Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6791

BUENOS AIRES, 04 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012634-11-1 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CRESTOR / ROSUVASTATINA CÁLCICA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg; 10 mg; 20 mg; 40 mg, aprobada por Certificado Nº 50.830.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 231 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CRESTOR / ROSUVASTATINA CÁLCICA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg; 10 mg; 20 mg; 40 mg, aprobada por Certificado Nº 50.830 y Disposición Nº 2560/03, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 67 a 108.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2560/03 los prospectos autorizados por las fojas 67 a 80, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.830 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012634-11-1

DISPOSICIÓN N° 6791

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 6791 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.830 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CRESTOR / ROSUVASTATINA CÁLCICA,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg; 10 mg; 20 mg; 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2560/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014285-02-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1910/10.-	Prospectos de fs. 67 a 108, corresponde desglosar de fs. 67 a 80.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.830 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 04 OCT 2011 del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-012634-11-1

DISPOSICIÓN Nº **6791**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

CRESTOR®
ROSUVASTATINA
Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana — Venta bajo receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

	5 mg	**10 mg**	**20 mg**	**40 mg**
Rosuvastatina cálcica (Corresponde a rosuvastatina en base seca)	5,20 5,00	10,40 10,00	20,80 20,00	41,60 40,00
Lactosa monohidrato	93,08	89,50	179,00	164,72
Celulosa microcristalina	31,02	29,82	59,64	54,92
Fosfato de calcio	11,32	10,90	21,80	20,00
Crospovidona	7,50	7,50	15,00	15,00
Estearato de magnesio	1,88	1,88	3,76	3,76
Lactosa monohidrato	1,80	1,80	3,60	3,60
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,26	1,26	2,52	2,52
Triacetato de glicerilo	0,36	0,36	0,72	0,72
Dióxido de titanio	0,90	1,06	2,11	2,11
Óxido de hierro rojo	-	0,02	0,05	0,05
Óxido de hierro amarillo	0,18	-	-	-

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

CRESTOR® se indica para:

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

CRESTOR® está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el C-total, LDL-C, ApoB, no HDL-C y triglicéridos elevados y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los agentes de alteración de los lípidos deben utilizarse en combinación con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y las intervenciones no farmacológicas ha sido inadecuada.

Pacientes Pediátricos de 10 a 17 años de edad con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HeFH)

CRESTOR® ésta indicado como complemento de la dieta para reducir el C-total, LDL-C y los niveles de ApoB en adolescentes de sexo masculino y femenino, que se encuentran por lo menos 1 año después de la menarca, de 10 - 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, si después de un ensayo adecuado con dieta, los siguientes resultados están presentes: LDL-C > 190 mg / dl o > 160 mg / dl y hay antecedentes familiares

Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

positivos de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura o dos o más de otros factores de riesgo de ECV.

Hipertrigliceridemia

CRESTOR® está indicado como terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia.

Disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III)

CRESTOR® está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Hiperlipoproteinemia Tipo III).

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

CRESTOR® está indicado como terapia adyuvante a otros tratamientos para la reducción de los lípidos (ej. aféresis de LDL) o solo si dichos tratamientos no están disponibles para reducir la LDL-C, C-total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis

CRESTOR® está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en pacientes adultos como parte de una estrategia de tratamiento para reducir el C-total y LDL-C a niveles objetivo.

Prevención primaria de eventos cardiovasculares

En pacientes adultos con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica, en base a la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular con un nivel de hsPCR ≥ 2, edad (≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres), hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca coronaria prematura, **CRESTOR®** está indicado para reducir los riesgos de accidente cerebrovascular, de infarto del miocardio y de los procedimientos de revascularización arterial.

Limitaciones de uso

No se estudió **CRESTOR®** en dislipidemias Tipo I y V de Fredrickson.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción

CRESTOR® es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad, la cual convierte la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en mevalonato, un precursor para el colesterol. Los estudios in vivo realizados en animales, los estudios in vitro en células cultivadas de animales y humanos han demostrado que **CRESTOR®** tiene una gran captación y selectividad de acción en el hígado, el órgano blanco para reducir el colesterol. En estudios in vivo e in vitro, **CRESTOR®** produce sus efectos modificadores en los lípidos de dos maneras. En primer lugar, aumenta la cantidad de receptores LDL hepáticos sobre la superficie celular, mejorando la captación y catabolismo de LDL. En segundo lugar, **CRESTOR®** inhibe la síntesis hepática de VLDL, por lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

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 (Cmáx) como el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (ABC) aumentaron en una proporción aproximada a la dosis de rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de rosuvastatina es de aproximadamente el 20%.

