



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-68524714-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-68524714-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CRESTOR / ROSUVASTATINA CALCICA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 5,20 MG) 5 MG - ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 10.40 MG) 10 MG - ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 20.80 MG) 20 MG - ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 41.60 MG) 40 MG; aprobado por Certificado N° 50.830.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CRESTOR / ROSUVASTATINA CÁLCICA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 5,20 MG) 5 MG - ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 10.40 MG) 10 MG - ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 20.80 MG) 20 MG - ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 41.60 MG) 40 MG; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-80000214-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-80000422-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.830, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-68524714-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **CRESTOR®** **ROSUVASTATINA** Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Lea esta Información para el Paciente cuidadosamente antes de comenzar a tomar **CRESTOR®** y cada vez que usted renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza la conversación con el médico sobre su enfermedad o el tratamiento médico.

Si usted tuviera alguna pregunta sobre **CRESTOR®**, consulte con su médico. Sólo el médico puede determinar si **CRESTOR®** es adecuado para usted.

#### ¿Qué es **CRESTOR®**?

**CRESTOR®** es un medicamento que contiene un fármaco que reduce el colesterol llamado rosuvastatina.

**CRESTOR®** se utiliza para:

- disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular, ataque cardíaco y la necesidad de procedimientos para mejorar el flujo sanguíneo al corazón llamados procedimientos de revascularización arterial en adultos sin enfermedad cardíaca conocida pero que tienen ciertos factores de riesgo adicionales.

**CRESTOR®** se utiliza junto con la dieta para:

- disminuir el nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) o colesterol “malo” en adultos con hiperlipidemia primaria.
- retrasar la acumulación de depósitos de grasas (placas) en las paredes de los vasos sanguíneos.
- tratar a adultos y niños mayores de 8 años con colesterol sanguíneo elevado debido a hipercolesterolemia familiar heterocigótica (una afección hereditaria que produce niveles elevados de LDL).
- junto con los otros tratamientos para disminuir el colesterol o solo si esos tratamientos no están disponibles en adultos y niños mayores de 7 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica (una afección hereditaria que produce niveles elevados de LDL).
- tratar a adultos con un tipo de colesterol elevado llamado disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III).
- disminuir el nivel de grasas en su sangre (triglicéridos) en adultos con hipertrigliceridemia.

No se han establecido la seguridad y la efectividad de **CRESTOR®** en niños menores de 8 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o en niños menores de 7 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica o en niños con otros tipos de hiperlipidemias (diferentes a HeFH o HoFH).

### ¿Quién no debe tomar CRESTOR®?

No tome CRESTOR® si usted:

- tiene problemas hepáticos.
- es alérgico a rosuvastatina o a cualquiera de los ingredientes de CRESTOR®. Consulte el final de esta Información para el Paciente para obtener un listado completo de los ingredientes de CRESTOR®. Los síntomas de reacciones alérgicas incluyen erupción, picazón, ronchas e hinchazón.

### ¿Qué debo informarle al médico antes y durante el tratamiento con CRESTOR®?

Informe al médico si usted:

- tiene dolor muscular inexplicable o debilidad
- tiene o ha tenido problemas de riñón
- tiene o ha tenido problemas de hígado
- toma más de 2 vasos de alcohol diarios
- tiene problemas de tiroides
- tiene 65 años de edad o más
- es de ascendencia asiática
- está embarazada o piensa que puede estar embarazada, o está planeando quedar embarazada. Si quedara embarazada durante el tratamiento con CRESTOR®, informe de inmediato a su médico para conversar sobre su tratamiento
- está amamantando. CRESTOR® puede pasar a la leche materna. No se recomienda el amamantamiento durante el tratamiento con CRESTOR®

Informe al médico sobre todos los medicamentos que usted está tomando, incluyendo los medicamentos de prescripción y de venta libre, vitaminas, y suplementos herbarios.

Algunos medicamentos pueden interactuar con CRESTOR®, causando efectos colaterales. CRESTOR® puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de CRESTOR®.

Es especialmente importante informar a su médico si usted está tomando:

- ciclosporina (un medicamento para su sistema inmunológico)
- gemfibrozil (un medicamento derivado del ácido fibríco para reducir el colesterol)
- fostamatinib (un medicamento utilizado para tratar la disminución de los recuentos de plaquetas)
- febuxostat (un medicamento utilizado para tratar y prevenir los niveles sanguíneos elevados de ácido úrico)
- teriflunomida (un medicamento utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante remitente)
- capmatinib (un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico)
- tafamidis (utilizado para el tratamiento de la miocardiopatía (aumento de tamaño y engrosamiento del músculo cardíaco))
- darolutamida (un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata)
- regorafenib (un medicamento para el tratamiento del cáncer de colon y recto)
- medicamentos antivirales incluyendo ciertos antivirales para el VIH o la hepatitis C como:
  - lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, tipranavir, atazanavir, simeprevir)



- combinación de:
  - sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
  - dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
  - elbasvir/grazoprevir
  - sofosbuvir/velpatasvir
  - glecaprevir/pibrentasvir y
- toda otra combinación con ledipasvir incluyendo ledipasvir/sofosbuvir
- ciertos medicamentos antifúngicos (como itraconazol, ketoconazol y fluconazol)
- anticoagulantes cumarínicos (medicamentos que previenen coágulos sanguíneos, como la warfarina)
- niacina o ácido nicotínico
- derivados del ácido fibríco (tales como fenofibrato)
- colchicina (un medicamento utilizado para tratar la gota)

Consulte a su médico para obtener una lista de estos medicamentos si usted no está seguro. Es importante que usted conozca los medicamentos que toma. Lleve un listado de ellos con usted para mostrarle al médico al momento de renovar su receta.

#### ¿Cómo debo tomar CRESTOR®?

- Tome **CRESTOR®** exactamente como le fuera indicado por su médico.
- Tome **CRESTOR®** por vía oral, 1 vez al día. Trague el comprimido entero.
- **CRESTOR®** puede tomarse a cualquier hora del día con o sin alimentos.
- No cambie su dosis ni suspenda **CRESTOR®** sin conversar con su médico, incluso si usted se está sintiendo bien. Su médico puede hacerle análisis de sangre para controlar sus niveles de colesterol antes y durante su tratamiento con **CRESTOR®**.
- Su doctor puede cambiar su dosis de **CRESTOR®** si es necesario.
- Su médico puede comenzar con una dieta para reducir el colesterol antes de darle **CRESTOR®**. Continúe con esta dieta cuando usted tome **CRESTOR®**.
- Espere por lo menos 2 horas después de tomar **CRESTOR®** para tomar un antiácido que contenga una combinación de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio.
- Si usted omite una dosis de **CRESTOR®**, tome la dosis siguiente en el horario habitual. No tome una dosis adicional de **CRESTOR®**.
- Si tomara más **CRESTOR®** del necesario o sufre una sobredosis, llame al médico o trasládese a la sala de emergencias más cercana.

*En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”: (011) 4962-6666/2247  
Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”: (011) 4654-6648/4658-7777.*

*En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comuníquese de inmediato con el CIAT, Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n. Tel: 1722.*

#### ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de CRESTOR®?

**CRESTOR®** puede ocasionar serios efectos colaterales, incluyendo:

- **Dolor muscular, sensibilidad y debilidad (miopatía).** Problemas musculares, incluyendo degradación muscular, que pueden ser graves en algunas personas y rara vez causan daño en los riñones, que puede llevar a la muerte. Informe a su médico de inmediato si:
  - Usted tiene dolor muscular no explicado, sensibilidad o debilidad, especialmente si usted tiene fiebre o se siente más cansado que de costumbre, mientras toma **CRESTOR®**.
  - Usted tiene problemas musculares que no se van incluso después de que el médico le haya dicho que deje de tomar **CRESTOR®**. Éste puede realizarle análisis adicionales para diagnosticar la causa de sus problemas musculares.

Sus probabilidades de tener problemas musculares son más altos si usted:

- Está tomando ciertos medicamentos mientras toma **CRESTOR®**
  - Tiene 65 años de edad o más
  - Tiene problemas de tiroides (hipotiroidismo) que no se controla
  - Tiene problemas renales
  - Está tomando elevadas dosis de **CRESTOR®**
- **Problemas hepáticos.** El médico debe realizar análisis de sangre para controlar su hígado antes de comenzar a tomar **CRESTOR®** y si usted tuviera síntomas de problemas hepáticos mientras está tomando **CRESTOR®**. Llame a su médico de inmediato si usted experimenta alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:
    - sentirse extremadamente cansado o débil.
    - pérdida de apetito
    - dolor en el abdomen superior
    - orina oscura
    - amarilleo de la piel o en lo blanco de sus ojos
  - **Proteínas y sangre en la orina.** **CRESTOR®** puede provocar la aparición de proteínas y sangre en la orina. Si presenta proteínas o sangre en la orina, su médico podría disminuir su dosis de **CRESTOR®**.
  - **Aumento de los niveles de azúcar (glucosa) en la sangre.** **CRESTOR®** puede provocar un aumento de sus niveles de azúcar en la sangre.

**Los efectos colaterales más frecuentes pueden incluir:** Dolor de cabeza, molestias y dolores musculares, dolor abdominal, debilidad y náuseas.

Informe a su médico si presenta cualquier efecto colateral que le molesta o que no desaparece.

Para obtener más información, consulte a su médico. Llame a su médico para consejo médico sobre efectos colaterales.

*Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento: "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de*

la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

### ¿Cómo conservo o debo conservar CRESTOR®?

- Conserve **CRESTOR®** a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.
- De forma segura deseche los medicamentos que están fuera de fecha o que ya no son necesarios.
- Guarde **CRESTOR®** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

### ¿Cuáles son los ingredientes en CRESTOR®?

El principio activo de **CRESTOR®** es rosuvastatina, como rosuvastatina cálcica. Los comprimidos recubiertos de **CRESTOR®** contienen rosuvastatina cálcica equivalente a 5 mg, 10 mg, 20 mg ó 40 mg de rosuvastatina. Los demás componentes son: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio. **CRESTOR®** 10 mg, 20 mg y 40 mg comprimidos recubiertos también contiene óxido de hierro rojo. **CRESTOR®** 5 mg comprimidos recubiertos también contiene óxido de hierro amarillo.

### Información general sobre el uso seguro y eficaz de CRESTOR®

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos a los que están incluidos en la Información para el Paciente. No utilice **CRESTOR®** para una enfermedad para la cual no está indicado. No dé **CRESTOR®** a otras personas, incluso si ellos tienen la misma enfermedad que usted sufre. Podría dañarlos.

