



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEx COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como sal cálcica) 40 mg

Excipientes: Crospovidona, celulosa microcristalina, butilhidroxitolueno, lactosa-povidona para ~~compresión~~ ~~directa~~, fosfato tribásico de calcio, talco, estearato de magnesio, almidón de maíz, hipromelosa 2910, macrogol 6000, dióxido de titanio, colorante FD y C amarillo N°6 laca aluminica.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Hipolipidemiante.

ACCION FARMACOLOGICA:

La rosuvastatina es un selectivo inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima limitante de la velocidad de conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol.

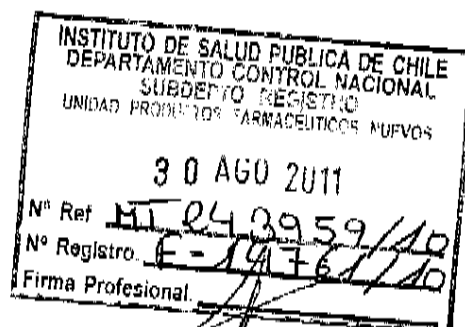
El sitio primario de acción de la rosuvastatina es el hígado, en orden a disminuir la producción hepática de colesterol.

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

La rosuvastatina reduce el colesterol LDL elevado, el colesterol total y los triglicéridos, en tanto que aumenta el colesterol HDL.

La rosuvastatina también disminuye la apolipoproteína B (Apo B), la nonHDL-C, la non VLDL-C, la VLDL-TG y aumenta la Apo A-I.

La rosuvastatina también disminuye la LDL-C/HDL-C, la C/HDL-C total y no HDL-C/HDL-C y la relación Apo B/Apo A-I.



**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

Ref. N° MT 243959/10

Reg. I.S.P. N°: F-14761/10



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago Chile
Fono: 6746900 Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEx COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

FARMACOCINETICA:

Absorción:

Las concentraciones máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 20%

Distribución:

La rosuvastatina pasa extensamente al hígado, que es el sitio primario de la síntesis del colesterol y del clearance de LDL-C.

El volumen de distribución es aproximadamente 134 L.

Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Metabolismo:

Solamente una cantidad limitada, aproximadamente un 10% de rosuvastatina es metabolizada, principalmente al metabolito N-desmetil y al metabolito lactónico.

El metabolito N-desmetil es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina.

La forma lactónica se considera clínicamente inactiva.

Más de un 90% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa es ejercida por la rosuvastatina.

Eliminación:

Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina es eliminada como tal por las heces, la cantidad restante por la orina.

No se presentaron efectos clínicamente relevantes atribuibles a la edad o al sexo sobre la farmacocinética de la rosuvastatina.

En personas con grados variables de insuficiencia renal, o de enfermedad renal leve a moderada, no se observaron influencias sobre la concentración plasmática de rosuvastatina. En personas con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina mayor de 30 ml/min) la concentración plasmática aumentó tres veces, comparada con la observada en voluntarios sanos.

En un estudio en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática no se observaron evidencias de una excesiva concentración plasmática de rosuvastatina con excepción de dos que presentaban el grado más severo de insuficiencia hepática (puntajes de Child-Pugh de 8 y 9). En estos sujetos el nivel de rosuvastatina fue 2 veces mayor, comparado con sujetos con puntajes menores de Child-Pugh.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

INDICACIONES:

~~La rosuvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta, cuando la respuesta clínica a ésta y al ejercicio es insatisfactoria, en:~~

~~Hipercolesterolemia (tipo IIa, con inclusión de hipercolesterolemia heterocigota familiar).
Dislipidemia mixta (tipo IIb).~~

~~La rosuvastatina también está indicada en hipercolesterolemia familiar homocigota, sola o como coadyuvante de la dieta o de otros tratamientos de reducción de lípidos, a modo de ejemplo, la aféresis de LDL.~~

La rosuvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta y el ejercicio en:

- Pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta para reducir los niveles totales de colesterol, LDL-C, ApoB, colesterol no HDL-C y triglicéridos y para aumentar el HDL-C.
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, para reducir los niveles de LDL-C, colesterol total y ApoB.
- Pacientes con hipertrigliceridemia.
- Pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia Fredrickson tipo III).
- Para detener la progresión de la aterosclerosis como parte de la estrategia de reducir los niveles de C total y LDL-C.
- Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH), en conjunto con la dieta para reducir los niveles de colesterol total, LDL-C y Apo B en niños y niñas adolescentes cuya menarquia ocurrió al menos un año atrás, si luego de un adecuado tratamiento con dieta están presentes los siguientes hallazgos: LDL-C > 190 mg/dL ó > 160 mg/dL y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (ECV) ó dos o más factores de riesgo de ECV.
- Prevención de la enfermedad cardiovascular primaria, para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, reducir el riesgo de infarto al miocardio y reducir el riesgo de procedimientos de revascularización en personas sin enfermedad coronaria evidente, pero con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, basado en edad ≥ 50 años en hombres y ≥ 60 años en mujeres, hsPCR ≥ 2 mg/l y la presencia de al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión, HDL-C bajo, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. N° MT 243959/10

Reg. I.S.P. N°: F-14761/10



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral. La administración puede hacerse con o sin los alimentos.

Previo al comienzo de la administración de rosuvastatina, el paciente debe someterse a una dieta estándar para la disminución del colesterol, manteniendo esta dieta durante el tratamiento.

La dosis es individual, rigiéndose según el objetivo perseguido a la respuesta individual del paciente.

Información general de dosificación:

El rango de dosis usual de rosuvastatina es de 10 ~~5~~ a 40 mg por vía oral una vez al día.

La dosis inicial usual es de 10 a 20 mg, una vez al día. ~~En caso de una respuesta insuficiente después de 4 semanas, la dosis puede aumentarse a 20 mg.~~ Luego del inicio o después de una titulación, los niveles de lípidos deberán ser analizados dentro de 2 a 4 semanas y la dosis deberá ajustarse en consecuencia.

Cuando se inicia la terapia con rosuvastatina o en pacientes que estaban usando otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se debe utilizar una dosis de inicio apropiada y luego titular la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente y la meta terapéutica deseada.

Exclusivamente en caso de hipercolesterolemia severa, incluyendo aquellos con hipercolesterolemia familiar, puede usarse una dosis de 40 mg, desarrollando un seguimiento rutinario. La dosis de 40 mg de rosuvastatina debe ser usada solamente por aquellos pacientes que no han alcanzado el nivel de LDL-C adecuado al utilizar la dosis de 20 mg.

~~En personas de edad avanzada no se requiere ajuste de la dosis. (Se traslada este texto)~~

~~La seguridad y eficacia no han sido establecidas en niños. Por lo tanto, no se recomienda su uso en ellos.~~

Hipercolesterolemia familiar homocigota en adultos:

Se recomienda una dosis inicial de 20 mg una vez al día. La respuesta a la terapia deberá ser estimada a partir de los niveles de LDL-C pre-aféresis.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos (niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad):

El rango de dosis habitual es 5 - 20 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada es 20 mg/día (dosis superiores a 20 mg no han sido estudiadas en este tipo de pacientes).



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrasco 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

La dosis debe ser individualizada de acuerdo a la meta terapéutica deseada. Los ajustes de dosis deben hacerse a intervalos de 4 semanas o más.

Pacientes de edad avanzada:

En personas de edad avanzada no se requiere ajuste de la dosis.

Consideraciones especiales:

La menor dosis posible debe ser considerada para el inicio del tratamiento, tanto en pacientes que requieran de una reducción de LDL-C menos enérgica, como en aquellos que tengan factores de riesgo que predisponen al paciente a sufrir una miopatía.

Uso con Ciclosporina, Lopinavir/Ritonavir o Atazanavir/Ritonavir:

En pacientes que toman ciclosporina, la dosis deberá limitarse a 5 mg una vez al día. En pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir, la dosis deberá limitarse a 10 mg una vez al día.

Terapia hipolipidemiante concomitante:

El riesgo de efectos adversos músculo-esqueléticos se incrementa cuando rosuvastatina se usa en combinación con niacina o fenofibrato; en este caso se debe considerar una reducción de la dosis de rosuvastatina.

La terapia combinada con gemfibrozilo debe evitarse debido al incremento en la exposición a rosuvastatina con el uso concomitante. Si rosuvastatina debe usarse en combinación con gemfibrozilo, la dosis de rosuvastatina debe limitarse a 10 mg una vez al día.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Para los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min/1.73 m²) no sometidos a hemodiálisis, la terapia con rosuvastatina debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no debe exceder de 10 mg diarios.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aquellos pacientes que tienen elevaciones de las transaminasas hepáticas persistentes e inexplicables.

Raza:

En los pacientes de origen asiático se debe considerar una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina una vez al día.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

CONTRAINDICACIONES:

La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con:

- Antecedentes de hipersensibilidad ~~al fármaco~~ a la rosuvastatina o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Enfermedad hepática activa, ~~con inclusión de un aumento persistente no explicado~~ incluidos aquellos pacientes que tienen elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas ~~séricas hepáticas. y cualquier aumento de las transaminasas más de tres veces mayor que el límite normal superior.~~
- Miopatías.
- ~~En pacientes que reciben~~ Tratamiento concomitante con ciclosporinas.
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres de edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos.

La dosis de 40 mg se encuentra contraindicada en pacientes que presentan factores predisponentes para miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina <60 ml/min).
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes de toxicidad muscular con otras estatinas o fibratos.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Alcoholismo.
- Situaciones en las cuales puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos.
- Pacientes asiáticos.
- Uso concomitante de fibratos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Uso durante el embarazo y período de lactancia:
~~No debe usarse~~ La rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo ~~y~~ durante el período de lactancia. ~~y hasta que se haya podido establecer la seguridad de uso.~~
Las mujeres ~~con potencial de embarazo~~ en edad fértil deben tomar las medidas anticonceptivas apropiadas. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento con rosuvastatina, ésta debe ser advertida de los riesgos potenciales para el feto y de la falta de beneficios clínicos conocidos de continuar el tratamiento durante el embarazo.
En atención a que el colesterol y otros productos relacionados con la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial por inhibidores de la HMG-CoA reductasa supera al beneficio del tratamiento durante el embarazo. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol y



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

posiblemente la síntesis de otras sustancias derivadas del colesterol biológicamente activas, por lo cual la rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a la mujer embarazada.

Los datos obtenidos en los estudios preclínicos no evidencian un riesgo especial, basado en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En estudios pre- y post-natales en ratas, se evidenció la existencia de toxicidad reproductiva por disminución del tamaño y peso de las camadas y disminución de la sobrevivencia de las ratas jóvenes. Los efectos se observaron a dosis maternas tóxicas, por exposiciones sistémicas varias veces mayor que el nivel de una exposición terapéutica.

No se sabe si la rosuvastatina se excreta en la leche materna, pero debido a que otros medicamentos de esta clase se secretan en la leche materna y tomando en consideración que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen el potencial de causar reacciones adversas graves en los lactantes, debe aconsejarse a las mujeres que necesitan un tratamiento con rosuvastatina que suspendan la lactancia durante la terapia.

- Pediatría

La seguridad y eficacia de rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota se evaluó en un estudio clínico controlado de 12 semanas de duración seguido de 40 semanas de exposición abierta. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg diarios de rosuvastatina mostraron un perfil de reacciones adversas generalmente similar a los pacientes tratados con placebo.

Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta han sido observadas en los estudios clínicos realizados en niños y adolescentes, las mismas precauciones y advertencias para adultos deben ser consideradas en niños y adolescentes. No se detectaron efectos de rosuvastatina sobre el crecimiento, peso, índice de masa corporal o maduración sexual en los pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad). La rosuvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores de 10 años de edad. No se han realizado estudios en pacientes pediátricos con dosis mayores de 20 mg de rosuvastatina.

La experiencia terapéutica con rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigota se limita a 8 pacientes (≥ 8 años de edad).

En un estudio de farmacocinética, 18 pacientes (9 niños y 9 niñas) de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota recibieron dosis orales únicas y múltiples de rosuvastatina. Los valores de la C_{max} y el AUC de rosuvastatina fueron similares a los valores observados en adultos tratados con las mismas dosis.

- Geriatría

En los estudios clínicos de rosuvastatina en pacientes de edad avanzada, no se



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

observaron diferencias de seguridad y eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes y, según la experiencia clínica, no se han identificado diferencias de respuesta entre los ancianos y pacientes más jóvenes, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunas personas de edad avanzada.