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

Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina no difieren después de la administración de rosuvastatina por la noche o por la mañana.

Distribución: el volumen medio de distribución en estado de equilibrio de **CRESTOR®** es de alrededor de 134 litros. **CRESTOR®** se une en un 88% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo: **CRESTOR®** no es extensivamente metabolizado; aproximadamente el 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 **CRESTOR®** sobre la HMG-CoA reductasa. En general, **CRESTOR®** representa más del 90% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática.

Excreción: después de la administración oral, **CRESTOR®** y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de **CRESTOR®** es de aproximadamente 19 horas. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del clearence total del cuerpo fue a través de la vía renal, y el 72% a través de la vía hepática.

Poblaciones especiales

Sexo: no se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres.

Raza: un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásicos, hispanos, y negro o afrocaribeños. Sin embargo, estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente dos veces en la exposición promedio (ABC y $C_{máx}$) en sujetos asiáticos cuando se compara con un grupo de control caucásicos.

Pacientes geriátricos: no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre las poblaciones geriátricas y no geriátricas (edad ≥ 65 años).

Insuficiencia renal: el deterioro renal leve a moderado (ClCr ≥ 30 mL/min/1,73m^2) no tuvo influencia sobre la concentración plasmática de **CRESTOR®**. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (aproximadamente 3 veces) en pacientes con deterioro renal severo (ClCr < 30 mL/min/1,73m^2) que no recibían hemodiálisis en comparación con sujetos sanos (ClCr > 80mL/min/1,73m^2).

Hemodiálisis: 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 Cmáx y el ABC aumentaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad de Child Pugh B, la Cmáx y el ABC aumentaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

Interacciones Medicamentosas

Citocromo P4503A4

El *clearance* de rosuvastatina no depende del metabolismo mediado por el citocromo P4503A4 en un grado clínicamente significativo.

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

Fármaco administrado en forma concomitante y régimen de dosificación	**Rosuvastatina**		
	Dosis (mg) *	Cambio en ABC **	Cambio en C_{max} **
Ciclosporina – dosis estable requerida (75 mg – 200 mg, 2 / día)	10 mg, 1 / día durante 10 días	↑ 7 veces	↑ 11 veces
Gemfibrozil 600 mg, 2 / día durante 7 días	80 mg	↑1,9 veces	↑ 2,2 veces
Combinación de lopinavir / ritonavir de 400 mg / 100 mg, 2 / día durante 10 días	20 mg, 1/ día durante 7 días	↑ 2 veces	↑ 5 veces
Combinación de atazanavir / ritonavir de 300 mg / 100 mg, 1 / día durante 10 días	10 mg	↑ 3 veces	↑ 7 veces
Combinación de tipranavir / ritonavir de 500 mg / 200 mg, 2 / día durante 11 días	10 mg	↑ 26 %	↑ 2 veces
Fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg, 2 / día durante 7 días	10 mg	↑ 8 %	↑ 45 %
Fenofibrato 67 mg, 3 / día durante 7 días	10 mg	↑ 7 %	↑ 21 %
Antiácido combinado de aluminio y de hidróxido de magnesio			
Administrado simultáneamente	40 mg	↓ 54 %	↓ 50 %
Administración cada 2 horas	40 mg	↓ 22 %	↓ 16 %
Eritromicina 500 mg, 4 / día durante 7 días	80 mg	↓ 20 %	↓ 31 %
Ketoconazol 200 mg, 2 / día durante 7 días	80 mg	↑ 2 %	↓ 5 %
Itraconazol 200 mg , 1 / día durante 5 días	10 mg	↑ 39 %	↑ 36 %
	80 mg	↑ 28 %	↑ 15 %
Fluconazol 200 mg, 1 / día durante 11 días	80 mg	↑ 14 %	↑ 9 %