Esta Información para el Paciente resume la información más importante sobre **CRESTOR®**. Si usted quisiera más información, consulte con su médico. Puede preguntar a su médico para obtener información sobre **CRESTOR®** que se escribe para los profesionales de la salud. **CRESTOR® se presenta en envases conteniendo:**

#### *En Argentina:*

**CRESTOR®** 5 mg: envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

**CRESTOR®** 10 mg: envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

**CRESTOR®** 20 mg: envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

**CRESTOR®** 40 mg: envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

#### *En Uruguay:*

**CRESTOR®** 10 mg: envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

**CRESTOR®** 20 mg: envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

Elaborado en: IPR PHARMACEUTICALS Inc., CARR 188, Lote 17, San Isidro Industrial Park, PO BOX 1624, Canovanas, Puerto Rico, PR 00729, Estados Unidos  
Acondicionado en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda Sargento Mayor Cayetano Beliera Nro 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.830. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Importado y representado en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, Yaguarón 1407 Of. 1205, Montevideo. Tel: +598 2 901 8900 Fax: +598 2 902 3689. **CRESTOR®** 10 mg: Registro N°: 39.654, **CRESTOR®** 20 mg: Registro N°: 39.655. Venta bajo receta profesional.  
Directora Técnica: Q.F. Adriana Cuñetti.  
Distribuido exclusivamente por Gramón Bagó de Uruguay S.A.

**CRESTOR®** es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT Nro.



SORANNA SANTIAGO Matías Horacio  
CUIL 20345159798



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-68524714- ASTRAZENECA - inf pacientes - Certificado N50.830

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.11 18:48:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.11 18:48:38 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### CRESTOR® ROSUVASTATINA 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

#### COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **CRESTOR® 5 mg** contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio; Óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de **CRESTOR® 10 mg** contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de **CRESTOR® 20 mg** contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 20 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de **CRESTOR® 40 mg** contiene: Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica) 40 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Fosfato de calcio; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetato de glicerilo; Dióxido de titanio; Óxido de hierro rojo.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa.  
Código ATC: C10A A07

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

**CRESTOR®** está indicado:

- Para disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y procedimientos de revascularización arterial en adultos sin enfermedad coronaria establecida con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CV) basado en la edad, PCRas  $\geq 2$  mg/l y al menos un factor de riesgo CV adicional.
- Como complemento de la dieta para:
  - Disminuir el LDL-C en adultos con hiperlipidemia primaria.
  - Disminuir el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y retrasar la progresión de la aterosclerosis en adultos.
  - Disminuir el LDL-C en pacientes adultos y pediátricos de 8 años o más con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH).
- Como complemento de otras terapias para disminuir el LDL-C o solo si tales tratamientos no están disponibles, para disminuir el LDL-C en pacientes adultos y pediátricos mayores de 7 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).
- Como complemento de la dieta para el tratamiento de adultos con:
  - Disbetalipoproteinemia primaria.
  - Hipertrigliceridemia.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

#### *Mecanismo de acción:*

CRESTOR® es un inhibidor selectivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril Co A en mevalonato, un precursor del colesterol.

#### *Propiedades farmacodinámicas*

La inhibición de la HMG-CoA reductasa por la rosuvastatina acelera la expresión de los receptores de LDL, seguida de la captación de LDL-C de la sangre al hígado, lo que conduce a una disminución del LDL-C plasmático y del colesterol total. La inhibición sostenida de la síntesis de colesterol en el hígado también disminuye los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad. La reducción máxima de LDL-C de **CRESTOR®** suele alcanzarse a las 4 semanas y se mantiene después.

#### **Propiedades farmacocinéticas:**

##### Absorción

En estudios de farmacología clínica llevados a cabo en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se logran aproximadamente después de 3 a 5 horas de administración oral. Tanto la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) aumentaron en una proporción aproximada a la dosis de rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de rosuvastatina es de aproximadamente el 20%. El AUC de rosuvastatina no difiere después de la administración vespertina o matutina.

##### *Efecto de los alimentos*

La administración de **CRESTOR®** con los alimentos no afecta el AUC de rosuvastatina.

##### Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio de la rosuvastatina es de alrededor de 134 litros. La rosuvastatina se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

##### Eliminación

###### *Metabolismo*

La rosuvastatina no se metaboliza extensamente aproximadamente un 10% de una dosis radiomarcada se recupera como metabolito. El metabolito principal es N-desmetil rosuvastatina, que se forma principalmente por el citocromo P450 2C9, y los estudios in vitro han demostrado que N-desmetil rosuvastatina tiene aproximadamente una sexta parte a la mitad de la actividad inhibitoria de la rosuvastatina sobre la HMG-CoA reductasa. En general, más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática activada se explica por el compuesto original. |

###### *Excreción*

Después de la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (90%). Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del clearance total fue través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática. La vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>) de la rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas.

##### Poblaciones especiales

###### *Pacientes geriátricos*

No hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre la población no anciana y ancianas (edad ≥65 años).



#### *Pacientes pediátricos*

En un análisis farmacocinético poblacional de dos ensayos pediátricos en los que participaron pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 años y de 8 a 17 años de edad, respectivamente, la exposición a rosuvastatina habría sido comparable o inferior a la exposición a rosuvastatina en pacientes adultos.

#### *Pacientes varones y mujeres*

No hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres.

#### *Raza*

Un análisis farmacocinético no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásicos, hispanos, y negro o afrocaribeños. Sin embargo, estudios farmacocinéticos realizados en Estados Unidos demuestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásicos.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La insuficiencia renal leve a moderada ( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no influyó sobre las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron hasta un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{cr} < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que no reciben hemodiálisis en comparación con sujetos sanos ( $CL_{cr} > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Las concentraciones plasmáticas en estado estable de rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fueron aproximadamente 50% mayor en comparación con sujetos voluntarios sanos con función renal normal.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones de rosuvastatina aumentaron modestamente.

En pacientes con enfermedad de Child-Pugh A, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child Pugh B, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC aumentaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

#### **Interacciones medicamentosas:**

El *clearance* de rosuvastatina no depende del metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 en un grado clínicamente significativo.

La rosuvastatina es un sustrato para ciertos transportadores de proteínas incluyendo el transportador poliproteína 1B1 de captación hepática (OATP1B1) y el transportador de eflujo de proteínas resistentes del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de **CRESTOR**<sup>®</sup> con inhibidores de estas proteínas transportadoras (ej. ciclosporina, ciertos inhibidores de la proteasa de VIH) puede resultar en concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentadas (ver *Posología y Modo de Administración e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).



**Tabla 1:** Efecto de las Drogas Coadministradas sobre la Exposición Sistémica a la Rosuvastatina

Fármaco administrado en forma concomitante y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
		Cociente medio (Proporción con/sin fármacos administrados en forma concomitante) Sin efecto= 1,0	
	Dosis (mg) <sup>1</sup>	Cambio en AUC	Cambio en C <sub>max</sub>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg)+Voxilaprevir (100 mg) una vez al día, durante 15 días)	10 mg 1/día	7,39 <sup>2</sup> (6,68-8,18) <sup>3</sup>	18,88 <sup>2</sup> (16,23-21,96) <sup>3</sup>
Ciclosporina – dosis estable requerida (75 mg – 200 mg, 2 / día)	10 mg, 1 / día durante 10 días	7,1 <sup>2</sup>	11 <sup>2</sup>
Darolutamida 600 mg 2/día, 5 días	5 mg 1/día	5,2 <sup>2</sup>	~5 <sup>2</sup>
Regorafenib 160 mg una vez al día, 14 días	5 mg 1/día	3,8 <sup>2</sup>	4,6 <sup>2</sup>
Combinación de atazanavir / ritonavir de 300 mg / 100 mg, 1 / día durante 8 días	10 mg	3,1 <sup>2</sup>	7 <sup>2</sup>
Simeprevir 150 mg, 1 vez al día durante 7 días	10 mg, dosis única	2,8 <sup>2</sup> (2,3-3,4) <sup>3</sup>	3,2 <sup>2</sup> (2,6-3,9) <sup>3</sup>
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,69 <sup>2</sup> (2,46-2,94) <sup>3</sup>	2,61 <sup>2</sup> (2,32-2,92) <sup>3</sup>
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg+ dasabuvir 40 mg, 2 veces al día	5 mg, dosis única	2,59 <sup>2</sup> (2,09-3,21) <sup>3</sup>	7,13 <sup>2</sup> (5,11-9,96) <sup>3</sup>
Teriflunamida	No disponible	2,51 <sup>2</sup>	2,65 <sup>2</sup>
Elbasvir 50 mg/grazoprevir 20 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,26 <sup>2</sup> (1,89-2,69) <sup>3</sup>	5,49 <sup>2</sup> (4,29-7,04) <sup>3</sup>
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg, 1 vez al día	5 mg, dosis única	2,15 <sup>2</sup> (1,88-2,46) <sup>3</sup>	5,62 <sup>2</sup> (4,80-6,59) <sup>3</sup>
Combinación de lopinavir / ritonavir de 400 mg / 100 mg, 2 / día durante 17 días	20 mg, 1/ día durante 7 días	2,1 <sup>2</sup> (1,7-2,6) <sup>3</sup>	5 <sup>2</sup> (3,4-6,4) <sup>3</sup>
Capmatinib 400 mg BID	Dosis única de 10 mg	2,08 <sup>2</sup> (1,56-2,76) <sup>3</sup>	3,04 <sup>2</sup> (2,36-3,92) <sup>3</sup>
Fostamatinib	Dosis única de 20 mg	1,96 <sup>2</sup> (1,77-2,15) <sup>3</sup>	1,88 <sup>2</sup> (1,69-2,09) <sup>3</sup>
Febuxistat 120 mg OD durante 4 días	Dosis única de 10 mg	1,9 <sup>2</sup> (1,5-2,5) <sup>3</sup>	2,1 <sup>2</sup> (1,8-2,6) <sup>3</sup>
Gemfibrozil 600 mg, 2 / día durante 7 días	80 mg	1,9 <sup>2</sup> (1,6-2,2) <sup>3</sup>	2,2 <sup>2</sup> (1,8-2,7) <sup>3</sup>
Tafamidis 61 mg QD, 7 días	10 mg	1,97 <sup>2</sup> (1,68-2,31) <sup>3</sup>	2,2 <sup>2</sup> (1,8-2,7) <sup>3</sup>
Eltrombopag 75 mg, 1 / día durante 5 días	10 mg	1,6 (1,4-1,7) <sup>3</sup>	2 (1,8-2,3) <sup>3</sup>
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg, 2 / día durante 7 días	10 mg, 1 / día durante 7 días	1,5 (1,0-2,1) <sup>3</sup>	2,4 (1,6-3,6) <sup>3</sup>
Combinación de tipranavir / ritonavir de 500 mg / 200 mg, 2 / día durante 11 días	10 mg	1,4 (1,2-1,6) <sup>3</sup>	2,2 (1,8-2,7) <sup>3</sup>
Dronedarone 400 mg 2 / día	10 mg	1,4	

