

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

CRESTOR® rosuvastatina

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Rosuvastatina cálcica equivalente a de rosuvastatina	10 mg
Excipiente cbp	Una tableta

Rosuvastatina cálcica equivalente a de rosuvastatina	20 mg
Excipiente cbp	Una tableta

Rosuvastatina cálcica equivalente a de rosuvastatina	40 mg
Excipiente cbp	Una tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Prevención de eventos cardiovasculares

CRESTOR® está indicado en pacientes adultos con un incremento de riesgo de aterosclerosis vascular basado en la presencia de marcadores de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCRas, edad, hipertensión arterial, nivel bajo de C-HDL, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura. **CRESTOR®** está indicado para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, angina inestable o revascularización arterial).

En pacientes adultos con hipercolesterolemia:

CRESTOR® reduce el Colesterol-LDL (C-LDL), colesterol total y triglicéridos elevados e incrementa el Colesterol-HDL (C-HDL), en pacientes con hipercolesterolemia (familiar heterocigótica y no familiar) y dislipidemia mixta (incluyendo Fredrickson Tipo IIa y IIb). **CRESTOR®** disminuye también: ApoB, Colesterol-no HDL, Colesterol-VLDL, VLDL-TG, así como los índices C-LDL/C-HDL, Colesterol total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL, ApoB/ApoA-I, e incrementa la ApoA-I en estas poblaciones.

CRESTOR® está indicado en pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipo III).

CRESTOR® está indicado para el tratamiento de hipertrigliceridemia aislada (hiperlipidemia Fredrickson Tipo IV).

CRESTOR® reduce el colesterol total y Colesterol-LDL (C-LDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, ya sea solo o como coadyuvante en la dieta y otros tratamientos para reducción de lípidos (p. ej. aféresis LDL).

CRESTOR® retarda o reduce la progresión de aterosclerosis.

CRESTOR® está indicado en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad para reducir el colesterol total, C-LDL y Apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

CRESTOR® se administra oralmente en su forma activa con niveles plasmáticos máximos observados a las 5 horas después de la dosificación. La **exposición** aumenta linealmente

dependiendo de la dosis. La vida media es de 19 horas y no aumenta con una dosis mayor. La biodisponibilidad absoluta es de 20%. Existe una mínima acumulación con la administración una vez al día.

Rosuvastatina tiene un efecto de primer paso en el hígado, el cual es el sitio primario de la síntesis de colesterol y depuración de C-LDL.

Rosuvastatina se une aproximadamente 90% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El compuesto original representa más del 90% de la actividad inhibidora de HMG CoA reductasa circulante.

Rosuvastatina sufre un metabolismo muy limitado (aproximadamente 10%), principalmente a la forma N-desmetilada y 90% es eliminado como medicamento inalterado en heces y el resto excretado en la orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Edad y sexo: en la farmacocinética con rosuvastatina, no se demostró ningún efecto clínicamente relevante relacionado con la edad o sexo **en adultos. La farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, fue similar a la de voluntarios adultos.**

Raza: estudios farmacocinéticos muestran una elevación promedio del ABC aproximadamente del doble en sujetos asiáticos en comparación con sujetos caucásicos. Un análisis farmacocinético entre grupos caucásicos, hispanos y negros o afro-caribeños, no reveló diferencias clínicamente importantes.

Insuficiencia renal:

Un estudio en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal, enfermedad renal leve a moderada, demostró tener poca influencia en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Sin embargo, los sujetos con daño severo (CrCl <30 mL/min) tuvieron un aumento de 3 veces en la concentración plasmática, en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática:

En un estudio en sujetos con grados variables de insuficiencia hepática, no hubo evidencia de tener mayor exposición a la rosuvastatina a excepción de 2 sujetos con enfermedad hepática severa (Puntajes de Child-Pugh de 8 y 9). En estos sujetos, la exposición sistémica fue al menos 2 veces más alta en comparación con sujetos con menores puntajes de Child-Pugh.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

Rosuvastatina es un poderoso inhibidor selectivo y competitivo de HMG-CoA reductasa, la enzima limitante para la conversión de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril en mevalonato, un precursor de colesterol. Los triglicéridos (TG) y el colesterol en hígado se incorporan con apolipoproteína B (ApoB), formando una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) que se libera en plasma para su distribución a tejidos periféricos. Las partículas de VLDL son ricas en TG. La lipoproteína de baja densidad (LDL) rica en colesterol se forma de VLDL y es depurada principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad en el hígado.

CRESTOR® produce sus efectos modificadores de lípidos en dos formas: aumentando el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular con lo que aumenta la captación y el catabolismo de LDL e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL, con lo cual se reduce el número total de partículas de VLDL y LDL.