* Dosis única salvo indicado lo contrario.
** Cociente medio (con / sin fármaco administrado en forma concomitante y sin cambio = 1 vez) o % de cambio (con / sin fármaco administrado en forma concomitante y sin cambio = 0 %); los símbolos ↑ y ↓ indican el aumento y la disminución de la exposición, respectivamente.
Clínicamente significativo (*Ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones*)

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

Régimen de Dosificación de la Rosuvastatina	**Droga Coadministrada**		
	Nombre y Dosis	*Cambio en el ABC*	*Cambio en la $C_{máx}$*
40 mg por día durante 10 días	Warfarina* 25 mg, dosis única	R-Warfarina ↑ 4% S-Warfarina ↑ 6%	R-Warfarina ↓ 1% S-Warfarina 0%
40 mg por día durante 12 días	Digoxina 0,5 mg, dosis única	↑ 4%	↑ 4%
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 ↑ 26% NG ↑ 34%	EE ↑ 25% NG ↑ 23%

EE = etinil estradiol, NG = norgestrel
*Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos [ver *Advertencias y Precauciones*].

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El rango de dosis de **CRESTOR®** es de 5 a 40 mg por vía oral una vez por día. La dosis inicial habitual es de 10 – 20 mg.
Se puede administrar **CRESTOR®** como dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimento.
Al iniciar el tratamiento con **CRESTOR®** o al pasar desde otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa a éste, primero se debe usar la dosis inicial apropiada y sólo después titular la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente y el objetivo particular de la terapia.
Luego del inicio o del ajuste de la dosis de **CRESTOR®**, los niveles de los lípidos deben ser analizados dentro de las 2 a 4 semanas y la dosis debe ser ajustada en consecuencia.
La dosis de 40 mg de **CRESTOR®** sólo se debe utilizar para aquellos pacientes que no alcanzan el nivel objetivo de colesterol-LDL con la dosis de 20 mg. (ver *Advertencias y Precauciones*)

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica en Pacientes *Pediátricos (10 a 17 años de edad)*

El rango de dosis habitual de **CRESTOR®** es de 5 - 20 mg / día; la dosis máxima recomendada es de 20 mg / día (las dosis superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en esta población de pacientes). Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo con el objetivo recomendado de la terapia [ver Características Farmacológicas e Indicaciones]. Los ajustes se deben realizar a intervalos de 4 semanas o más.
***Hipercolesterolemia familiar homocigota*:** la dosis inicial recomendada de **CRESTOR®** es de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia debe ser estimada a partir de niveles de pre-aféresis de C-LDL.

Dosis en pacientes asiáticos: el inicio de la terapia debería realizarse con **CRESTOR®** 5 mg una vez al día.

Uso con Ciclosporina o Lopinavir / Ritonavir o Atazanovir / Ritonavir : en pacientes que toman ciclosporina la terapia debe limitarse a **CRESTOR®** 5 mg una vez al día. En pacientes que toman una combinación de lopinavir y ritonavir o atazanovir y ritonavir, la dosis de **CRESTOR®** se debe limitar a 10 mg una vez por día. (Ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas*)

Terapia concomitante reductora de lípidos: el riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa **CRESTOR®** en combinación con niacina o fenofibrato; en este caso se debe considerar una reducción de la dosis de **CRESTOR®**. El tratamiento combinado con Gemfibrozil debe evitarse debido a un aumento en la exposición de **CRESTOR®** con el uso concomitante, si **CRESTOR®** se usa en combinación con gemfibrozil, la dosis de **CRESTOR®** se debe limitar a 10 mg una vez al día. (Ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas*)

Dosis en pacientes con insuficiencia renal severa: para pacientes con deterioro renal severo ($ClCr<30mL/min/1,73m^2$) que no estén recibiendo hemodiálisis, la dosis de **CRESTOR®** debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder los 10 mg una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

CRESTOR® está contraindicado en las siguientes condiciones:

-Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción, prurito, urticaria y angioedema con **CRESTOR®**.

-Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasa hepática.

Embarazo: Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. No existe un beneficio evidente de la terapia durante el embarazo, y no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. Si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este fármaco, se debe discontinuar la terapia de inmediato y se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocida con el uso continuado durante el embarazo.

Lactancia: dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche materna y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas graves en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesiten ser tratadas con **CRESTOR®** que no amamanten.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Diabetes Mellitus:

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han observado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en pacientes tratados con rosuvastatina. Se ha informado mayor frecuencia de diabetes con rosuvastatina en pacientes con factores de riesgo para diabetes.

M.N. 12.711

AstraZeneca

Anormalidades en las enzimas hepáticas y monitoreo: Se recomienda que las pruebas de enzimas hepáticas se realicen antes y a las 12 semanas después del inicio de la terapia o cualquier aumento de la dosis, y periódicamente (por ejemplo, semestralmente) de allí en adelante. Se han informado aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)] con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo **CRESTOR®**. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron con la terapia continua o después de una breve interrupción en la terapia. Hubo dos casos de ictericia, en los que no se pudo determinar una relación con la terapia de **CRESTOR®**, los cuales se resolvieron después de la discontinuación de la terapia. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en los estudios clínicos.

En un análisis combinado de estudios controlados con placebo, los aumentos en las transaminasas séricas a >3 veces el límite superior de los valores normales se produjeron en el 1,1% de los pacientes que tomaron **CRESTOR®** en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. Los pacientes que desarrollan mayores niveles de transaminasas deben ser controlados hasta que las anormalidades se hayan resuelto. Si un aumento en ALT o AST de >3 veces el límite superior de los valores normales persiste, se recomienda la reducción de la dosis o la discontinuación de **CRESTOR®**.

CRESTOR® se debe usar con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática crónica (ver Propiedades Farmacodinámicas, Poblaciones Especiales/ Insuficiencia Hepática). La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas son contraindicaciones para el uso de **CRESTOR®** (ver *Contraindicaciones*).

Efectos Musculoesqueléticos: se han informado casos de miopía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria debido a mioglobinuria con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo **CRESTOR®**. Estos riesgos pueden ocurrir en cualquier nivel de dosificación, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg).

CRESTOR® se debe prescribir con cuidado en pacientes con factores que tienen predisposición a la miopatía, tal como, el deterioro renal, edad avanzada (≥65 años de edad) e hipotiroidismo tratado inadecuadamente. El riesgo de sufrir miopatía durante el tratamiento con **CRESTOR®** puede aumentar con la administración concurrente de algunas otras terapias reductoras de lípidos (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina o lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir [ver *Posología y Modo de Administración* e *Interacciones Medicamentosas.*]

El tratamiento con **CRESTOR®** se debe discontinuar si se observan niveles marcadamente elevados de creatinina quinasa, o si se diagnostica o se sospecha una miopatía. La terapia con **CRESTOR®** también debe ser transitoriamente discontinuada en cualquier paciente que presente una condición aguda, seria, indicativa de miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal debida a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endócrinos y electrolíticos severos, o convulsiones no controladas)

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato el dolor, la sensibilidad o la debilidad muscular inexplicable, particularmente si está acompañado por malestar o fiebre.

Anticoagulante Cumarínicos Concomitantes: Es necesario tener precaución cuando se administran anticoagulantes junto con ***CRESTOR®*** debido a la potenciación de los anticoagulantes tipo cumarina para prolongar el tiempo de protrombina/RIN. En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y ***CRESTOR®*** de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con ***CRESTOR®*** y con una frecuencia suficiente durante los primeros tiempos de la terapia, a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN [ver *Interacciones medicamentosas*]

Proteinuria y Hematuria: en el programa de estudios clínicos de **CRESTOR®**, se observó proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con **CRESTOR®**. Este hallazgo fue más frecuente en los pacientes que tomaban **CRESTOR®** 40 mg que en aquellos que tomaron menores dosis de **CRESTOR®** o que en aquellos que tomaron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, 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, se debe considerar una reducción de la dosis en pacientes tratados con terapia de **CRESTOR®** con proteinuria y/o hematuria persistente inexplicable durante la evaluación rutinaria de orina.

Efectos endócrinos: Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo **CRESTOR®**, se han reportado aumentos de los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas (Ver *Reacciones Adversas*).

Si bien los estudios clínicos han demostrado que **CRESTOR®** como droga única no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener cuidado si se administra **CRESTOR®** con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas tales como el ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo: Efectos teratogénicos :

CRESTOR está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran quedar embarazadas. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante un embarazo normal, y los productos del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la discontinuación de las drogas reductoras de lípidos durante el embarazo debe tener un impacto menor en los resultados a largo plazo de la terapia contra la hiperlipidemia primaria [ver *Contraindicaciones*].

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de **CRESTOR®** en mujeres embarazadas. Hubo informes esporádicos de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos en forma prospectiva en mujeres expuestas a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muerte fetal no excedió el porcentaje esperado en la población general. Sin embargo, este estudio sólo pudo excluir un riesgo entre tres y cuatro veces mayor de anomalías congénitas respecto de la incidencia general. En el 89%

de estos casos, el tratamiento con la droga comenzó antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo.
Rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos. En ratas, **CRESTOR®** no fue teratogénico en exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis terapéutica humana de 40 mg/día. En 10-12 veces la dosis humana de 40 mg/día, se observó una supervivencia disminuida de las crías, disminución del peso corporal fetal entre crías hembras y un retraso en la osificación. En conejos, la viabilidad disminuyó y la mortalidad materna aumentó a dosis equivalentes a la dosis humana de 40 mg/día.
CRESTOR® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si la paciente queda embarazada mientras está siendo tratada con **CRESTOR®**, se deberá advertir sobre el riesgo potencial para el feto y la falta de beneficio clínico conocido con el uso continuo durante el embarazo.
Lactancia
Se desconoce si la rosuvastatina es excretada en la leche humana, pero una pequeña cantidad de otras drogas de esta clase pasa a la leche materna.
En ratas, las concentraciones de rosuvastatina de la lecha materna son tres veces mayores que los niveles en plasma; sin embargo, los niveles de fármaco en la leche materna en animales no reflejan con precisión los niveles de la leche materna humana.
Dado que otras drogas de esta clase pasan a la leche humana y que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas serias en los lactantes, se les debe advertir a las mujeres que necesitan ser tratadas con **CRESTOR®** que no amamanten [ver *Contraindicaciones*].
Uso Pediátrico
La seguridad y eficacia de **CRESTOR®** en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron evaluadas en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguidas por 40 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de **CRESTOR®** tuvieron un perfil de experiencias adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, [ver *Reacciones Adversas*]. Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en ensayos clínicos en niños y pacientes adolescentes, se deben considerar las mismas advertencias y precauciones que en los adultos para los niños y adolescentes. No hubo efecto detectable de **CRESTOR®** sobre el crecimiento, el peso, el IMC (índice de masa corporal), o la maduración sexual [ver *Estudios Clínicos*] en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad). A las adolescentes de sexo femenino se les debe aconsejar sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras se encuentren en tratamiento con **CRESTOR®** [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. **CRESTOR®** no ha sido estudiado en ensayos clínicos controlados involucrando pacientes prepúberes o en pacientes menores de 10 años de edad. Las dosis de **CRESTOR®** superiores a los 20 mg no han sido estudiadas en la población pediátrica.
La experiencia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica se limita a ocho pacientes (de 8 años de edad y más).
En un estudio de farmacocinética, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años de edad con HF heterocigótica recibieron dosis orales únicas y múltiples de **CRESTOR®**. Tanto C_{max} como ABC de rosuvastatina fueron similares a los

Apoderado

valores observados en sujetos adultos a los que se les administraron las mismas dosis.

Uso Geriátrico

De los 10.275 pacientes que participaron en estudios clínicos con **CRESTOR®**, 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: Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de sufrir miopatías y **CRESTOR®** se debe prescribir con precaución a dichos pacientes [ver *Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas]*.

Insuficiencia Renal

La exposición a la rosuvastatina no se ve influenciada por el deterioro renal de leve a moderado (ClCr ≥ 30 mL/min/1,73 m^2); sin embargo, la exposición a la rosuvastatina aumenta en grado clínicamente significativo en los pacientes con deterioro renal severo que no reciben hemodiálisis.

La dosificación de CRESTOR se debe ajustar en los pacientes con deterioro renal severo (ClCr <30 mL/min/1,73 m^2) que no requieren hemodiálisis [ver *Posología y modo de administración, Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

Insuficiencia Hepática

CRESTOR® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir aumentos persistentes y sin explicación de los niveles de las transaminasas hepáticas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica por alcohol aumenta la exposición a la rosuvastatina; **CRESTOR®** debe ser administrado con precaución en estos pacientes [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 caucásicos.

La dosificación de **CRESTOR®** se debe ajustar en los pacientes asiáticos [ver *Posología y Modo de Administración y Características Farmacológicas*].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ciclosporina:

La ciclosporina aumentó significativamente la exposición a la rosuvastatina. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la terapia debe limitarse a **CRESTOR®** 5 mg una vez por día [ver *Posología y modo de Administración, Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

Gemfibrozil

El gemfibrozil aumentó significativamente la exposición a la rosuvastatina. Por lo tanto, debe evitarse la terapia combinada con **CRESTOR®** y gemfibrozil. Si se emplea, no exceder los 10 mg de **CRESTOR®** una vez por día [ver *Posología y Modo de Administración y Características Farmacológicas*].

Inhibidores de la proteasa

La administración concomitante de rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa administrados en combinación con ritonavir posee diferentes efectos sobre la exposición de rosuvastatina. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopanivir / ritonavir y atazanavir / ritonavir aumenta la exposición a rosuvastatina (ABC) hasta tres veces [ver la *Tabla 1 –Propiedades Farmacocinéticas*]. Para estas combinaciones la dosis de **CRESTOR®** debe limitarse a 10 mg. La combinación de tipranavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir produce un pequeño o ningún cambio en la exposición a rosuvastatina. Se debe tener precaución cuando se administra rosuvastatina en forma concomitante con inhibidores de la proteasa dados en combinación con ritonavir [ver *Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

Anticoagulantes Cumarínicos

CRESTOR® aumentó significativamente el RIN en pacientes que recibían Anticoagulantes Cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar Anticoagulantes Cumarínicos junto con **CRESTOR®**. En pacientes que toman Anticoagulantes Cumarínicos y **CRESTOR®** de manera concomitante, se debe determinar el RIN antes de iniciar el tratamiento con **CRESTOR®** y con suficiente frecuencia durante los primeros tiempos de la terapia a fin de asegurar que no se produzca una significativa alteración del RIN [ver *Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

Niacina

El riesgo de sufrir efectos musculoesqueléticos puede aumentar cuando se usa **CRESTOR®** en combinación con niacina; en estos casos se debe considerar una reducción de la dosis de **CRESTOR®** [ver *Advertencias y Precauciones].*

Fenofibrato

Cuando se coadministró **CRESTOR®** con fenofibrato, no se observó un aumento clínicamente significativo en el ABC de rosuvastatina o fenofibrato. El beneficio de otras alteraciones en los niveles de lípidos mediante el uso combinado de **CRESTOR®** con fibratos se debe considerar cuidadosamente en función de los potenciales riesgos de esta combinación [ver *Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en mayor detalle en otras secciones de la indicación:

- Rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal aguda y miopatía (incluyendo miositis) [ver *Advertencias y Precauciones*].
- Anormalidades de las enzimas hepáticas [ver *Advertencias y Precauciones].*

En la base de datos de los estudios clínicos controlados con **CRESTOR®** (con control de placebo o control activo) de 5.394 pacientes con una duración promedio del tratamiento de 15 semanas, el 1,4% de los pacientes discontinuaron la terapia debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron:

- mialgia
- dolor abdominal
- náuseas

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (incidencia ≥ 2%) en la base de datos de estudios clínicos controlados con **CRESTOR®** de 5.394 pacientes fueron:

- dolor de cabeza
- mialgia
- dolor abdominal
- astenia
- náuseas

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.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes en estudios clínicos con control de placebo y con un nivel superior o igual al del placebo. Estos estudios tuvieron una duración del tratamiento de hasta 12 semanas.

Tabla 3. Reacciones Adversas Informadas por ≥ 2% de los Pacientes Tratados con* **CRESTOR®** *y > que el Placebo en Estudios Controlados con Placebo (% de Pacientes)*

Reacciones Adversas	**CRESTOR 5 mg N=291**	**CRESTOR 10 mg N=283**	**CRESTOR 20 mg N=64**	**CRESTOR 40 mg N=106**	**Total CRESTOR 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

- Reacciones adversas denominadas con el término COSTART preferido.

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

En el estudio METEOR, que incluyó 981 participantes tratados con rosuvastatina 40 mg (n=700) o placebo (n=281) con una duración media del tratamiento de 1,7 años, el 5,6% de los pacientes tratados con **CRESTOR®** discontinuó debido a reacciones adversas, en comparación con el 2,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: mialgia, aumento de las enzimas hepáticas, dolor de cabeza y náuseas.

En la Tabla 4 se muestran las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes y con un nivel mayor o igual al del placebo.

Tabla 4. Reacciones Adversas Informadas por ≥ 2% de los Pacientes Tratados con* **CRESTOR®** *y > que el Placebo en el Estudio METEOR (% de pacientes)*

Reacciones Adversas	**CRESTOR 40 mg N=700**	**Placebo N=281**
Mialgia	12,7	12,1
Artralgia	10,1	7,1
Dolor de cabeza	6,4	5,3
Mareos	4,0	2,8
Creatina fosfoquinasa elevada en sangre	2,6	0,7
Dolor abdominal	2,4	1,8
†ALT >3 x límite superior de los valores normales	2,2	0,7

* Reacciones adversas denominadas con el término MedDRA preferido.
†Frecuencia registrada como valor anormal de laboratorio.-

En el estudio JUPITER, 17.802 participantes fueron tratados con 20 mg de rosuvastatina (n = 8901) o placebo (n = 8901) con una duración media de 2 años. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con rosuvastatina versus los pacientes tratados con placebo, 6,6 % y 6,2 %, respectivamente, discontinuaron la medicación del estudio debido a un evento adverso, independientemente de la causalidad con el tratamiento. La mialgia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación del tratamiento.

En JUPITER, hubo una frecuencia significativamente más alta de diabetes mellitus reportada en pacientes tomando rosuvastatina (2,8 %) versus pacientes tomando placebo (2,3 %). La HbA1c promedio aumentó en forma significativa en el 0,1 % de los pacientes tratados con rosuvastatina 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 rosuvastatina versus los pacientes tratados con placebo [ver *Advertencias y Precauciones y Estudios Clínicos*]. Las reacciones adversas reportadas en ≥ 2 % de los pacientes y a una tasa superior que con placebo se ilustran en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas * reportadas por ≥ 2 % de los pacientes tratados con CRESTOR® y > placebo en el ensayo JUPITER (% de pacientes)

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
Náuseas	2,4	2,3

* Reacciones adversas emergentes del tratamiento por término preferido de MedDRA.

Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad: En un estudio controlado de 12 semanas de duración en niños y en niñas después de la menarca, el perfil de seguridad y tolerabilidad de 5 a 20 mg diarios de **CRESTOR®** fue en general similar al del placebo [ver *Estudios Clínicos y Uso en Poblaciones Especiales, Uso Pediátrico*]. No obstante, las elevaciones de la creatina fosfosquinasa (CK por sus siglas en inglés) en suero > 10 x **LSN** se observaron más frecuentemente en los niños tratados con rosuvastatina en comparación con placebo. Cuatro de 130 (3 %) niños tratados con rosuvastatina (2 tratados

con 10 mg y 2 tratados con 20 mg) tuvieron aumento de CK > 10 x **LSN,** en comparación con 0 de 46 niños 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: artralgia, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática, pérdida de la memoria, depresión y desordenes del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas). 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.

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico. En el caso de sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y se deben implementar las medidas de soporte que se requiera. La hemodiálisis no aumenta de manera significativa el clearence de rosuvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 25ºC.

PRESENTACION

Envases conteniendo 7, 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.830

Elaborado en IPR Pharmaceuticals, INC. - Puerto Rico - Estados Unidos.
AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Bs. As.
Tel: 0800 333 1247

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

CRESTOR® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión: Agosto 2011 (FDA Rev.: 06/2010)
Disposición ANMAT Nro. .....