Fármaco administrado en forma concomitante y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
		Cociente medio (Proporción con/sin fármacos administrados en forma concomitante) Sin efecto= 1,0	
	Dosis (mg) <sup>1</sup>	Cambio en AUC	Cambio en C <sub>max</sub>
Itraconazol 200 mg, 1 / día durante 5 días	10 mg ó 80 mg	1,4 (1,2-1,6) <sup>3</sup> 1,3 (1,1-1,4) <sup>3</sup>	1,4 (1,2-1,5) <sup>3</sup> 1,2 (0,9-1,4) <sup>3</sup>
Ezetimibe 10 mg, 1 / día durante 14 días	10 mg, 1 / día durante 14 días	1,2 (0,9-1,6) <sup>3</sup>	1,2 (0,8-1,6) <sup>3</sup>
Fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg, 2 / día durante 7 días	10 mg	1,1	1,5
Fenofibrato 67 mg, 3 / día durante 7 días	10 mg	◊	1,2 (1,1-1,3) <sup>3</sup>
Rifampicina 450 mg, 1 / día durante 7 días	20 mg	◊	
Antiácido combinado de hidróxido de aluminio y de hidróxido de magnesio Administrado simultáneamente Administración cada 2 horas	40 mg 40 mg	0,5 <sup>2</sup> (0,4-0,5) <sup>3</sup> 0,8 (0,7-0,9) <sup>3</sup>	0,5 <sup>2</sup> (0,4-0,6) <sup>3</sup> 0,8 (0,7-1,0) <sup>3</sup>
Ketoconazol 200 mg, 2 / día durante 7 días	80 mg	1,0 (0,8-1,2) <sup>3</sup>	1,0 (0,7-1,3) <sup>3</sup>
Fluconazol 200 mg, 1 día durante 11 días	80 mg	1,1 (1,0-1,3) <sup>3</sup>	1,1 (0,9-1,4) <sup>3</sup>
Eritromicina 500 mg, 1 / día durante 7 días	80 mg	0,8 (0,7-0,9) <sup>3</sup>	0,7 (0,5-0,9) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dosis única salvo indicado lo contrario.

<sup>2</sup> Clínicamente significativo (ver Posología y modo de administración y Advertencias y precauciones).

<sup>3</sup> Cociente medio con IC del 90% (con/sin fármacos administrados en forma concomitante, por ejemplo, 1=ningún cambio, 0,7=30% de disminución, 11=11 veces mayor en la exposición)

**Tabla 2:** Efecto de la Coadministración de la Rosuvastatina sobre la Exposición Sistémica a Otras Drogas

Régimen de Dosificación de la Rosuvastatina	Droga Coadministrada	Cociente medio (Proporción con/sin fármacos administrados en forma concomitante) Sin efecto= 1.0	
		Nombre y Dosis	Cambio en el AUC
40 mg por día durante 10 días	Warfarina* 25 mg, dosis única	R-Warfarina 1,0 (1,0-1,1) <sup>2</sup> S-Warfarina 1,1 (1,0-1,1) <sup>2</sup>	R-Warfarina 1,0 (0,9-1,0) <sup>2</sup> S-Warfarina 1,0 (0,9-1,1) <sup>2</sup>
40 mg por día durante 12 días	Digoxina 0,5 mg, dosis única	1,0 (0,9-1,2) <sup>2</sup>	1,0 (0,9-1,2) <sup>2</sup>
40 mg por día durante 28 días	Anticonceptivo oral (etinil estradiol 0,035 mg y norgestrel 0,180, 0,215 y 0,250 mg) por día durante 21 días	EE 1,3 (1,2-1,3) <sup>2</sup> NG 1,3 (1,3-1,4) <sup>2</sup>	EE 1,3 (1,2-1,3) <sup>2</sup> NG 1,2 (1,1-1,3) <sup>2</sup>

EE = etinil estradiol, NG = norgestrel

<sup>1</sup> Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos [ver Advertencias y precauciones].

<sup>2</sup> Cociente medio con IC del 90% (con/sin fármacos administrados en forma concomitante, por ejemplo, 1=ningún cambio, 0,7=30% de disminución, 11=11 veces mayor en la exposición)

## Farmacogenómica

La disposición de la rosuvastatina involucra a OATP1B1 y otras proteínas transportadoras. Se han reportado concentraciones plasmáticas más altas de rosuvastatina en grupos muy pequeños de pacientes (n = 3 a 5) que tienen dos alelos de función reducida del gen que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 521T> C). La frecuencia de este genotipo (es decir, SLCO1B1 521 C/C) en general es inferior al 5% en la mayoría de los grupos raciales/étnicos. No se ha establecido claramente el impacto de este polimorfismo sobre la eficacia y/o seguridad de **CRESTOR**<sup>®</sup>.

## Toxicología no clínica

### Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas a niveles de dosis de 2, 20, 60 u 80 mg/kg/día por sonda oral, la incidencia de pólipos estromales uterinos aumentó significativamente en las hembras a 80 mg/kg/día a una exposición sistémica 20 veces superior a la exposición humana a 40 mg/día según el AUC. No se observó una mayor incidencia de pólipos con dosis más bajas.

En un estudio de carcinogenicidad de 107 semanas en ratones que recibieron 10, 60 o 200 mg/kg/día por sonda oral, se observó una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular a 200 mg/kg/día a exposiciones sistémicas 20 veces la exposición humana a 40 mg/día según el AUC. No se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares a dosis más bajas.

La rosuvastatina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli, la prueba de linfoma de ratón y la prueba de aberración cromosómica en células pulmonares de hámster chino. La rosuvastatina fue negativa en la prueba de micronúcleos de ratón in vivo.

En estudios de fertilidad en ratas con dosis por sonda oral de 5, 15, 50 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante el apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes del apareamiento y durante el apareamiento hasta el día 7. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad a una dosis de 50 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de hasta 10 veces la exposición humana a 40 mg/día según el AUC). En testículos de perros tratados con rosuvastatina a 30 mg/kg/día durante un mes, se observaron células espermáticas gigantes. Se observaron células espermáticas gigantes en monos después de un tratamiento de 6 meses a 30 mg/kg/día además de la vacuolización del epitelio tubular seminífero. Las exposiciones en el perro fueron 20 veces y en el mono 10 veces la exposición humana a 40 mg/día según el área de superficie corporal. Se han observado resultados similares con otros fármacos de esta clase.

## Estudios Clínicos

### Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

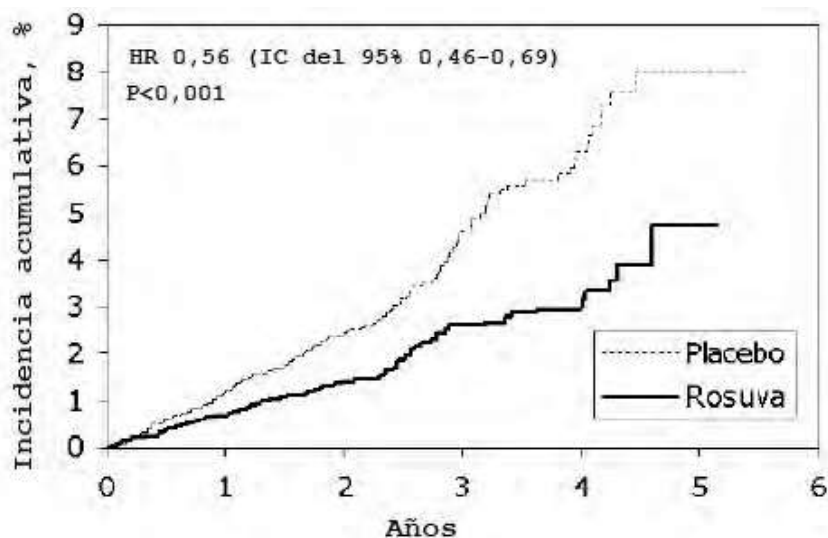
En el estudio Justificación para el uso de estatinas en la prevención primaria: Un ensayo con intervención para evaluar la rosuvastatina (JUPITER), el efecto de **CRESTOR**<sup>®</sup> sobre la ocurrencia de eventos de enfermedad cardiovascular (CV) mayores se evaluó en 17.802 hombres (≥50 años) y mujeres (≥60 años) sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, niveles de LDL-C < 130 mg/dl y de PCRas ≥2 mg/l. La población del estudio tenía un riesgo basal estimado de cardiopatía coronaria del 11,6% a 10 años según los criterios de riesgo de Framingham, e incluía un alto porcentaje de pacientes con factores de riesgo adicionales como hipertensión (58%), bajos niveles de HDL-C (23%), consumo de cigarrillos (16%) o antecedente familiar de CHD prematura (12%). Los pacientes tenían una mediana

de LDL-C basal de 108 mg/dl y PCRas de 4,3 mg/l. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a placebo (n=8901) o **CRESTOR**<sup>®</sup> 20 mg una vez por día (n=8901) y el seguimiento tuvo una duración media de 2 años. El estudio JUPITER fue suspendido anticipadamente por el Consejo de Monitorización de la Seguridad de los Datos debido al cumplimiento de las normas de suspensión predefinidas para la eficacia en los sujetos tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup>.

El criterio de valoración primario fue un parámetro compuesto que consistía en el tiempo hasta el primer episodio de cualquiera de los siguientes eventos CV mayores: muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable o un procedimiento de revascularización arterial.

**CRESTOR**<sup>®</sup> redujo en forma significativa el riesgo de eventos CV mayores (252 eventos en el grupo placebo frente a 142 eventos en el grupo de rosuvastatina) con una reducción del riesgo relativo estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) del 44% y una reducción del riesgo absoluto de 1,2% (véase la Figura 1). La disminución del riesgo para el criterio de valoración primario fue coherente en los siguientes grupos predefinidos: edad, sexo, raza, tabaquismo, antecedente familiar de CHD prematura, índice de masa corporal, niveles de LDL-C, HDL-C y PCRas.

**Figura 1:** Tiempo hasta el primer episodio de eventos cardiovasculares mayores en JUPITER



Número en riesgo						
RSV	8901	8412	3892	1352	543	156
Placebo	8901	8353	3872	1333	534	173

Los componentes individuales del criterio de valoración primario de presentan en la Figura 3. **CRESTOR**<sup>®</sup> redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y procedimientos de revascularización arterial. No se observaron diferencias significativas de los tratamientos entre los grupos de **CRESTOR**<sup>®</sup> y placebo para la muerte por causas cardiovasculares u hospitalizaciones por angina inestable.

**CRESTOR**<sup>®</sup> redujo en forma significativa el riesgo de infarto de miocardio (6 eventos fatales y 62 eventos no fatales en sujetos tratados con placebo frente a 9 eventos fatales y 22 eventos no fatales en los sujetos tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup>) y el riesgo de accidente

cerebrovascular (6 eventos fatales y 58 no fatales en los sujetos tratados con placebo frente a 3 eventos fatales y 30 no fatales en los sujetos tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup>).

En un análisis de subgrupos post-hoc de sujetos del estudio JUPITER (rosuvastatina=725, placebo=680) con una PCRas  $\geq 2$  mg/l y ningún otro factor de riesgo tradicional (hábito de fumar, PA  $\geq 140/90$  o tratamiento con antihipertensivos, HDL-C bajo) excepto la edad, después del ajuste para HDL-C alto, no se observó un beneficio significativo del tratamiento con el tratamiento con **CRESTOR**<sup>®</sup>.

**Figura 2:** Eventos CV mayores por grupo de tratamiento en JUPITER

Criterios de valoración	Cantidad de eventos		HR (IC del 95%)	Valor de P	Índice de riesgo (--95%--)
	Rosuva 20 mg (n=8901) n (tasa*)	Placebo 20 mg (n=8901) n (tasa*)			
Criterio de valoración primario (MACE)	142 (7,6)	252 (13,6)	0,56 (0,46, 0,69)	<0,001	
Muerte cardiovascular**	35 (1,9)	44 (2,4)	0,80 (0,51, 1,24)	0,315	
Accidente cerebrovascular no fatal	30 (1,6)	58 (3,1)	0,52 (0,33, 0,80)	0,003	
IM no fatal	22 (1,2)	62 (3,3)	0,35 (0,22, 0,58)	<0,001	
Angina inestable hospitalizada	16 (0,9)	27 (1,5)	0,59 (0,32, 1,10)	0,093	
Revascularización arterial	71 (3,8)	131 (7,1)	0,54 (0,41, 0,72)	<0,001	

\*tasa de eventos/1000 pacientes-años

\*\*La muerte cardiovascular incluyó IM fatal, accidente cerebrovascular fatal, muerte súbita y otras causas adjudicadas de muerte CV.

Al año, **CRESTOR** aumentó el HDL-C y disminuyó el LDL-C, la PCRas, el colesterol total y los niveles séricos de triglicéridos ( $p < 0,001$  para todos frente a placebo).

#### Hiperlipidemia primaria en adultos

**CRESTOR**<sup>®</sup> reduce el C-total, la LDL-C, la ApoB, el no-HDL-C y los TG y aumenta el HDL-C, en pacientes adultos con hiperlipidemia y dislipidemia mixta.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con hiperlipidemia, **CRESTOR**<sup>®</sup> administrado como una sola dosis diaria (5 a 40 mg) durante 6 semanas redujo en forma significativa el C-total, el LDL-C, el C no-HDL y la ApoB en todo el rango de dosis (Tabla 3).

**Tabla 3:** Efecto modificador de los lípidos de **CRESTOR** en pacientes adultos con hiperlipidemia (media con ajuste % de cambio desde la evaluación basal en la Semana 6)

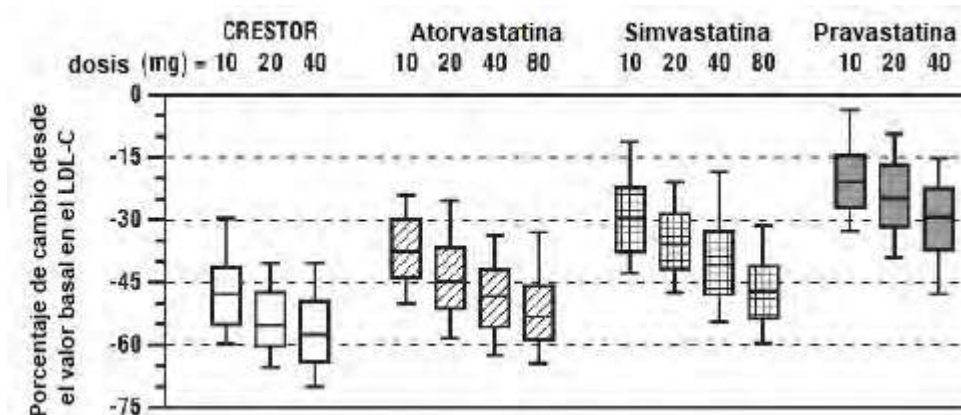
Dosis	N	C-Total	LDL-C	C No-HDL	ApoB	TG	HDL-C
Placebo	13	-5	-7	-7	-3	-3	3
<b>CRESTOR</b> 5 mg	17	-33	-45	-44	-38	-35	13
<b>CRESTOR</b> 10 mg	17	-36	-52	-48	-42	-10	14
<b>CRESTOR</b> 20 mg	17	-40	-55	-51	-46	-23	8
<b>CRESTOR</b> 40 mg	18	-46	-63	-60	-54	-28	10

**CRESTOR**<sup>®</sup> se comparó con las estatinas (atorvastatina, simvastatina y pravastatina) en un estudio multicéntrico, abierto y de intervalo de dosis de 2240 pacientes con hiperlipemia o dislipemia mixta. Después de la aleatorización, los pacientes fueron tratados durante 6



semanas con una sola dosis diaria de **CRESTOR**<sup>®</sup>, atorvastatina, simvastatina o pravastatina (Figura 3 y Tabla 4).

**Figura 3:** Porcentaje de cambio de LDL-C por dosis de **CRESTOR**<sup>®</sup>, Atorvastatina, Simvastatina y Pravastatina en la Semana 6 en pacientes adultos con hiperlipidemia o dislipidemia mixta.



Los diagramas de caja son una representación de los valores de los percentiles 25, 50 y 75, y los bigotes representan los valores de los percentiles 10 y 90. C-LDL medio al inicio: 189 mg/dl.

**Tabla 4:** Porcentaje de cambio del LDL-C por dosis de **CRESTOR**<sup>®</sup>, Atorvastatina, Simvastatina y Pravastatina desde la evaluación basal hasta la Semana 6 (Media de LS<sup>1</sup>) en pacientes adultos con hiperlipidemia o dislipidemia mixta (tamaños muestrales que varían entre 156-167 pacientes por grupo)

Tratamiento	Dosis diaria de tratamiento			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
CRESTOR	-46 <sup>2</sup>	-52 <sup>3</sup>	-55 <sup>4</sup>	---
Atorvastatina	-37	-43	-48	-51
Simvastatina	-28	-35	-39	-46
Pravastatina	-20	-24	-30	---

<sup>1</sup> Los errores estándar correspondientes son aproximadamente 1,00

<sup>2</sup> CRESTOR 10 mg redujo el C-LDL significativamente más que atorvastatina 10 mg; pravastatina 10 mg, 20 mg y 40 mg; simvastatina 10 mg, 20 mg y 40 mg. (p <0,002)

<sup>3</sup> CRESTOR 20 mg redujo el C-LDL significativamente más que atorvastatina 20 mg y 40 mg; pravastatina 20 mg y 40 mg; simvastatina 20 mg, 40 mg y 80 mg. (p <0,002)

<sup>4</sup> CRESTOR 40 mg redujo el C-LDL significativamente más que atorvastatina 40 mg; pravastatina 40 mg; simvastatina 40 mg y 80 mg. (p <0,002)

#### Retraso de la progresión de la aterosclerosis

En el estudio Medición de los efectos sobre el espesor de la íntima: una evaluación de la rosuvastatina a 40 mg (METEOR), se evaluó el efecto del tratamiento con **CRESTOR**<sup>®</sup> sobre la aterosclerosis carotídea mediante ecografías modo B en pacientes con LDL-C elevado, con bajo riesgo (riesgo de Framingham a diez años <10%) de enfermedad coronaria sintomática y con aterosclerosis subclínica, evidenciada por el grosor de las capas íntima y media de la carótida (GIMc). En este estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, se aleatorizaron 984 pacientes adultos (de los cuales se analizaron 876) en una proporción 5:2 a **CRESTOR**<sup>®</sup> 40 mg o placebo, una vez por día. Se utilizaron las ecografías de las paredes carotídeas para determinar la tasa de cambio anualizada por paciente desde la evaluación basal hasta los dos años en el GIMcmáximo medio de 12 segmentos medidos. La diferencia estimada en la tasa de cambio del GIMc máximo analizada en los 12 sitios de la arteria

carótida entre los pacientes tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup> y los tratados con placebo fue de -0,0145 mm/año (IC del 95% -0,0196 – 0,0093; p < 0,0001).

La tasa de cambio anualizada desde la evaluación basal para el grupo placebo fue +0,0131 mm/año (p < 0,0001). La tasa de cambio anualizada desde la evaluación basal para el grupo tratado con **CRESTOR**<sup>®</sup> fue -0,0014 mm/año (p=0,32).

A nivel individual de paciente el grupo tratado con **CRESTOR**<sup>®</sup>, 52,1% de los pacientes exhibieron una ausencia de progresión de la enfermedad (definida como una tasa de cambio anualizada negativa), en comparación con 37,7% de los pacientes en el grupo placebo.

#### HeFH en adultos

En un estudio de pacientes adultos con HeFH (LDL medio basal de 291 mg/dl), los pacientes fueron aleatorizados a **CRESTOR**<sup>®</sup> 20 mg o atorvastatina 20 mg. La dosis se aumentó cada 6 semanas. Se observaron disminuciones significativas del LDL-C con cada dosis en ambos grupos de tratamiento (Tabla 5).