La lipoproteína de alta densidad (HDL), la cual contiene ApoA-I, está involucrada, entre otras cosas, en el transporte de colesterol de los tejidos regresándolos al hígado (transporte inverso de colesterol).

La participación de C-LDL en aterogénesis está bien documentada. Estudios epidemiológicos han establecido que C-LDL y TG altos, así como C-HDL y ApoA-I bajos se han ligado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Estudios de intervención han demostrado los efectos benéficos al disminuir el índice de mortalidad y de eventos cardiovasculares (CV) al reducir C-LDL y TG o al aumentar C-HDL. Datos más recientes han vinculado los beneficios de los inhibidores de HMG-CoA

reductasa sobre la disminución de colesterol no HDL (es decir, todo el colesterol circulante no HDL), y ApoB o la reducción en el índice ApoB/ApoA-I.

Eficacia clínica:

CRESTOR® reduce C-LDL, colesterol total y triglicéridos altos y aumenta C-HDL. También disminuye ApoB, C-no HDL, C-VLDL, VLDL-TG y aumenta ApoA-I (véase Tablas 1 y 2).

CRESTOR® también disminuye los índices: C-LDL/C-HDL, C-total /C-HDL, C-no HDL/C-HDL y ApoB/ApoA-I.

Es evidente una respuesta terapéutica a CRESTOR® en la primera semana después de comenzar la terapia y usualmente se logra una respuesta del 90% en 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza por lo general en 4 semanas y así se mantiene.

Tabla 1 – Respuesta a la dosis en Pacientes con Hipercolesterolemia Primaria (Tipo IIa y IIb) (Cambio porcentual promedio ajustado desde la basal)

Dosis	N	C-LDL	Colesterol-		TG	C-No HDL	ApoB	ApoA-I
			Total	C-HDL				
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Tabla 2 – Respuesta a la Dosis en Pacientes con Hipertrigliceridemia Primaria (Tipo IIb ó IV) (Cambio porcentual promedio desde la basal)

Dosis	N	TG	Colesterol-		C-HDL	C-No HDL	C-VLDL	VLDL-TG
			C-LDL	Total				
Placebo	26	1	5	1	-3	2	2	6
5	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Los datos en las Tablas 1 y 2 se confirman por el programa clínico más amplio de más de 5,300 pacientes que recibieron CRESTOR®

En un estudio con pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, 435 sujetos recibieron CRESTOR® de 20 mg a 80 mg en un diseño de titulación forzada. Todas las dosis de CRESTOR® mostraron un efecto benéfico en los parámetros del perfil de lípidos y en el logro de metas del tratamiento. Después de la titulación a 40 mg (12 semanas de tratamiento) el C-LDL se redujo en un 53%.

En un estudio abierto con titulación forzada, 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica fueron evaluados respecto a su respuesta a CRESTOR® de 20-40 mg titulándolos en un intervalo de 6 semanas. En general, la población presentó una reducción promedio de C-LDL de 22%. En los 27 pacientes con al menos un 15% de reducción hacia la semana 12 (considerada como la población que responde a tratamiento), la reducción promedio de C-LDL fue de 26% a la dosis de 20 mg y de 30% a la dosis de 40 mg. De los 13 pacientes con C-LDL menor a 15%, 3 no tuvieron respuesta o tuvieron un aumento en C-LDL.

En el estudio METEOR, se evaluó el efecto de rosuvastatina 40 mg en la progresión de aterosclerosis mediante ultrasonido Bi-modal de las arterias carótidas. En el estudio clínico controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego, 984 sujetos con enfermedad coronaria de bajo riesgo (definida como riesgo Framingham <10%, después de 10 años), con valores promedio de 154.5 mg/dL de C-LDL pero con aterosclerosis subclínica detectada midiendo el Engrosamiento

Promedio de la Intima de la Carótida (CIMT), fueron aleatorizados en una proporción 5:2 para el tratamiento, ya sea con rosuvastatina 40 mg o con placebo durante 2 años. Rosuvastatina retardó significativamente la progresión de aterosclerosis en las carótidas en comparación con el placebo. La diferencia en el porcentaje de cambio en las mediciones en CIMT máximo de los diferentes segmentos valorados en las 12 arterias carótidas entre pacientes tratados con rosuvastatina y pacientes tratados con placebo fue de -0.0145 mm/año (IC 95% -0.0196 , -0.0093 ; $p<0.0001$). El cambio en la línea base para el grupo con rosuvastatina fue -0.0014 mm/año (IC 95% -0.0041 , 0.0014), pero no fue significativamente diferente de cero ($p=0.3224$). Los beneficios de rosuvastatina fueron consistentes en los cuatro puntos de medición CIMT. Se presentó progresión significativa en el grupo con placebo ($+0.0131$ mm/año, 95% IC 0.0087 , 0.0174 ; $p<0.0001$). En el grupo rosuvastatina, 52.1% de los pacientes mostraron ausencia en la progresión de la enfermedad (retroceso) en comparación con el 37.7% de los pacientes en el grupo placebo ($p=0.0002$). Rosuvastatina 40 mg fue bien tolerada y los resultados fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido para rosuvastatina.

