tenían enfermedad cardiovascular establecida, niveles de LDL-C <130 mg/dL (3.3 mmol/l) y niveles de hs-CRP ≥ 2 mg/L. La población del estudio tenía un riesgo estimado de enfermedad coronaria de línea de base de 11.3% sobre 10 años con base en los criterios de riesgo de Framingham e incluyó un alto porcentaje de pacientes con factores de riesgo adicionales como la hipertensión (58%), niveles bajos de HDL-C (23%), tabaquismo (16%) o antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura (12%). Los participantes

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

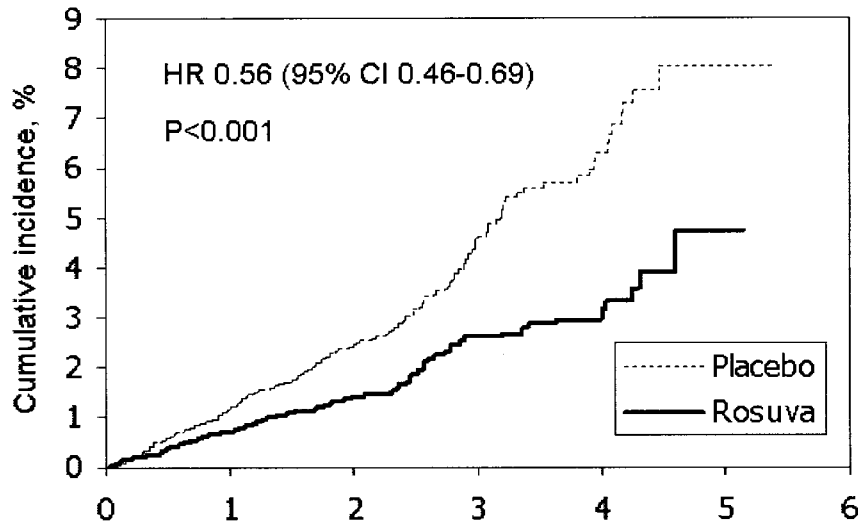
del estudio fueron asignados al azar a placebo (n = 8901) o rosuvastatina 20 mg una vez al día (n = 8901) y fueron seguidos por una duración promedio de 2 años.

El objetivo primario era un punto final compuesto que consistía del tiempo-para la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos CV: muerte CV, infarto miocárdico no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, angina inestable o un procedimiento de revascularización arterial.

La rosuvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos CV (252 eventos en el grupo placebo frente a 142 eventos en el grupo rosuvastatina), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$), reducción del riesgo relativo del 44% (ver Figura 1 en el trabajo original). El beneficio fue evidente en los primeros 6 meses de tratamiento. La reducción del riesgo fue homogénea entre varios subgrupos predefinidos de población basada en las evaluaciones de la edad, sexo, raza, tabaquismo, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, índice de masa corporal, LDL-C, HDL-C o niveles hsCRP en el momento del ingreso al estudio. Hubo una reducción estadísticamente significativa del 48% en el punto final combinado de muerte CV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (HR: 0.52, 95% IC 95%: 0.40-0.68, $p < 0.001$), una reducción del 54% en el infarto miocárdico mortal o no mortal (HR: 0.46, IC 95%: 0.30-0.70) y una reducción del 48% en los accidentes cerebrovasculares mortales o no mortales. La mortalidad total se redujo 20% en el grupo de rosuvastatina (HR: 0.80, IC 95%: 0.67 a 0.97, $p = 0.02$).

El perfil de seguridad para los sujetos que tomaron rosuvastatina 20 mg fue generalmente similar al de los sujetos que tomaron placebo. Hubo un 1.6% de los sujetos con rosuvastatina y el 1.8% de los sujetos con placebo, que se retiraron de la prueba debido a un evento adverso, independientemente de la causalidad del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión del tratamiento fueron: mialgia (0.3% rosuvastatina, 0.2% con placebo), dolor abdominal (0.03% rosuvastatina, 0.02% con placebo) y erupción cutánea (0.03% rosuvastatina, 0.03% con placebo). Las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y en un porcentaje mayor que o igual al placebo fueron mialgia (7.6% rosuvastatina, 6.6% con placebo), estreñimiento (3.3% rosuvastatina, 3.0% placebo) y náuseas (2.4% rosuvastatina, placebo 2.3%)

Figura 1 Tiempo para la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores en JUPITER



Number at risk		Years				
	0	1	2	3	4	5
RSV	8901	8412	3892	1352	543	156
Placebo	8901	8353	3872	1333	534	173

Niños y Adolescentes con Hipercolesterolemia

En un estudio doble ciego, aleatorizado, multi-céntrico, controlado con placebo, en 12 semanas de estudio (n = 176, 97 hombres y 80 mujeres), seguido por una fase de titulación abierta de la dosis de rosuvastatina en 40 semanas (n = 173, 96 hombres y 76 mujeres), 10-17 años de edad (estadio de Tanner II-V, las mujeres por lo menos 1 año post-menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron rosuvastatina 5, 10 ó 20 mg o placebo diariamente durante 12 semanas y, a continuación, todos recibieron rosuvastatina diaria durante 40 semanas. Al ingreso al estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes tenía 10-13 años y aproximadamente el 17%, 18%, 40%, y el 25% fueron de estadio Tanner II, III, IV y V, respectivamente.