**Tabla 5:** Porcentaje de cambio del LDL-C desde la evaluación basal

		<b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> (n=435) Medias LS <sup>1</sup> (IC del 95%)	Atorvastatina (n = 187) Medias LS <sup>1</sup> (IC del 95%)
Semana 6	20 mg	-47% (-49%, -46%)	-38% (-40%, -36%)
Semana 12	40 mg	-55% (-57%, -54%)	-47% (-49%, -45%)
Semana 18	80 mg	NA	-52% (-54%, -50%)

<sup>1</sup> Medias LS son medias de mínimos cuadrados ajustadas para el C-LDL basal

#### HeFH en pacientes pediátricos

En un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, de 12 semanas, 176 (97 varones y 79 mujeres) niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron aleatorizados a rosuvastatina 5 mg, 10 mg o 20 mg diarios o placebo. Las edades de los pacientes variaron entre 10 y 17 años (mediana de edad de 14 años), aproximadamente el 30% tenían entre 10 y 30 años y alrededor de 17%, 18%, 40% y 25%, se encontraban en los estadios de Tanner II, III, IV y V, respectivamente. En las mujeres había transcurrido al menos 1 año desde la menarca. El LDL-C medio en la evaluación basal era de 233 mg/dl (rango de 129 a 399). A la fase doble ciego de 12 semanas siguió una fase abierta de titulación de la dosis de 40 semanas, en la que todos los pacientes (n=173) recibieron 5 mg, 10 mg o 20 mg diarios de rosuvastatina.

En cada nivel de dosis, la rosuvastatina redujo en forma significativa el LDL-C (criterio de valoración primario), el colesterol total y los niveles de ApoB en comparación con el placebo. Los resultados se presentan en la Tabla 6 a continuación.

**Tabla 6:** Efectos modificadores de los lípidos de **CRESTOR**<sup>®</sup> en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (media de cambio porcentual de cuadrados mínimos desde la evaluación basal hasta la Semana 12)

Dosis (mg)	N	LDL-C	HDL-C	C-Total	TG <sup>1</sup>	ApoB
Placebo	46	-1%	+7%	0%	-7%	-2%
5	42	-38%	+4% <sup>2</sup>	-30%	-13% <sup>2</sup>	-32%
10	44	-45%	+11% <sup>2</sup>	-34%	-15% <sup>2</sup>	-38%
20	44	-50%	+9% <sup>2</sup>	-39%	16% <sup>2</sup>	-41%

<sup>1</sup> Cambio porcentual medio

<sup>2</sup> Diferencia con placebo sin significación estadística

La rosuvastatina también se estudió en un ensayo de dos años, abierto, no controlado, de titulación hasta el objetivo que incluyó a 175 niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 8 a 17 años (79 niños y 96 niñas). Todos los pacientes tenían un defecto genético documentado en el receptor de LDL o en ApoB. Aproximadamente el 89% eran caucásicos, el 7% eran asiáticos, el 1% eran negros y menos del 1% eran hispanos. El LDL-C medio en la evaluación basal fue de 236 mg/dl. Cincuenta y ocho (33%) pacientes eran prepúberes en la evaluación basal. La dosis inicial de rosuvastatina para todos los niños y adolescentes fue de 5 mg una vez al día. Se podía ajustar la dosis en los niños de 8 a menos de 10 años (n=41 en la evaluación basal) a una dosis máxima de 10 mg una vez al día y los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad podían realizar ajustes hasta una dosis máxima de 20 mg una vez al día.

Las reducciones en el LDL-C desde el inicio en general fueron coherentes en todos los grupos etarios en el ensayo, así como con la experiencia previa en ensayos controlados tanto en adultos como en niños.

#### HoFH en pacientes adultos y pediátricos

En un estudio abierto de titulación forzada, se evaluó la respuesta de los pacientes con HoFH (n=40, 8-63 años) a **CRESTOR**<sup>®</sup> 20 a 40 mg titulados en un intervalo de 6 semanas. En la población general, la reducción media del LDL-C desde la evaluación basal fue del 22%. Aproximadamente un tercio de los pacientes se beneficiaron al aumentar su dosis de 20 mg a 40 mg con una reducción adicional del LDL-C mayor del 6%. En los 27 pacientes con al menos una reducción del 15% en el LDL-C, la reducción media del LDL-C fue del 30% (reducción media del 28%). Entre 13 pacientes con una reducción de LDL-C <15%, 3 no presentaron cambios o experimentaron un aumento del LDL-C. Se observaron reducciones en el LDL-C del 15% o más en 3 de 5 pacientes con estado conocido negativo para el receptor.

#### HoFH en pacientes pediátricos

**CRESTOR**<sup>®</sup> se estudió en un estudio cruzado, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 14 pacientes pediátricos con HoFH. El estudio incluyó una fase introductoria con dieta de 4 semanas durante la cual los pacientes recibieron **CRESTOR**<sup>®</sup> 10 mg al día, una fase cruzada que incluyó dos períodos de tratamiento de 6 semanas con **CRESTOR**<sup>®</sup> 20 mg o placebo en orden aleatorio, seguido de 12 semanas de fase abierta durante la cual todos los pacientes recibieron **CRESTOR**<sup>®</sup> 20 mg. Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 7 y los 15 años (mediana de 11 años), 50% eran varones, 71% eran caucásicos, 21% eran asiáticos, 7% eran negros y ningún paciente era de origen hispano. El cincuenta por ciento estaba en terapia de aféresis y el 57% estaba tomando ezetimiba. Los pacientes que ingresaron al estudio con terapia de aféresis o ezetimibe continuaron el tratamiento durante todo el estudio. El LDL-C medio en la evaluación basal fue de 416 mg/dl (rango de 152 a 716 mg/dl). Un total de 13 pacientes completaron ambos períodos de tratamiento de la fase aleatorizada de cruzamiento; un paciente retiró el consentimiento debido a la imposibilidad de extraer sangre durante la fase de cruzamiento.

**CRESTOR**<sup>®</sup> 20 mg redujo en forma significativa el LDL-C, el colesterol total, la ApoB y el C-no HDL en comparación con el placebo (Tabla 7).

**Tabla 7:** Efectos modificadores de los lípidos de **CRESTOR**<sup>®</sup> en pacientes pediátricos de 7 a 15 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica al cabo de 6 semanas



	Placebo (N=13)	CRESTOR® 20 mg (N=13)	Diferencia porcentual (95% CI)
LDL-C (mg/dl)	481	396	-22,3% (-33,5, -9,1) <sup>1</sup>
C-Total (mg/dl)	539	448	-20,1% (-29,7, -9,1) <sup>2</sup>
C- no HDL (mg/dl)	505	412	-22,9% (-33,7, -10,3) <sup>2</sup>
ApoB (mg/dl)	268	235	-17,1% (-29,2, -2,9) <sup>3</sup>

Las estimaciones del % de diferencia se basan en las transformaciones de la diferencia media estimada en las mediciones de logLDL entre CRESTOR y placebo utilizando un modelo mixto con ajuste para el período de estudio

<sup>1</sup> p=0,005, <sup>2</sup>p=0,003, <sup>3</sup>p=0,024

### Disbetalipoproteinemia primaria en adultos

En un estudio cruzado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, 32 pacientes adultos (27 con  $\epsilon 2/\epsilon 2$  y 4 con mutación apo E [Arg145Cys] con disbetalipoproteinemia primaria ingresaron a un período introductorio con dieta de 6 semanas con la dieta NCEP Therapeutic Lifestyle Change (TLC). Después de la dieta inicial, los pacientes fueron aleatorizados a una secuencia de tratamientos junto con la dieta TLC durante 6 semanas cada uno: rosuvastatina 10 mg seguida de rosuvastatina 20 mg o rosuvastatina 20 mg seguida de rosuvastatina 10 mg. **CRESTOR®** redujo los niveles de C-no HDL (criterio de valoración primario) y de lipoproteínas remanentes circulantes. Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

**Tabla 8:** Efectos modificadores de los lípidos de **CRESTOR®** 10 mg y 20 mg en pacientes adultos con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III) después de seis semanas por mediana de cambio porcentual (IC del 95%) desde el valor basal (N=32)

	Mediana en la evaluación basal (mg/dl)	Mediana del cambio porcentual desde el valor basal (IC del 95%) <b>CRESTOR® 10 mg</b>	Mediana del cambio porcentual desde el valor basal (IC del 95%) <b>CRESTOR® 20 mg</b>
C-Total	342,5	-43,3 (-46,9, -37,5)	-47,6 (-51,6,-42,8)
Triglicéridos	503,5	-40,1 (-44,9, -33,6)	-43,0 (-52,5, -33,1)
C-no HDL	294,5	-48,2 (-56,7, -45,6)	-56,4 (-61,4, -48,5)
VLDL-C + IDL-C	209,5	-46,8 (-53,7, -39,4)	-56,2 (-67,7, -43,7)
LDL-C	112,5	-54,4 (-59,1, -47,3)	-57,3 (-59,4, -52,1)
HDL-C	35,5	10,2 (1,9, 12,3)	11,2 (8,3, 20,5)
RLP-C	82,0	-56,4 (-67,1, -49,0)	-64,9 (-74,0, -56,6)
Apo-E	16,0	-42,9 (-46,3, -33,3)	-42,5 (-47,1, -35,6)

### Hipertrigliceridemia en adultos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos con niveles basales de TG de 273 a 817 mg/dl, **CRESTOR®** administrado como una sola dosis diaria (de 5 a 40 mg) durante 6 semanas redujo en forma significativa los niveles séricos de TG (Tabla 9).

**Tabla 9:** Efecto modificador de los lípidos de **CRESTOR®** en pacientes adultos con hipertrigliceridemia primaria al cabo de seis semanas por mediana (mín, máx) del cambio porcentual desde la evaluación basal hasta la Semana 6

Dosis	Placebo (n=26)	CRESTOR® 5 mg (n=25)	CRESTOR® 10 mg (n=23)	CRESTOR® 20 mg (n=27)	CRESTOR® 40 mg (n=25)
Triglicéridos	1 (-40, 72)	-21 (-58, 38)	-37 (-65, 5)	-37 (-72, 11)	-43 (-80, -7)
C-no HDL	2 (-13, 19)	-29 (-43, -8)	-49 (-59, -20)	-43 (-74, 12)	-51 (-62, -6)
C-Total	1 (-13, 17)	-24 (-40, -4)	-40 (-51, -14)	-34 (-61, -11)	-40 (-51, -4)
C-LDL	5 (-30, 52)	-28 (-71, 2)	-45 (-59, 7)	-31 (-66, 34)	-43 (-61, -3)
C-HDL	-3 (-25, 18)	3 (-38, 33)	8 (-8, 24)	22 (-5, 50)	17 (-14, 63)

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

### Información general sobre la posología y administración:

- Administrar **CRESTOR®** por vía oral como dosis única en cualquier momento del día, con alimento o sin ellos. El comprimido debe tragarse entero.
- Evaluar el LDL-C cuando corresponda clínicamente, tan pronto como a las 4 semanas después de comenzar el tratamiento con **CRESTOR®** y corregir la dosis si fuera necesario.
- Si se omite una dosis, advertir a los pacientes que no tomen una dosis adicional. Reanudar el tratamiento con la dosis siguiente.

### Dosis recomendada en pacientes adultos:

- El rango de dosis para **CRESTOR®** es de 5 a 40 mg por vía oral una vez por día.
- La dosis recomendada de **CRESTOR** depende de la indicación para el uso de cada paciente, el LDL-C y el riesgo individual para eventos cardiovasculares.

### Dosis recomendada en pacientes pediátricos:

#### Dosis en pacientes pediátricos de 8 años o más con HeFH

El rango de dosis recomendado es de 5 mg a 10 mg por vía oral una vez por día en pacientes de 8 años a menos de 10 años de edad y de 5 mg a 20 mg por vía oral una vez por día en pacientes mayores de 10 años.

#### Dosis en pacientes pediátricos de 7 años o más con HoFH

La dosis recomendada es de 20 mg por vía oral una vez por día.

### Posología en pacientes asiáticos:

Comenzar con **CRESTOR®** a 5 mg una vez por día debido a las mayores concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento con **CRESTOR®** si no se logra el control adecuado con dosis de hasta 20 mg una vez por día (ver *Advertencias y precauciones, Uso en Poblaciones Específicas y Farmacocinética*).

### Posología recomendada en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), que no se encuentran en hemodiálisis, la dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez por día y no debe exceder los 10 mg una vez por día (ver *Advertencias y precauciones, Uso en Poblaciones Específicas*).

No hay recomendaciones de ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

### Modificaciones en la posología y administración debidas a interacciones farmacológicas

Modificaciones en la dosificación de **CRESTOR®** debidas a interacciones farmacológicas

La Tabla 10 presenta modificaciones en las dosis de **CRESTOR**<sup>®</sup> debidas a interacciones farmacológicas (ver *Advertencias y precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

**Tabla 10:** Modificaciones en las dosis de **CRESTOR**<sup>®</sup> debidas a interacciones farmacológicas

Medicamento utilizado en forma concomitante	Modificaciones de las dosis de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup>
Ciclosporina	No exceder los 5 mg una vez por día.
Teriflunomida	No exceder los 10 mg una vez por día.
Capmatinib	No exceder los 10 mg una vez por día.
Fostamatinib	No exceder los 20 mg una vez por día.
Febuxostat	No exceder los 20 mg una vez por día.
Gemfibrozilo	Evitar el uso concomitante. Si se utiliza en forma concomitante, comenzar con 5 mg una vez por día y no exceder los 10 mg diarios.
Tafamidis	Evitar el uso concomitante. Si se utiliza en forma concomitante, comenzar con 5 mg una vez por día y no exceder los 10 mg diarios.
<b>Medicamentos antivirales</b>	
- Sofbuvir/velpatasvir/voxilaprevir - Ledipasvir/sofosbuvir	No se recomienda el uso concomitante.
- Simeprevir - Dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir - Elbasvir/Grazoprevir - Sofosbuvir/Velpatasvir - Glecaprevir/Pibrentasvir - Atazanavir/Ritonavir - Lopinavir/Ritonavir	Comenzar con 5 mg una vez por día. No exceder los 10 mg una vez por día.
Darolutamida	No exceder los 5 mg una vez por día.
Regorafenib	No exceder los 10 mg una vez por día.

Modificaciones de la administración de **CRESTOR**<sup>®</sup> debido a interacciones farmacológicas  
 Cuando se administra **CRESTOR**<sup>®</sup> con un antiácido combinado de aluminio e hidróxido de magnesio, administrarlo al menos 2 horas antes del antiácido (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

#### **CONTRAINDICACIONES:**

**CRESTOR**<sup>®</sup> está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada (ver *Advertencias y precauciones*).
- Hipersensibilidad a rosuvastatina o a cualquiera de los excipientes en **CRESTOR**<sup>®</sup>. Se reportaron reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción, prurito, urticaria y angioedema con **CRESTOR**<sup>®</sup> (ver *Reacciones adversas*).

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

##### **Miopatía y rabdomiólisis:**

**CRESTOR**<sup>®</sup> puede causar miopatía [dolor muscular, sensibilidad o debilidad asociados con elevación de la creatinina cinasa (CPK)] y rabdomiólisis. Con las estatinas, incluido **CRESTOR**<sup>®</sup>, se produjo lesión renal aguda secundaria a mioglobinuria y casos fatales raros como resultado de la rabdomiólisis.

##### Factores de riesgo para la miopatía

Los factores de riesgo para la miopatía incluyen 65 años de edad o más, hipotiroidismo no controlado, insuficiencia renal, uso concomitante con algunos otros fármacos (incluidas otras terapias hipolipemiantes) y dosis más elevada de **CRESTOR**<sup>®</sup>. Los pacientes asiáticos podrían tener un mayor riesgo de miopatía (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Uso en Poblaciones Específicas*). El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman 40 mg diarios de **CRESTOR**<sup>®</sup> en comparación con las dosis más bajas de **CRESTOR**<sup>®</sup>.

#### Pasos para prevenir o reducir el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis

No se recomienda el uso concomitante de **CRESTOR**<sup>®</sup> con ciclosporina o gemfibrozilo. Se recomienda realizar modificaciones en la dosis de **CRESTOR**<sup>®</sup> para pacientes que toman ciertos medicamentos antivirales, darolutamida y regorafenib [véase Posología y administración (2.6)]. La niacina, los fibratos y la colchicina también pueden aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Discontinuar **CRESTOR**<sup>®</sup> si se producen niveles marcadamente elevados de CPK o si se diagnostica o sospecha una miopatía. Los síntomas musculares y las elevaciones de la CPK pueden resolverse si se suspende **CRESTOR**<sup>®</sup>. Suspender temporalmente **CRESTOR**<sup>®</sup> en pacientes que experimentan una afección aguda o seria con alto riesgo de desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rhabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, shock, hipovolemia severa, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrino o electrolíticos severos o epilepsia no controlada).

Informar a los pacientes sobre el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis al comenzar o aumentar la dosis de **CRESTOR**<sup>®</sup>. Instruir a los pacientes para que rápidamente informen cualquier dolor, sensibilidad o debilidad inexplicables de los músculos, en particular si se acompañan de malestar o fiebre.

#### **Miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios**

Se reportaron raros casos de miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios (IMNM), una miopatía autoinmunitaria, asociada con el uso de estatinas, que incluyeron reportes de recurrencia cuando se administró la misma estatina o una diferente. La IMNM se caracteriza por debilidad muscular proximal y elevación de la creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; anticuerpos anti-HMG CoA positivos; biopsia muscular que revela miopatía necrosante y mejoría con agentes inmunosupresivos. Pueden requerirse pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Podría requerirse tratamiento con agentes inmunosupresivos. Discontinuar **CRESTOR**<sup>®</sup> si se sospecha IMNM.

#### **Disfunción hepática**

Se reportaron aumentos de las transaminasas séricas con el uso de **CRESTOR**<sup>®</sup> (ver *Reacciones adversas*). En la mayoría de los casos, estos cambios aparecieron poco tiempo después del inicio, fueron transitorios, no se acompañaron de síntomas y se resolvieron o mejoraron con el tratamiento continuo o después de una breve interrupción del tratamiento. En un análisis agrupado de estudios controlados con placebo, se produjeron aumentos de las transaminasas séricas a más del triple del valor normal en 1,1% de los pacientes que tomaban **CRESTOR**<sup>®</sup> frente al 0,5% de los pacientes tratados con placebo. También se produjeron aumentos acentuados y persistentes de las transaminasas hepáticas con **CRESTOR**<sup>®</sup>. Se reportaron raros casos de insuficiencia hepática fatales y no fatales post-comercialización en pacientes que tomaban estatinas, incluido **CRESTOR**<sup>®</sup>.

Los pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o con antecedentes de enfermedades hepáticas podrían tener mayor riesgo de lesión hepática (ver *Uso en Poblaciones Específicas*).

Se debe considerar la realización de determinaciones de las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con **CRESTOR**<sup>®</sup> y si estuviese indicado clínicamente a partir de entonces. **CRESTOR**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada (ver *Contraindicaciones*). Si se produce una lesión hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia, discontinuar **CRESTOR**<sup>®</sup> de inmediato.

#### **Proteinuria y Hematuria:**

En el programa de estudios clínicos de **CRESTOR**<sup>®</sup>, se observó proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup>. Este hallazgo fue más frecuente en los pacientes que tomaban **CRESTOR**<sup>®</sup> 40 mg comparado con aquellos que tomaron menores dosis de **CRESTOR**<sup>®</sup> o con aquellos que tomaron estatinas, aunque por lo general estos eventos fueron transitorios y no se asociaron con el empeoramiento de la función renal. Si bien se desconoce la significancia clínica de este hallazgo, considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con terapia de **CRESTOR**<sup>®</sup> con proteinuria y/o hematuria persistente inexplicable durante la evaluación rutinaria de orina.

#### **Aumentos de los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas**

Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluido **CRESTOR**<sup>®</sup>. Según los datos de ensayos clínicos con **CRESTOR**<sup>®</sup>, en algunos casos estos aumentos pueden superar el umbral para el diagnóstico de diabetes mellitus (ver *Reacciones adversas*). Optimizar las medidas relacionadas con el estilo de vida, incluida la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal saludable y la elección de alimentos saludables.

#### **Uso en Poblaciones Específicas:**

##### **Embarazo**

##### Resumen de riesgos:

**CRESTOR**<sup>®</sup> debe suspenderse tan pronto se determine el embarazo. Alternativamente, considerar las necesidades terapéuticas de cada paciente

**CRESTOR**<sup>®</sup> disminuye la síntesis de colesterol y posiblemente, otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol; por lo tanto, **CRESTOR**<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra a pacientes embarazadas sobre la base del mecanismo de acción (ver *Propiedades Farmacodinámicas*). Además, el tratamiento de la hiperlipidemia por lo general no es necesario durante el embarazo. La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de los fármacos hipolipemiantes durante la gestación debe tener poco impacto sobre el resultado a largo plazo de la hiperlipidemia primaria para la mayoría de los pacientes.

Los datos disponibles de series de casos y estudios de cohortes observacionales prospectivos y retrospectivos a lo largo de décadas de uso con estatinas en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo de malformaciones congénitas mayores asociadas con el fármaco. Los datos publicados de estudios de cohortes observacionales prospectivos y retrospectivos con el uso de **CRESTOR**<sup>®</sup> en mujeres embarazadas son



insuficientes para determinar si existe un riesgo de aborto espontáneo asociado al fármaco (ver *Datos*).

En estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo con la administración oral en ratas o conejas preñadas a las que se administró rosuvastatina por vía oral durante el período de organogénesis en dosis que dieron lugar a exposiciones sistémicas equivalentes a exposiciones humanas a la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 40 mg/día, basada en el AUC y la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>), respectivamente. (ver *Datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

#### Datos:

##### *Datos en Humanos*

Un estudio de vinculación de cohortes de Medicaid de 1152 mujeres embarazadas expuestas a las estatinas que comparó a 886.996 controles no halló un efecto teratogénico significativo del uso materno de estatinas en el primer trimestre de gestación, después de realizar ajustes para factores de confusión potenciales – incluidos la edad materna, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y consumo de alcohol y tabaco – utilizando métodos basados en la puntuación de propensión. El riesgo relativo de malformaciones congénitas entre el grupo con uso de estatinas y el grupo sin uso de estatinas en el primer trimestre fue de 1,07 (intervalo de confianza del 95%: 0,85 a 1,37) tras controlar los factores de confusión, en particular la diabetes mellitus preexistente. Tampoco hubo aumentos estadísticamente significativos en ninguna de las malformaciones de órganos específicos evaluadas tras tener en cuenta los factores de confusión. En la mayoría de los embarazos, el tratamiento con estatinas se inició antes del embarazo y se interrumpió en algún momento del primer trimestre cuando se identificó el embarazo. Las limitaciones del estudio incluyen la dependencia de la codificación médica para definir la presencia de una malformación, la falta de control de ciertos factores de confusión como el índice de masa corporal, el uso de la dispensación de recetas como verificación del uso de una estatina y la falta de información sobre los nacimientos no vivos.

##### *Datos en Animales*

En ratas hembra, la administración de 5, 15 y 50 mg/kg/día antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación provocó una disminución del peso corporal del feto (crías hembras) y un retraso en la osificación a 50 mg/kg/día (10 veces la exposición humana a la dosis MRHD de 40 mg/día basado en el AUC).

En ratas preñadas a las que se administraron 2, 10 y 50 mg/kg/día de rosuvastatina desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), se produjo una disminución de la supervivencia de las crías con 50 mg/kg/día (dosis equivalente a 12 veces la MRHD de 40 mg/día basado en la superficie corporal).

En conejas gestantes a las que se administró 0,3, 1 y 3 mg/kg/día de rosuvastatina desde el día 6 de gestación hasta el día 18, se observó una disminución de la viabilidad fetal y mortalidad materna con 3 mg/kg/día (dosis equivalente a la MRHD de 40 mg/día en función de la superficie corporal).

La rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos y se encuentra en tejidos fetales y líquido amniótico en 3% y 20%, respectivamente, de la concentración plasmática materna después de una dosis oral única por sonda de 25 mg/kg en el día 16 en ratas. En conejos, la distribución en los tejidos fetales fue del 25% de las concentraciones plasmáticas maternas después de una dosis oral única por sonda de 1 mg/kg en el día 18 de gestación.

## **Lactancia**

### Resumen de riesgos:

Información limitada de reportes de casos en la bibliografía publicada, indica que **CRESTOR**<sup>®</sup> está presente en la leche humana. No hay información suficiente sobre los efectos de la droga en lactantes o sobre los efectos de la droga en relación a la producción de leche. Las estatinas, incluido **CRESTOR**<sup>®</sup>, disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente, la de otras sustancias con actividad biológica derivadas del colesterol y podrían causar daño al lactante amamantado.

Dado los potenciales efectos adversos serios en niños lactantes, debido al mecanismo de acción, se debe recomendar a las pacientes que la lactancia no es recomendada durante el tratamiento con **CRESTOR**<sup>®</sup> (ver *Uso en Poblaciones Específicas y Propiedades Farmacodinámicas*).

## **Uso Pediátrico**

Se ha establecido la seguridad y efectividad de **CRESTOR**<sup>®</sup> como complemento de la dieta para reducir el LDL-C en pacientes pediátricos de 8 años o más con HeFH. El uso de **CRESTOR**<sup>®</sup> para esta indicación se basa en un ensayo controlado de 12 semanas con un período de extensión abierto de 40 semanas en 176 pacientes pediátricos de 10 años de edad o mayores con HeFH y un ensayo abierto de 2 años, no controlado, en 175 pacientes pediátricos de 8 años de edad o más con HeFH (ver Estudios clínicos (14)). En el ensayo de 1 año con una fase controlada de 12 semanas, no se observó un efecto detectable de **CRESTOR**<sup>®</sup> sobre el crecimiento, el peso, el IMC (índice de masa corporal) o la maduración sexual en pacientes de 10 a 17 años.

Se estableció la seguridad y efectividad de **CRESTOR** como complemento de otras terapias que disminuyen el LDL-C para disminuir el LDL-C en pacientes pediátricos de 7 años de edad o más con HoFH. El uso de **CRESTOR**<sup>®</sup> para esta indicación se basa en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, en 14 pacientes pediátricos mayores de 7 años con HoFH (ver Estudios clínicos).

La seguridad y efectividad de **CRESTOR**<sup>®</sup> no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 8 años con HeFH, menores de 7 años con HoFH o en pacientes pediátricos con otros tipos de hiperlipidemia (diferentes de HeFH o HoFH).

## **Uso Geriátrico**

De la cantidad total de pacientes tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup> que participaron en estudios clínicos, 3.159 (31%) tenían 65 años de edad o más, y 698 (6,8%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

La edad avanzada ( $\geq 65$  años) es un factor de riesgo de miopatía y rabdomiólisis asociadas a **CRESTOR**<sup>®</sup>. La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos, así

como el mayor riesgo de miopatía. Controlar a los pacientes geriátricos que reciben **CRESTOR**<sup>®</sup> por el mayor riesgo de miopatía (ver *Advertencias y precauciones*).

### Insuficiencia Renal

La exposición a la rosuvastatina no se ve influenciada por el deterioro renal de leve a moderado ( $Cl_{Cr} \geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La exposición a la rosuvastatina aumenta hasta un grado clínicamente significativo en los pacientes con deterioro renal severo que no reciben hemodiálisis. (ver *Características Farmacológicas*).

La insuficiencia renal es un factor de riesgo para la miopatía y la rabdomiólisis. Controlar a todos los pacientes con insuficiencia renal para detectar el desarrollo de miopatía. En pacientes con insuficiencia renal severa que no se encuentren en hemodiálisis, la dosis inicial recomendada es de 5 mg diarios y no debe exceder los 10 mg diarios (ver *Posología y Modo de Administración*).

### Insuficiencia Hepática

**CRESTOR**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada. Se sabe que la enfermedad hepática crónica causada por alcohol aumenta la exposición a la rosuvastatina. Los pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática pueden tener mayor riesgo de daño hepático (ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*).

### Pacientes Asiáticos

Los estudios farmacocinéticos han demostrado un aumento aproximado de 2 veces en la exposición media a la rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con los controles blancos. Ajustar la dosis de **CRESTOR**<sup>®</sup> en los pacientes asiáticos (ver *Posología y Modo de Administración y Características Farmacológicas*).

## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

### Interacciones farmacológicas que aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis con **CRESTOR**<sup>®</sup>

La rosuvastatina es un sustrato de CYP2C9 y transportadores (como OATP1B1, BCRP). Los niveles plasmáticos de rosuvastatina pueden estar significativamente aumentados con la administración concomitante de inhibidores de CYP2C9 y transportadores. La Tabla 11 incluye una lista de fármacos que aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis cuando se utilizan en forma concomitante con **CRESTOR**<sup>®</sup> e instrucciones para prevenirlas o manejarlas (ver *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*).

**Tabla 11:** Interacciones farmacológicas que aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis con **CRESTOR**<sup>®</sup>

Ciclosporina	
Impacto clínico	La ciclosporina aumentó la exposición de rosuvastatina 7 veces. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante de ciclosporina o gemfibrozilo con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> .
Intervención	Si se utiliza en forma concomitante, no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> de 5 mg una vez por día.
Teriflunomida	
Impacto clínico	Teriflunomida aumentó la exposición de rosuvastatina más de 2,5 veces. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante.
Intervención	En pacientes que toman teriflunomida, no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> de 10 mg una vez por día.



<b>Capmatinib</b>		
Impacto clínico	Capmatinib aumentó la exposición de rosuvastatina más de 2,1 veces. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante.	
Intervención	En pacientes que toman capmatinib, no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> de 10 mg una vez por día.	
<b>Fostamatinib</b>		
Impacto clínico	Fostamatinib aumentó la exposición de rosuvastatina más de 2,0 veces. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante.	
Intervención	En pacientes que toman fostamatinib, no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> de 20 mg una vez por día.	
<b>Febuxostat</b>		
Impacto clínico	Febuxostat aumentó la exposición de rosuvastatina más de 1,9 veces. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante.	
Intervención	En pacientes que toman febuxostat, no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> de 20 mg una vez por día.	
<b>Gemfibrozilo</b>		
Impacto clínico	Gemfibrozilo aumentó significativamente la exposición de rosuvastatina y el gemfibrozilo puede causar miopatía cuando se administra solo. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante de gemfibrozilo con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> .	
Intervención	Evitar el uso concomitante de gemfibrozilo con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> . Si se utilizan en forma concomitante, comenzar la administración de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> a 5 mg una vez por día y no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> de 10 mg una vez por día.	
<b>Tafamidis</b>		
Impacto clínico	Tafamidis aumentó significativamente la exposición de rosuvastatina y puede causar miopatía cuando se administra solo. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante de tafamidis con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> .	
Intervención	Evitar el uso concomitante de tafamidis con <b>CRESTOR</b> . Si se utiliza en forma concomitante, iniciar <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> a 5 mg una vez por día y no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> de 10 mg una vez por día. Controlar los signos de miopatía y rabdomiólisis si se utiliza en forma concomitante con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> .	
<b>Medicamentos antivirales</b>		
Impacto clínico	Los niveles plasmáticos de rosuvastatina aumentaron significativamente con la administración concomitante de muchos fármacos antivirales, lo que aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.	
Intervención	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir Ledipasvir/sofosbuvir	Evitar el uso concomitante con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> .
	Simeprevir Dasabuvir/ombitasvir/parotaprevir/ ritonavir Elbasvir/grazoprevir Sofosbuvir/velpatasvir Glecaprevir/pibrentasvir Atazanavir/ritonavir Lopinavir/ritonavir	Comenzar con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> 5 mg una vez por día y no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> de 10 mg una vez por día
<b>Darolutamida</b>		
Impacto clínico	Darolutamida aumentó la exposición de rosuvastatina más de 5 veces. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante.	
Intervención	En pacientes que toman darolutamida, no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> de 5 mg una vez por día.	
<b>Regorafenib</b>		
Impacto clínico	Regorafenib aumentó la exposición de rosuvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía.	
Intervención	En pacientes que toman regorafenib, no exceder una dosis de <b>CRESTOR</b> de 10 mg una vez por día.	
<b>Fenofibratos (por ejemplo fenofibrato y ácido fenofibrico)</b>		
Impacto clínico	Los fibratos pueden causar miopatía cuando se utilizan solos. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está aumentado con el uso concomitante de fibratos con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> .	
Intervención	Evaluar si el beneficio del uso de fibratos en forma concomitante con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> excede el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso	

	concomitante, controlar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de miopatía, en particular al comienzo del tratamiento y durante la titulación creciente de la dosis de cualquiera de los fármacos.
<b>Niacina</b>	
Impacto clínico	Se produjeron casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de dosis modificadoras de los lípidos ( $\geq 1$ g/día) de niacina con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> .
Intervención	Evaluar si el beneficio del uso de dosis modificadoras de los lípidos ( $\geq 1$ g/día) de niacina en forma concomitante con <b>CRESTOR</b> excede el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, controlar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de miopatía, en particular al comienzo del tratamiento y durante la titulación creciente de la dosis de cualquiera de los fármacos.
<b>Colchicina</b>	
Impacto clínico	Se reportaron casos de miopatía y rabdomiólisis con el uso concomitante de colchicina con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> .
Intervención	Evaluar si el beneficio del uso de colchicina en forma concomitante con <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> excede el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Si se decide el uso concomitante, controlar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de miopatía, en particular al comienzo del tratamiento y durante la titulación creciente de la dosis de cualquiera de los fármacos.

### Interacciones farmacológicas que disminuyen la eficacia de **CRESTOR**<sup>®</sup>

La Tabla 12 presenta interacciones farmacológicas que pueden disminuir la eficacia de **CRESTOR**<sup>®</sup> e instrucciones para prevenirlas o manejarlas

**Tabla 12:** Interacciones farmacológicas que disminuyen la eficacia de **CRESTOR**<sup>®</sup>

<b>Antiácidos</b>	
Impacto clínico	La administración concomitante de antiácidos combinados de aluminio e hidróxido de magnesio disminuyó la exposición media de rosuvastatina un 50% [véase Farmacología clínica (12.3)].
Intervención	En pacientes que toman antiácidos, administrar <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> al menos 2 horas después del antiácido.

### Efectos de **CRESTOR**<sup>®</sup> sobre otros fármacos

La Tabla 13 presenta los efectos de **CRESTOR**<sup>®</sup> sobre otros fármacos e instrucciones para prevenirlas o controlarlas.

**Tabla 13:** Efectos de **CRESTOR**<sup>®</sup> sobre otros fármacos

<b>Warfarina</b>	
Impacto clínico	La rosuvastatina aumentó en forma significativa el RIN en pacientes que recibían warfarina [véase Farmacología clínica (12.3)].
Intervención	En pacientes que toman warfarina, obtener un RIN antes de comenzar la administración de <b>CRESTOR</b> <sup>®</sup> y con la frecuencia suficiente después del inicio, la titulación de la dosis o la discontinuación para comprobar que no se produzca una alteración significativa del RIN. Una vez que su valor es estable, controlar el RIN regularmente en los intervalos recomendados.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen a continuación y en otras secciones del prospecto:

- Miopatía y rabdomiólisis (Ver *Advertencias y Precauciones*)
- Miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios (Ver *Advertencias y Precauciones*)
- Disfunción hepática (Ver *Advertencias y Precauciones*)
- Proteinuria y hematuria (Ver *Advertencias y Precauciones*)

- Aumentos de los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas (Ver *Advertencias y Precauciones*)

### Experiencia de Estudios Clínicos:

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los porcentajes de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los porcentajes en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes en estudios clínicos controlados con placebo y con una frecuencia mayor que el placebo se presentan en la Tabla 14. Estos estudios tuvieron una duración del tratamiento de hasta 12 semanas.

**Tabla 14:** Reacciones adversas reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup> y > Placebo en ensayos controlados con placebo

Reacciones Adversas	CRESTOR <sup>®</sup> 5 mg N=291	CRESTOR <sup>®</sup> 10 mg N=283	CRESTOR <sup>®</sup> 20 mg N=64	CRESTOR <sup>®</sup> 40 mg N=106	Total CRESTOR <sup>®</sup> 5 mg – 40 mg N=744	Placebo N=382
Dolor de cabeza	5,5	4,9	3,1	8,5	5,5	5,0
Náuseas	3,8	3,5	6,3	0	3,4	3,1
Mialgia	3,1	2,1	6,3	1,9	2,8	1,3
Astenia	2,4	3,2	4,7	0,9	2,7	2,6
Constipación	2,1	2,1	4,7	2,8	2,4	2,4

<sup>1</sup>Reacciones adversas según término preferido por COSTART.

Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluyendo rash, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se registraron las siguientes anomalías de laboratorio: proteinuria positiva en tira reactiva y hematuria microscópica; nivel elevado de creatinina fosfoquinasa, transaminasas, glucosa, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; y anomalías en la función tiroidea.

En el estudio METEOR, los pacientes fueron tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup> 40 mg (n=700) o placebo (n=281) con una duración media del tratamiento de 1,7 años. Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes y con una frecuencia mayor que el placebo se presentan en la Tabla 15.

**Tabla 15** Reacciones Adversas\* Informadas por  $\geq 2\%$  de los Pacientes Tratados con **CRESTOR**<sup>®</sup> y > que el Placebo en el Estudio METEOR (% de pacientes)

Reacciones Adversas	CRESTOR <sup>®</sup> 40 mg N=700	Placebo N=281
Mialgia	12,7	12,1
Artralgia	10,1	7,1
Cefalea	6,4	5,3
Mareos	4,0	2,8
Creatinina fosfoquinasa elevada en sangre	2,6	0,7
Dolor abdominal	2,4	1,8
<sup>1</sup> GPT mayor que 3 x límite superior de los valores normales	2,2	0,7

<sup>1</sup>Frecuencia registrada como valor anormal de laboratorio.

En el estudio JUPITER, pacientes fueron tratados con 20 mg de **CRESTOR**<sup>®</sup> (n = 8901) o placebo (n = 8901) con una duración media de 2 años. En JUPITER, hubo una frecuencia significativamente más alta de diabetes mellitus reportada en pacientes tomando

**CRESTOR®** (2,8 %) versus pacientes tomando placebo (2,3 %). La HbA1c promedio aumentó en forma significativa en el 0,1 % de los pacientes tratados con **CRESTOR®** en comparación con los pacientes tratados con placebo. El número de pacientes con HbA1c > 6,5 % al final del ensayo fue significativamente más alta en los pacientes tratados con **CRESTOR®** versus los pacientes tratados con placebo (ver *Advertencias y Precauciones; Estudios Clínicos*).

Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 2$  % de los pacientes y a una tasa superior que con placebo se ilustran en la Tabla 16.

**Tabla 16:** Reacciones adversas reportadas por  $\geq 2$  % de los pacientes tratados con **CRESTOR®** y > placebo en el ensayo JUPITER

Reacciones adversas	CRESTOR® 20 mg N=8901	Placebo N=8901
Mialgia	7,6	6,6
Artralgia	3,8	3,2
Constipación	3,3	3,0
Diabetes mellitus	2,8	2,3
Náuseas	2,4	2,3

### Pacientes pediátricos con HeFH

En un estudio controlado de 12 semanas en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con HeFH con CRESTOR 5 a 20 mg al día (ver *Uso en poblaciones específicas y Estudios clínicos*), se observaron elevaciones de la CPK sérica mayores de 10 x encima valor normal con mayor frecuencia en pacientes tratados con **CRESTOR®** que en los tratados con placebo. Cuatro de 130 (3%) pacientes tratados con **CRESTOR®** (2 tratados con 10 mg y 2 tratados con 20 mg) tuvieron un aumento de CPK >10 x encima valor norma, en comparación con 0 de 46 pacientes tratados con placebo.

### Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de **CRESTOR®** posterior a la aprobación de dicha droga. Dado que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población cuyo tamaño se desconoce, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

- *Trastornos hematológicos:* trombocitopenia
- *Trastornos hepatobiliares:* hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática fatal y no fatal
- *Trastornos musculoesqueléticos:* artralgia, reportes raros de miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios asociados con el uso de estatinas
- *Trastornos del sistema nervioso:* neuropatía periférica, reportes raros posteriores a la comercialización de alteración cognitiva (por ejemplo, pérdida de memoria, olvidos, amnesia, alteración de la memoria y confusión) asociados con el uso de todas las estatinas. Los casos reportados en general no fueron serios y fueron reversibles tras la discontinuación de la estatina, con tiempos variables hasta el comienzo de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas)
- *Trastornos psiquiátricos:* depresión, trastornos del sueño (incluidos insomnio y pesadillas)
- *Trastornos del sistema reproductivo y mamarios:* ginecomastia
- *Trastornos respiratorios:* enfermedad pulmonar intersticial
- *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción liquenoide causada por fármaco

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:** *Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:*  
[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

#### **SOBREDOSIS:**

No se conocen antídotos específicos para **CRESTOR®**. La hemodiálisis no aumenta de manera significativa el clearance de rosuvastatina.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*

*Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*

#### **PRESENTACIONES:**

**CRESTOR®** 5 mg: envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

**CRESTOR®** 10 mg: envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

**CRESTOR®** 20 mg: envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

**CRESTOR®** 40 mg: envases conteniendo 7, 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

País de procedencia: Estados Unidos

Elaborado en: IPR PHARMACEUTICALS Inc., CARR 188, Lote 17, San Isidro Industrial Park, PO BOX 1624, Canovanas, Puerto Rico, PR 00729, Estados Unidos

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda Sargento Mayor Cayetano Beliera Nro 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.830. Director Técnico: Juan Martín Suané – Farmacéutico.

**CRESTOR® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.**

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-68524714- ASTRAZENECA - Prospecto - Certificado N50.830.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.11 18:48:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.11 18:48:11 -03:00