En un estudio aleatorizado, multicentrico, cruzado doble ciego con 32 pacientes (27 con genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ y 4 con mutación apo E [Arg145 Cys]) con disbetalipoproteinemia (Fredrickson Tipo III) que recibieron rosuvastatina 10 ó 20 mg diariamente por 6 semanas. Rosuvastatina reduce C-no-HDL (punto final primario) y los niveles remanentes de lipoproteína en circulación (véase tabla 3).

Tabla 3 – Efectos de los modificadores de lípidos de rosuvastatina 10 mg y 20 mg en disbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia Fredrickson tipo III) después de 6 semanas por el cambio de porcentaje medio (95 % IC), referencia (N=32)

Dosis	Colesterol Total	TG	C-no-HDL	C-VLDL+C-IDL	C-LDL	C-HDL	C-RLP	Apo-E
10	-43.3	-40.1	-48.2	-46.8	-54.4	10.2	-56.4	-42.9
	(-46.9, -37.5)	(-44.9, -33.6)	(-56.7, -45.6)	(-53.7, -39.4)	(-59.1, -47.3)	(1.9, 12.3)	(-67.1, -49.0)	(-46.3, -33.3)
20	-47.6	-43.0	-56.4	-56.2	-57.3	11.2	-64.9	-42.5
	(-51.6, -42.8)	(-52.5, -33.1)	(-61.4, -48.5)	(-67.7, -43.7)	(-59.4, -52.1)	(8.3, 20.5)	(-74.0, -56.6)	(-47.1, -35.6)

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

Justificación para el uso de estatinas en la prevención primaria: Un estudio de Intervención para Evaluar Rosuvastatina (JUPITER), el efecto de CRESTOR® (Rosuvastatina Cálcica) en la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se evaluaron los eventos en 17,802 hombres (≥ 50 de edad) y mujeres (≥ 60 años) que no tenían enfermedad cardiovascular establecida, niveles de C-LDL < 130 mg/dL (3.3 mmol/L) y niveles de hs-CRP (≥ 2 mg/L). La población de estudio tenía un riesgo estimado de referencia de enfermedad coronaria de 11,3% sobre 10 años, basados en los criterios de riesgo de Framingham y se incluyó un alto porcentaje de pacientes con factores de riesgo adicionales como hipertensión (58%), niveles bajos de C-HDL, tabaquismo (16%) o con antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura (12%). Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente con placebo ($n=8901$) o rosuvastatina 20 mg una vez al día ($n=8901$) y se les dio seguimiento en promedio durante dos años.

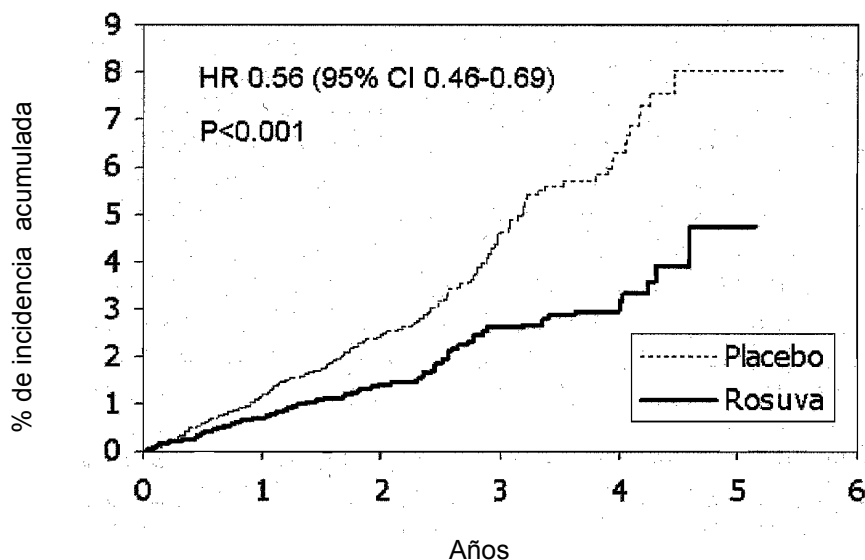
El punto de corte primario fue un punto final compuesto consistente del tiempo de la aparición de cualquiera de los siguientes eventos cardiovasculares mayores: muerte

cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, angina inestable o un procedimiento de revascularización arterial.

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

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

Figura 1. Tiempo de ocurrencia de los principales eventos cardiovasculares en JUPITER



Número de riesgo

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

Niños y adolescentes con hipercolesterolemia

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

Rosuvastatina redujo el C-LDL (punto final primario), el colesterol total y los niveles ApoB (véase Tabla 5).

Tabla 5. Efectos de Rosuvastatina en los efectos de modificación de lípidos en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (Porcentaje promedio de cambio en mínimos cuadrados a partir de la línea base hasta la semana 129.

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

Al final de la semana 40, se logró el objetivo de C-LDL menor de 110mg/dl (2.8mmol/L), etiqueta abierta, dosis de hasta un máximo de 20 mg una vez al día, en 70 de 173 pacientes (40.5%)

Después de 52 semanas del estudio con el tratamiento, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual (véase “precauciones generales”).

En otro estudio controlado denominado ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) diseñado para evaluar el efecto de rosuvastatina sobre la placa de ateroma, se produjo una regresión significativa de aterosclerosis en los pacientes tratados con rosuvastatina 40 mg demostrada mediante IVUS (ultrasonido intravascular). En el estudio ASTEROID, los pacientes que tomaron rosuvastatina lograron una mayor reducción de C-LDL (-53%) así como un incremento sustancial de C-HDL(+15%) no observados antes en un estudio con estatinas sobre la progresión de aterosclerosis. En este estudio de 2 años, rosuvastatina demostró ser bien tolerada.

CONTRAINDICACIONES

CRESTOR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.

CRESTOR® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

CRESTOR® está contraindicado durante el embarazo, en periodo de lactancia y en mujeres con potencial de concebir que no utilicen medidas anticonceptivas adecuadas.

PRECAUCIONES GENERALES

Hígado:

Como con otros inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, CRESTOR® debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades excesivas de alcohol y/o que tengan antecedentes de enfermedad hepática.

Músculosquelético:

Como con otros inhibidores de HMG-CoA, se han reportado efectos en el músculo esquelético, p. ej. mialgia no complicada, miopatía y raramente rabdomiólisis en pacientes tratados con rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de reportes post-comercialización para rabdomiólisis es mayor con la dosis más alta. En aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma indicativo de miopatía, se deberán determinar los niveles de CK. La administración de CRESTOR® debe suspenderse si los niveles de CK son considerablemente elevados ($>10 \times \text{ULN}$) o si se diagnostica o sospecha miopatía.

En estudios con CRESTOR® no hubo evidencia de aumento de efectos musculoesqueléticos cuando se administró rosuvastatina con otra terapia concomitante. Sin embargo, se ha observado mayor incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de HMG-CoA reductasa junto con ciclosporina, derivados de ácido fíbrico, incluyendo gemfibrosil, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos.

CRESTOR® debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía, p. ej. disfunción renal, edad avanzada e hipotiroidismo, o en situaciones donde se pueda tener aumento en los niveles plasmáticos (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”). CRESTOR® debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una condición seria aguda sugerente de miopatía o con predisposición a desarrollar desde insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej. sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos graves, alteraciones endocrinas y/o desórdenes electrolíticos o en status epilepticus).

Raza:

Estudios farmacocinéticos muestran un incremento en la concentración plasmática de rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con sujetos caucásicos (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”, “dosis y vía de administración”).

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

La evaluación del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal), y características secundarias de maduración sexual mediante clasificación Tanner, en pacientes pediátricos que tomaron rosuvastatina se limitó a un periodo de un año (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria:

Pruebas farmacológicas no revelaron evidencia de efecto sedante con CRESTOR®. Por su perfil de seguridad, no se espera que CRESTOR® afecte la capacidad de manejar u operar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de CRESTOR® durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres con potencial de concebir deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas (véase “contraindicaciones”).

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

CRESTOR® es generalmente bien tolerado. Los eventos adversos observados por lo general son leves y transitorios. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con CRESTOR® fueron retirados de los estudios debido a reacciones adversas. Esta frecuencia de retiro fue comparable a la reportada en pacientes que recibieron placebo.

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Cefalea, mialgia, astenia, estreñimiento, mareo, náusea, dolor abdominal.

Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Prurito, erupción cutánea y urticaria.

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

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

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a aumentar con dosis altas.

Efectos Musculosqueléticos:

Rara vez se han reportado casos de rabdomiólisis con rosuvastatina así como con otras estatinas comercializadas, ocasionalmente asociados con deterioro de la función renal.

Otros efectos:

En un estudio clínico controlado a largo plazo se demostró que CRESTOR® no tuvo efectos dañinos sobre el cristalino.

En pacientes tratados con CRESTOR® no hubo deterioro en la función adrenocortical.

Experiencia durante la comercialización:

Además de lo anterior, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la comercialización:

Trastornos Musculosqueléticos:

Muy raro: Artralgia

Al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la frecuencia de reportes de rabdomiólisis durante la comercialización son mayores con la dosis más alta comercializada.