La rosuvastatina redujo el LDL-C (punto final primario), colesterol total y los niveles de ApoB. Los resultados son mostrados en la Tabla 5.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Tabla 5 – Efectos de la modificación de lípidos de rosuvastatina en niños y adolescents con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (porcentaje promedio de cambio en mínimo cuadrado sobre la línea basal a la semana 12)

Dosis (mg)	N	LDL-C	HDL-C	Total-C	TG	No-HDL-C	ApoB	ApoA-1
Placebo	46	-0.7	6.9	-0.0	5.1	-0.9	-1.7	2.8
5	42	-38.3	4.2	-29.9	0.3	-36.1	-31.7	1.8
10	44	-44.6	11.2	-34.2	-13.6	-43.0	-38.1	5.4
20	44	-50.0	8.9	-38.7	-8.1	-47.5	-40.7	4.0

Al final de la semana 40, la titulación abierta hasta la meta, a una dosificación máxima hasta 20 mg una vez al día, 70 de 173 pacientes (40.5%) habían logrado la meta de LDL-C de menos de 110 mg/dL (2.8 mmol/L).

Después de 52 semanas de tratamiento del estudio, no fue detectado ningún efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

1.2 Propiedades farmacocinéticas

CRESTOR es administrado via oral en su forma activa alcanzando su concentración plasmática máxima 5 horas después de la administración. La exposición aumenta directamente según el rango de dosis. La vida media es 19 horas y no aumenta con dosis elevada. La biodisponibilidad absoluta es 20%. Hay un mínimo de acumulación en dosis de una vez al día repetidas.

La rosuvastatina es captada por primer paso en el hígado, que corresponde al sitio primario de la síntesis de colesterol y clearance de LDL-C.

La rosuvastatina se une aproximadamente en un 90% a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. La rosuvastatina es la responsable de más del 90% de la actividad del inhibidor de HMG-CoA reductasa circulante

La rosuvastatina experimenta metabolismo limitado (aproximadamente 10%), principalmente a la forma N-desmetil, y 90% es eliminada como droga inalterada en las heces siendo el remanente excretado en la orina.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo: No se produjeron efectos clínicamente relevantes de la edad o el sexo sobre la farmacocinética de rosuvastatina en los adultos. La farmacocinética de la rosuvastatina en niños y adolescents con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, fue similar a la de adultos voluntarios.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Raza: Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento al doble aprox. del ABC promedio de sujetos asiáticos comparados con sujetos caucásicos. Un análisis farmacocinético de población reveló que no hay diferencias relevantes entre la farmacocinética de sujetos caucásicos, hispánicos y negros o afro-caribeños.

Insuficiencia renal: En un estudio en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal, las enfermedades renales leves a moderadas no tuvieron influencia sobre la concentración plasmática de rosuvastatina. Sin embargo, los sujetos con insuficiencia severa ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) registraron un aumento de tres veces en la concentración plasmática, en comparación con voluntarios sanos. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la concentración plasmática de rosuvastatina en estado estacionario fue un 50% mayor.

Insuficiencia hepática: En un estudio con sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (puntuación Child-Pugh menor o igual a 7) no se observaron evidencias de una mayor exposición a rosuvastatina en 2 sujetos con enfermedad hepática severa (puntuación Child-Pugh de 8 y 9). En estos sujetos la exposición sistémica aumentó al menos dos veces en comparación con sujetos con puntuaciones Child-Pugh menores. No hay experiencia en pacientes con índice Child-Pugh mayor a 9.

1.3 Datos de seguridad preclínicos

Los datos preclínicos no revelaron peligro para humanos sobre la base de estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, potencial de genotoxicidad y carcinogenicidad y toxicidad a nivel reproductivo.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

1.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Crospovidona
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Fosfato de calcio
Magnesio estearato

Recubrimiento del comprimido:

Dióxido de titanio (E171)
Óxido férrico, rojo (E172)
Óxido férrico, amarillo (E172)
Glicerol triacetato
Lactosa monohidrato
Hipromelosa

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

1.2 Incompatibilidades

No aplicable.

1.3 Periodo de eficacia

Consulte la fecha de vencimiento al exterior del envase.

1.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Blister packs: No almacenar a más de 30° C.

1.5 Tamaño del envase

Consulte tamaño al exterior del envase.

1.6 Instrucciones de uso/manipulación

Ninguna instrucción especial.

Fecha de revisión del texto: CDS – Marzo 2009

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom