

**ANEXO I**

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,  
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES/TITULARES DE LA  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Austria *	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Bélgica	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruselas Bélgica	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Francia	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex France	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Grecia	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athens Grecia	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización.</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Islandia	AstraZeneca S A Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Reino Unido	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Italia	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Países Bajos	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Luxemburgo	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruselas Bélgica	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Países Bajos	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Países Bajos	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Portugal	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización.</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Valejas 2745-663 Barcarena Portugal				
Suecia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Suecia	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Reino Unido	Crestor	5 mg.	Comprimidos recubiertos	Uso oral

**ANEXO II**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN  
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE CRESTOR 5 mg (véase el Anexo I)

Rosuvastatina (Crestor) 10 mg está actualmente autorizada en la mayoría de Estados miembros como dosis inicial y de mantenimiento con una relación riesgo/beneficio aceptable. La información más reciente obtenida a partir de los ensayos clínicos y de los datos de poscomercialización no constituye una base suficiente para cambiar esta evaluación o para recomendar modificaciones específicas de la información de prescripción para este nivel de dosis.

Las diferencias de eficacia hipolipemiente entre rosuvastatina 5 mg y 10 mg son las esperadas para una estatina, es decir, la duplicación de la dosis de 5 a 10 mg (bien sea como dosis inicial, bien por ajuste de la misma) comporta una reducción incremental del C-LDL del 6%, de un promedio del 41% al 47%. Resulta complejo evaluar la relevancia de esta reducción incremental y deben tenerse presentes las evidencias obtenidas a partir de los ensayos de resultados clínicos para esta clase de fármacos. Esto se refleja en las recomendaciones terapéuticas publicadas por diferentes sociedades científicas. Los datos disponibles no permiten definir un umbral general a partir del cual las reducciones adicionales del C-LDL dejan de tener utilidad clínica. La importancia potencial de la necesidad de una reducción de >45% del C-LDL y de que esto pueda tenerse en cuenta además a la hora de determinar de forma individualizada la dosis inicial, ha sido ya reconocida por el CHMP para otros productos de esta clase.

La experiencia general disponible es más limitada para rosuvastatina 5 mg que para la dosis de 10 mg, pero la información obtenida a partir de los ensayos clínicos y de los datos de poscomercialización no apoya la hipótesis de que la dosis de 5 mg aporte beneficios de seguridad relevantes a nivel de grupo, en comparación con la dosis de 10 mg. No hay datos que sugieran una relación más acentuada entre la dosis y las reacciones adversas (miopatía, hepatotoxicidad) para rosuvastatina, en comparación con otras estatinas. No se considera necesario solicitar para rosuvastatina una relación más elevada en general entre la dosis inicial y la dosis máxima (20 mg para la población general destinataria, 40 mg en pacientes seleccionados) que la que se ha solicitado para otras estatinas evaluadas por el CHMP (simvastatina, pravastatina). Es preferible, en cambio, tener en cuenta, para la elección de la dosis inicial, los riesgos potenciales para la seguridad en cada paciente individual tomando como base, por ejemplo, la sensibilidad a las reacciones adversas y consideraciones de tipo farmacocinético.

En conclusión, la relación beneficio/riesgo es favorable para Crestor 5 o Crestor 10 mg como dosis iniciales alternativas. En cada paciente individual, la elección de la dosis inicial se hará teniendo en cuenta aspectos de eficacia y seguridad, según se especifica en el RCP.

### BASES PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Tomando como base el hallazgo de que

- ⇒ Crestor, a dosis de 10 mg diarios, comporta una mayor reducción del C-LDL en comparación con la dosis de 5 mg
- ⇒ Los datos obtenidos tras la comercialización o a partir de los ensayos clínicos no han puesto de manifiesto diferencias importantes en cuanto a seguridad o tolerancia entre rosuvastatina 5 mg y 10 mg

La conclusión es que la relación beneficio/riesgo es favorable para Crestor 5 mg o Crestor 10 mg como dosis iniciales alternativas. En cada paciente individual, la elección de la dosis inicial se hará teniendo en cuenta aspectos de eficacia y seguridad, según se especifica en el RCP.

**ANEXO III**

**RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO DEL**

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Crestor 5 mg comprimidos recubiertos con película.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio).

Excipientes, ver apartado 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos con película.