Trastornos hepato biliares:

Muy raros: ictericia, hepatitis

Raro: incremento en transaminasas hepáticas.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raro: Pérdida de la memoria.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

El perfil de seguridad de CRESTOR® es similar en pacientes niños o adolescentes y adultos, aunque el incremento en los niveles de CK >10 x ULN y síntomas musculares después del ejercicio o del aumento en la actividad física, los cuales se resolvieron con tratamiento continuo, fueron observados mas frecuentemente en estudios clínicos en niños y adolescentes. Sin embargo, se aplicaron en niños y adolescentes las mismas advertencias y precauciones especiales que para uso en adultos (véase “precauciones generales”).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Warfarina:

La farmacocinética de warfarina no se afecta considerablemente después de la coadministración con CRESTOR®. Sin embargo, al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la coadministración de CRESTOR® y warfarina puede dar como resultado un aumento en INR (International Normalized Ranges) o tiempos de coagulación, en comparación con warfarina sola. En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, se recomienda el monitoreo de INR, tanto al inicio como al término de la terapia con CRESTOR® o después de un ajuste de la dosis.

Ciclosporina:

La coadministración de CRESTOR® con ciclosporina dio como resultado cambios no significativos en la concentración plasmática de ciclosporina. Sin embargo, el ABC (0-t) para rosuvastatina en estado estable aumentó hasta 7 veces más que lo observado en voluntarios sanos que recibieron la misma dosis (véase “dosis y vía de administración” y “precauciones generales”).

Gemfibrosil:

El uso concomitante de CRESTOR® y gemfibrosil da como resultado un aumento de 2 veces en C_{máx} y ABC (0-t) de rosuvastatina (véase “dosis y vía de administración” y “precauciones generales”).

Inhibidores de proteasa:

Se ha observado aumento de la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes que recibieron CRESTOR® con varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se deberá considerar el beneficio en la reducción de lípidos mediante el uso de CRESTOR® en pacientes con VIH que reciben inhibidores de proteasa y el aumento potencial de las

concentraciones plasmáticas de rosuvastatina hasta el momento de iniciar la valoración con dosis de CRESTOR® en pacientes tratados con inhibidores de proteasa.

Antiácidos:

La dosificación simultánea de CRESTOR® con una suspensión antiácida conteniendo hidróxido de aluminio y magnesio dio como resultado una disminución de aproximadamente 50% en la concentración plasmática de rosuvastatina. Este efecto disminuyó cuando el antiácido se administró 2 horas después de CRESTOR®. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.

Enzimas del citocromo P450:

Resultados *in vitro* e *in vivo* indican que rosuvastatina no tiene interacciones clínicamente significativas con el citocromo P450 (como sustrato, inhibidor o inductor).

Otros medicamentos:

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

En estudios clínicos CRESTOR® se coadministró con agentes antihipertensivos, antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal. Estos estudios no produjeron ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Como con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, se ha observado un aumento relacionado con la dosis en las transaminasas hepáticas y CK en un pequeño número de pacientes que recibieron rosuvastatina. Se han observado pruebas de urianálisis anormales (prueba con tira reactiva positiva para proteinuria) en un pequeño número de pacientes que han recibido CRESTOR® y otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. La proteína detectada fue principalmente de origen tubular. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente al continuar la terapia y no es predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, toxicidad genética, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de la dosis es 10-40 mg por vía oral una vez al día, pudiendo administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. .

La dosificación de CRESTOR® debe individualizarse de acuerdo con el objetivo terapéutico y la respuesta del paciente. La mayoría de los pacientes se controlan con la dosis inicial. Sin embargo, si se requiere, puede hacerse ajuste de la dosis después de 2 a 4 semanas (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Adultos:

Hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), dislipidemia mixta, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia aislada y tratamiento de aterosclerosis.

La dosis inicial recomendada es 10 mg una vez al día.

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica:

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

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg una vez al día por vía oral. La dosis debe ser adecuadamente titulada

para lograr el objetivo del tratamiento. La eficacia y la seguridad a dosis mayores de 20 mg, no se han estudiado en esta población.

Uso en niños:

La experiencia está limitada a un pequeño número de niños (8 años de edad en adelante) con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Uso en ancianos:

Se aplica el rango recomendado de la dosis.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

El rango recomendado de la dosis se aplica en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Para pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis de CRESTOR® no debe exceder de 10 mg al día (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se aplica el rango recomendado de dosis..

Se ha observado un incremento en la concentración plasmática de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática severa por lo que se debe valorar cuidadosamente el uso de dosis de CRESTOR® mayores a 10 mg (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Raza:

Deberá considerarse una dosis inicial de 5 mg de CRESTOR® en pacientes asiáticos. Se ha observado aumento en la concentración plasmática de rosuvastatina en sujetos asiáticos (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos” y “precauciones generales”). El incremento en la exposición sistémica se deberá tomar en cuenta al tratar a pacientes asiáticos cuya hipercolesterolemia no esté adecuadamente controlada con dosis de hasta 20 mg/día.

Terapia concomitante:

Se ha demostrado que CRESTOR® tiene eficacia aditiva cuando se utiliza en combinación con fenofibrato y niacina. CRESTOR® puede utilizarse también en combinación con **ezetimibe** o secuestradores de ácidos biliares (véase “precauciones generales”).

Interacciones que requieren ajustes a la dosis:

Ciclosporina:

Se ha observado mayor concentración plasmática de rosuvastatina en pacientes que han recibido CRESTOR® y ciclosporina en forma concomitante. No se recomienda ningún rango de dosis de CRESTOR® en pacientes que estén bajo tratamiento con este medicamento.

Gemfibrosil:

Se ha observado mayor concentración plasmática de rosuvastatina en sujetos que han recibido CRESTOR® y gemfibrosil en forma concomitante. Los pacientes que reciben esta combinación no deben exceder una dosis de CRESTOR® de 20 mg una vez al día (véase “precauciones generales” e “interacciones medicamentosas y de otro género”).

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay un tratamiento específico en el caso de sobredosis. En este caso, debe tratarse al paciente de manera sintomática y deben instituirse medidas generales de apoyo según se requiera. Es poco probable que la hemodiálisis aporte algún beneficio.

PRESENTACIÓN.

Caja con 30 tabletas de 10 mg.

Caja con 10 tabletas de 20 mg.

Caja con 30 tabletas de 20 mg

Caja con 10 ó 20 tabletas de 40 mg.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco.

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos

LOGO ASTRAZENECA

Hecho en Puerto Rico por:

IPR Pharmaceuticals Inc.

Canóvanas, Puerto Rico

Para:

AstraZeneca UK Limited

Macclesfield, Cheshire Inglaterra

Acondicionado y distribuido por:

AstraZeneca, S.A. de C.V.

Super Avenida Lomas Verdes No. 67,

Fracc. Lomas Verdes

Naucalpan de Juárez, Edo. de México C.P. 53120

Reg. No. 177M2003 SSA IV

CLAVE IPP-A: 093300CI060967/RM 2010

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

CRESTOR® rosuvastatina

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Rosuvastatina cálcica equivalente a de rosuvastatina	10 mg
Excipiente cbp	Una tableta

Rosuvastatina cálcica equivalente a de rosuvastatina	20 mg
Excipiente cbp	Una tableta

Rosuvastatina cálcica equivalente a de rosuvastatina	40 mg
Excipiente cbp	Una tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Prevención de eventos cardiovasculares

CRESTOR® está indicado en pacientes adultos con un incremento de riesgo de aterosclerosis vascular basado en la presencia de marcadores de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCRas, edad, hipertensión arterial, nivel bajo de C-HDL, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura. **CRESTOR®** está indicado para reducir la mortalidad total y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, angina inestable o revascularización arterial).

En pacientes adultos con hipercolesterolemia

CRESTOR® reduce el Colesterol-LDL (C-LDL), colesterol total y triglicéridos elevados e incrementa el Colesterol-HDL (C-HDL), en pacientes con hipercolesterolemia (familiar heterocigótica y no familiar) y dislipidemia mixta (incluyendo Fredrickson Tipo IIa y IIb). **CRESTOR®** disminuye también: ApoB, Colesterol-no HDL, Colesterol-VLDL, VLDL-TG, así como los índices C-LDL/C-HDL, Colesterol total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL, ApoB/ApoA-I, e incrementa la ApoA-I en estas poblaciones.

CRESTOR® está indicado en pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipo III).

CRESTOR® está indicado para el tratamiento de hipertrigliceridemia aislada (hiperlipidemia Fredrickson Tipo IV).

CRESTOR® reduce el colesterol total y Colesterol-LDL (C-LDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, ya sea solo o como coadyuvante en la dieta y otros tratamientos para reducción de lípidos (p. ej. aféresis LDL).

CRESTOR® retarda o reduce la progresión de aterosclerosis.

CRESTOR® está indicado en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad para reducir el colesterol total, C-LDL y Apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe).

CONTRAINDICACIONES

CRESTOR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula.

CRESTOR® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

CRESTOR® está contraindicado durante el embarazo, en periodo de lactancia y en mujeres con potencial de concebir que no utilicen medidas anticonceptivas adecuadas.

PRECAUCIONES GENERALES

Hígado:

Como con otros inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, CRESTOR® debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades excesivas de alcohol y/o que tengan antecedentes de enfermedad hepática.

Músculosquelético:

Como con otros inhibidores de HMG-CoA, se han reportado efectos en el músculo esquelético, p. ej. mialgia no complicada, miopatía y raramente rabdomiólisis en pacientes tratados con rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de reportes post-comercialización para rabdomiólisis es mayor con la dosis más alta. En aquellos pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma indicativo de miopatía, se deberán determinar los niveles de CK. La administración de CRESTOR® debe suspenderse si los niveles de CK son considerablemente elevados ($>10 \times \text{ULN}$) o si se diagnostica o sospecha miopatía.

En estudios con CRESTOR® no hubo evidencia de aumento de efectos musculoesqueléticos cuando se administró rosuvastatina con otra terapia concomitante. Sin embargo, se ha observado mayor incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de HMG-CoA reductasa junto con ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, incluyendo gemfibrosil, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos.

CRESTOR® debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a miopatía, p. ej. disfunción renal, edad avanzada e hipotiroidismo, o en situaciones donde se pueda tener aumento en los niveles plasmáticos (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”). CRESTOR® debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con una condición seria aguda sugerente de miopatía o con predisposición a desarrollar desde insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej. sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos graves, alteraciones endocrinas y/o desórdenes electrolíticos o en status epilepticus).

Raza:

Estudios farmacocinéticos muestran un incremento en la concentración plasmática de rosuvastatina en sujetos asiáticos en comparación con sujetos caucásicos (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”, “dosis y vía de administración”).

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

La evaluación del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal), y características secundarias de maduración sexual mediante clasificación Tanner, en pacientes pediátricos que tomaron rosuvastatina se limitó a un periodo de un año (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria:

Pruebas farmacológicas no revelaron evidencia de efecto sedante con CRESTOR®. Por su perfil de seguridad, no se espera que CRESTOR® afecte la capacidad de manejar u operar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de CRESTOR® durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres con potencial de concebir deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas (véase “contraindicaciones”).

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

CRESTOR® es generalmente bien tolerado. Los eventos adversos observados por lo general son leves y transitorios. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con

CRESTOR® fueron retirados de los estudios debido a reacciones adversas. Esta frecuencia de retiro fue comparable a la reportada en pacientes que recibieron placebo.

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Cefalea, mialgia, astenia, estreñimiento, mareo, náusea, dolor abdominal.
Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Prurito, erupción cutánea y urticaria.
Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	Miopatía (incluyendo miositis), reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y rabdomiolisis, pancreatitis.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a aumentar con dosis altas.

Efectos Musculosqueléticos:

Rara vez se han reportado casos de rabdomiólisis con rosuvastatina así como con otras estatinas comercializadas, ocasionalmente asociados con deterioro de la función renal.

Otros efectos:

En un estudio clínico controlado a largo plazo se demostró que CRESTOR® no tuvo efectos dañinos sobre el cristalino.

En pacientes tratados con CRESTOR® no hubo deterioro en la función adrenocortical.

Experiencia durante la comercialización:

Además de lo anterior, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la comercialización:

Trastornos Musculosqueléticos:

Muy raro: Artralgia

Al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la frecuencia de reportes de rabdomiólisis durante la comercialización son mayores con la dosis más alta comercializada.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: ictericia, hepatitis

Raro: incremento en transaminasas hepáticas.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raro: Pérdida de la memoria.

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

El perfil de seguridad de CRESTOR® es similar en pacientes niños o adolescentes y adultos, aunque el incremento en los niveles de CK >10 x ULN y síntomas musculares después del ejercicio o del aumento en la actividad física, los cuales se resolvieron con tratamiento continuo, fueron observados mas frecuentemente en estudios clínicos en niños y adolescentes. Sin embargo, se aplicaron en niños y adolescentes las mismas advertencias y precauciones especiales que para uso en adultos (véase “precauciones generales”).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Warfarina:

La farmacocinética de warfarina no se afecta considerablemente después de la coadministración con CRESTOR®. Sin embargo, al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la coadministración de CRESTOR® y warfarina puede dar como resultado un aumento en INR (International Normalized Ranges) o tiempos de coagulación, en comparación con warfarina sola. En pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, se recomienda el monitoreo de INR, tanto al inicio como al término de la terapia con CRESTOR® o después de un ajuste de la dosis.

Ciclosporina:

La coadministración de CRESTOR® con ciclosporina dio como resultado cambios no significativos en la concentración plasmática de ciclosporina. Sin embargo, el ABC (0-t) para rosuvastatina en estado estable aumentó hasta 7 veces más que lo observado en voluntarios sanos que recibieron la misma dosis (véase “dosis y vía de administración” y “precauciones generales”).

Gemfibrosil:

El uso concomitante de CRESTOR® y gemfibrosil da como resultado un aumento de 2 veces en C_{máx} y ABC (0-t) de rosuvastatina (véase “dosis y vía de administración” y “precauciones generales”).