Redondos, de color amarillo, con el grabado “ZD4522” y “5” en una cara y lisos por la cara inversa.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento adicional a la dieta en hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb), cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes. (p. ej., aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que cambien a Crestor después de haber sido tratados con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La elección de la dosis de inicio deberá tener en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, (ver Apartado 5.1 Propiedades farmacodinámicas). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver Apartado 4.8 Reacciones adversas), se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg solamente en pacientes con hipercolesterolemia grave con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

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

#### *Uso en pediatría*

No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños. La experiencia pediátrica está limitada a un reducido número de niños (de 8 años en adelante) con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Por lo tanto, actualmente no se recomienda el uso de Crestor en pediatría.

#### *Uso en ancianos*

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver Apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado el uso de Crestor a cualquier dosis (ver Apartado 4.3 Contraindicaciones y Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática*

No se observó un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con valores de Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación Child-Pugh de 8 y 9 (ver Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Crestor está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver Apartado 4.3 Contraindicaciones).

#### *Raza*

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes chinos o japoneses (ver Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y el Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas). En pacientes de origen chino o japonés, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes chinos o japoneses (ver Apartado 4.3 Contraindicaciones y Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

#### *Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía*

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver Apartado 4.3 Contraindicaciones).

### **4.3 Contraindicaciones**

Crestor está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a cualquiera de los excipientes.
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiolisis. Dichos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos

- pacientes japoneses y chinos
- uso concomitante de fibratos.

(Ver apartados 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y de origen principalmente tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Crestor, en particular 40 mg, que normalmente, es transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver Apartado 4.8 Reacciones adversas). Debe considerarse una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con 40 mg.

##### Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con Crestor se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiolisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg.

##### *Medida de la Creatina Cinasa*

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del incremento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK  $>5 \times \text{LSN}$ , no se deberá iniciar el tratamiento.

##### *Antes de iniciar el tratamiento*

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Crestor debe recetarse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiolisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad  $> 70$  años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación con el posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) no se deberá iniciar el tratamiento.

##### *Durante el tratamiento*

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean muy elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son  $\leq 5 \times \text{LSN}$ ), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Crestor o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un incremento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Crestor y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Crestor y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Crestor con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato. (ver Apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y el Apartado 4.8 Reacciones adversas).

No debe emplearse Crestor en pacientes con signos agudos o condiciones graves que sugieran miopatía o con predisposición a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rhabdmiolisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

#### Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Crestor debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática. Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Crestor. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Crestor o reducirse la dosis.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrítico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con Crestor.

#### Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes chinos o japoneses en comparación con los pacientes caucásicos (ver Apartado 4.2 Posología y forma de administración y el Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Ciclosporina:** Durante el tratamiento concomitante con Crestor y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Apartado 4.2 Posología y forma de administración).

La administración simultánea de Crestor y ciclosporina no afectó a los niveles plasmáticos de la ciclosporina.

**Antagonistas de la vitamina K:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o el ajuste ascendente de la dosis de Crestor en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina) puede dar lugar a incrementos del Cociente Internacional Normalizado (INR). La interrupción del tratamiento o el ajuste descendente de Crestor puede resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

**Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:** La administración concomitante de Crestor y gemfibrozilo duplicó la  $C_{max}$  y el AUC de la rosuvastatina (ver Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica.

El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis reductoras de lípidos (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver Apartado 4.3 Contraindicaciones y Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

**Antiácidos:** La administración concomitante de Crestor con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de Crestor. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

**Eritromicina:** El uso concomitante de Crestor y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC (0-t) y una disminución del 30% de la  $C_{max}$  de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

**Anticonceptivos orales/terapia de sustitución hormonal (HRT):** La administración conjunta de Crestor y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26 % y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de Crestor y HRT y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos la combinación fue empleada de forma generalizada por mujeres y fue bien tolerada.

**Otros medicamentos:** En base a los resultados de los estudios de interacción específica no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

**Enzimas del citocromo P450:** Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato pobre para estas isoenzimas. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4). La administración concomitante de itraconazol (un inhibidor de la CYP3A4) y rosuvastatina originó un incremento del 28% del AUC de la rosuvastatina. Este pequeño aumento no se considera clínicamente significativo. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

Crestor está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver Apartado 5.3 Datos preclínicos de seguridad). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este producto, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana. (ver Apartado 4.3 Contraindicaciones).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Crestor sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, en base a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que Crestor afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con Crestor son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Crestor abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia en: Frecuentes (>1/100, <1/10); Poco frecuentes (> 1.000, <1/100); Raras (>1/10.000, <1/1000);

##### *Trastornos del sistema inmunológico*

Raras: reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema

##### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: cefalea, mareos

##### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal

##### *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*

Raras: prurito, rash y urticaria

##### *Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo y óseos*

Frecuente: mialgia

Rara: miopatía y rabdomiólisis

##### *Trastornos generales*

Frecuentes: astenia

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

**Efectos renales:** Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y de origen principalmente tubular, en pacientes tratados con Crestor. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

**Efectos sobre el músculo esquelético:** En pacientes tratados con Crestor se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se deberá interrumpir temporalmente el tratamiento (ver Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Efectos hepáticos:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

#### 4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

**Código ATC:** C10A A07

#### Mecanismo de acción

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

#### Efectos farmacodinámicos

Crestor reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, c-noHDL, c-VLDL, VLDL-TG e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 1). Crestor también disminuye los cocientes c-LDL/c-HDL, c-total/c-HDL y c-noHDL/c-HDL y ApoB/ApoA1.

**Tabla 1 Respuesta a dosis en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb)(cambio medio en porcentaje ajustado en base al valor inicial)**

Dosis	N	c-LDL	c-Total	c-HDL	TG	c-noHDL	ApoB	ApoA1
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

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

#### Eficacia clínica

Crestor es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia, con o sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, sexo o edad, y en poblaciones especiales de pacientes tales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Los datos combinados de la fase III han mostrado que el tratamiento con Crestor es eficaz en alcanzar los objetivos determinados por la directriz de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS; 1998) en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de c-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l); aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de la EAS de c-LDL (< 3 mmol/l).

En un amplio estudio, 435 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron desde 20 mg a 80 mg de Crestor según un diseño para la titulación de las dosis. Todas las dosis mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y en la obtención de los objetivos de tratamiento. Tras una titulación hasta una dosis diaria de 40 mg (12 semanas de tratamiento), los niveles de c-LDL disminuyeron en un 53%. Un 33% de los pacientes alcanzó los niveles de c-LDL (<3mmol/l) establecidos por la directriz de la EAS.

En un ensayo abierto de titulación de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica a Crestor 20-40 mg. En la población global, la reducción media de c-LDL fue del 22%.

En estudios clínicos llevados a cabo con un número limitado de pacientes se ha demostrado que Crestor tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con fenofibrato, y en el aumento de los niveles de c-HDL cuando se emplea en combinación con niacina. (ver Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Debido a que aun no han finalizado los estudios de mortalidad y morbilidad con Crestor, no se ha demostrado que la rosuvastatina prevenga las complicaciones asociadas a alteraciones lipídicas, tales como la cardiopatía coronaria.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

**Distribución:** La rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento de c-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

**Metabolismo:** La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina es un sustrato pobre del metabolismo mediado por el citocromo p450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y la lactona. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que la lactona se considera clínicamente inactiva. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

**Excreción:** Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (consistiendo en principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

**Linealidad:** La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis múltiples diarias.

### Poblaciones especiales:

**Edad y sexo:** La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina.

**Raza:** Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio en pacientes japoneses residentes en Japón así como en pacientes chinos residentes en Singapur, en comparación con los pacientes caucásicos occidentales. No se ha determinado la contribución de los factores medioambientales y genéticos a esta diferencia observada. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

**Insuficiencia renal:** En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

**Insuficiencia hepática:** En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. En un estudio pre y postnatal en ratas, la toxicidad reproductiva quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, peso de la camada y supervivencia de las crías. Estos efectos se observaron a dosis tóxicas para la madre a niveles de exposición sistémica muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **Núcleo del comprimido**

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Fosfato de calcio  
Crospovidona  
Estearato de magnesio

#### **Recubrimiento**

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Triacetato de glicerol  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro, amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Blisters: No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original.

Frasco de HDPE: No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blister de aluminio/aluminio de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 y 100 comprimidos y frascos de HDPE de 30 y 100 comprimidos.

No se comercializan todos los formatos.

#### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>**

Ninguna especial

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional>

{Nombre y dirección}

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<Para completar a nivel nacional>

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

<Para completar a nivel nacional>

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**