Inhibidores de proteasa:

Se ha observado aumento de la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes que recibieron CRESTOR® con varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se deberá considerar el beneficio en la reducción de lípidos mediante el uso de CRESTOR® en pacientes con VIH que reciben inhibidores de proteasa y el aumento potencial de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina hasta el momento de iniciar la valoración con dosis de CRESTOR® en pacientes tratados con inhibidores de proteasa.

Antiácidos:

La dosificación simultánea de CRESTOR® con una suspensión antiácida conteniendo hidróxido de aluminio y magnesio dio como resultado una disminución de aproximadamente 50% en la concentración plasmática de rosuvastatina. Este efecto disminuyó cuando el antiácido se administró 2 horas después de CRESTOR®. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.

Enzimas del citocromo P450:

Resultados *in vitro* e *in vivo* indican que rosuvastatina no tiene interacciones clínicamente significativas con el citocromo P450 (como sustrato, inhibidor o inductor).

Otros medicamentos:

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

En estudios clínicos CRESTOR® se coadministró con agentes antihipertensivos, antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal. Estos estudios no produjeron ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, toxicidad genética, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El rango de la dosis es 10-40 mg por vía oral una vez al día, pudiendo administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. .

La dosificación de CRESTOR® debe individualizarse de acuerdo con el objetivo terapéutico y la respuesta del paciente. La mayoría de los pacientes se controlan con la dosis inicial. Sin embargo, si se requiere, puede hacerse ajuste de la dosis después de 2 a 4 semanas (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Adultos:

Hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), dislipidemia mixta, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia aislada y tratamiento de aterosclerosis.

La dosis inicial recomendada es 10 mg una vez al día.

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica:

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

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg una vez al día por vía oral. La dosis debe ser adecuadamente titulada

para lograr el objetivo del tratamiento. La eficacia y la seguridad a dosis mayores de 20 mg, no se han estudiado en esta población.

Uso en niños:

La experiencia está limitada a un pequeño número de niños (8 años de edad en adelante) con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Uso en ancianos:

Se aplica el rango recomendado de la dosis.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

El rango recomendado de la dosis se aplica en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Para pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis de CRESTOR® no debe exceder de 10 mg al día (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se aplica el rango recomendado de dosis..

Se ha observado un incremento en la concentración plasmática de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática severa por lo que se debe valorar cuidadosamente el uso de dosis de CRESTOR® mayores a 10 mg (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos”).

Raza:

Deberá considerarse una dosis inicial de 5 mg de CRESTOR® en pacientes asiáticos. Se ha observado aumento en la concentración plasmática de rosuvastatina en sujetos asiáticos (véase “farmacocinética y farmacodinamia en humanos” y “precauciones generales”). El incremento en la exposición sistémica se deberá tomar en cuenta al tratar a pacientes asiáticos cuya hipercolesterolemia no esté adecuadamente controlada con dosis de hasta 20 mg/día.

Terapia concomitante:

Se ha demostrado que CRESTOR® tiene eficacia aditiva cuando se utiliza en combinación con fenofibrato y niacina. CRESTOR® puede utilizarse también en combinación con **ezetimibe** o secuestradores de ácidos biliares (véase “precauciones generales”).

Interacciones que requieren ajustes a la dosis:

Ciclosporina:

Se ha observado mayor concentración plasmática de rosuvastatina en pacientes que han recibido CRESTOR® y ciclosporina en forma concomitante. No se recomienda ningún rango de dosis de CRESTOR® en pacientes que estén bajo tratamiento con este medicamento.

Gemfibrosil:

Se ha observado mayor concentración plasmática de rosuvastatina en sujetos que han recibido CRESTOR® y gemfibrosil en forma concomitante. Los pacientes que reciben esta combinación no deben exceder una dosis de CRESTOR® de 20 mg una vez al día (véase “precauciones generales” e “interacciones medicamentosas y de otro género”).

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay un tratamiento específico en el caso de sobredosis. En este caso, debe tratarse al paciente de manera sintomática y deben instituirse medidas generales de apoyo según se requiera. Es poco probable que la hemodiálisis aporte algún beneficio.

PRESENTACIÓN.

Caja con 30 tabletas de 10 mg.

Caja con 10 tabletas de 20 mg.

Caja con 30 tabletas de 20 mg

Caja con 10 ó 20 tabletas de 40 mg.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.



Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos

LOGO ASTRAZENECA

**Hecho en Puerto Rico por:
IPR Pharmaceuticals Inc.
Canóvanas, Puerto Rico**

**Para:
AstraZeneca UK Limited
Macclesfield, Cheshire Inglaterra**

**Acondicionado y distribuido por:
AstraZeneca, S.A. de C.V.
Super Avenida Lomas Verdes No. 67,
Fracc. Lomas Verdes
Naucalpan de Juárez, Edo. de México C.P. 53120**

Reg. No. 177M2003 SSA IV

CLAVE IPP-R: 093300CI060967/RM 2010