El riesgo de miopatía es mayor en los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad), por lo que rosuvastatina debe administrarse con precaución en estos pacientes.

- Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina ≥ 30 ml/min/1.73 m²) no influye en la exposición a la rosuvastatina, sin embargo, esta última aumenta en un grado clínicamente significativo en los pacientes con insuficiencia renal grave que no se encuentran en hemodiálisis. La dosis de rosuvastatina debe ser ajustada en los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min/1.73 m²) que no requieren hemodiálisis.

- Insuficiencia hepática

La rosuvastatina está contraindicada en los pacientes con una enfermedad hepática activa, incluidos los pacientes con elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas. Se recomienda realizar exámenes de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y tres meses después de iniciado, después de cualquier elevación de dosis y luego, periódicamente. Si el nivel de transaminasas sube por encima de tres veces el límite normal superior debe reducirse la dosis y, en caso necesario, discontinuar el tratamiento.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y que tienen un historial antecedente de enfermedad hepática crónica.

- Pacientes de origen asiático

Los estudios farmacocinéticos demostraron que la mediana de la exposición a la rosuvastatina es aproximadamente 2 veces mayor en sujetos de origen asiático comparado con los sujetos de raza blanca. La dosis de rosuvastatina debe ajustarse en los pacientes de origen asiático. La dosis de rosuvastatina de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

- Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha informado de efectos sobre el músculo-esquelético, por ejemplo mialgia y, miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria. Estos riesgos pueden ocurrir con cualquier dosis, pero el riesgo aumenta a la dosis máxima (40 mg).



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEx COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Los pacientes deben informar de inmediato al médico si aparecen dolores musculares sin explicación aparente o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de malestar o fiebre, en cuyo caso deben medirse los niveles de creatinquinasa (CK) en dichos pacientes. Si los niveles de CK están marcadamente elevados (>10xULN) o cuando por razones clínicas se diagnostica o se sospecha una miopatía, debe discontinuarse el tratamiento con rosuvastatina.

- ~~En el pequeño grupo de pacientes tratados con rosuvastatina y simultáneamente con otro tratamiento no se aprecian efectos musculoesqueléticos.~~
- Se ha observado un aumento en la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben simultáneamente otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco con inclusión del gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, fungicidas heterocíclicos nitrogenados de cinco puntas, inhibidores de proteasa y antibióticos macrólidos.
- La rosuvastatina no debe usarse en pacientes que presenten condiciones serias sugerentes de miopatía o de predisposición a un desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, alteraciones metabólicas, endocrinas y de electrolitos severas, o convulsiones no controladas).
- La rosuvastatina, al igual que otros inhibidores de la ~~reductasa de~~ HMG-CoA reductasa, debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a para rabdomiólisis, tales como:
 - Insuficiencia renal.
 - Hipotiroidismo.
 - Antecedentes personales o ~~de historia familiar~~ familiares de ~~desórdenes~~ trastornos musculares hereditarios.
 - Historia previa de toxicidad muscular con otro inhibidor de la ~~reductasa~~ HMG-CoA reductasa o fibratos.
 - Abuso de alcohol.
 - Edad > 70 años.
 - Situaciones en las cuales puede suceder un aumento en los niveles plasmáticos (ver ~~propiedades farmacocinéticas~~ farmacocinética).
- ~~Ha sido observada~~ Se ha observado proteinuria, detectada por el test mediante "tira reactiva" ("dipstick"), mayoritariamente de origen tubular, y hematuria microscópica en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular con dosis de 40 mg, generalmente transitoria, sin pronosticar enfermedad renal aguda o progresiva. La



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago – Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

La evaluación rutinaria de la función renal debe ser considerada en pacientes tratados con dosis de 40 mg. Aunque el significado clínico de este hallazgo es desconocido, se debe considerar la reducción de la dosis en los pacientes bajo tratamiento con rosuvastatina con proteinuria persistente e inexplicable y/o hematuria en las pruebas de orina rutinarias.

- Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y de la glicemia en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo la rosuvastatina. Aunque los estudios clínicos han demostrado que la rosuvastatina sola no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o la reserva adrenal, se debe tener precaución cuando la rosuvastatina es administrada concomitantemente con medicamentos que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroidales endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

INTERACCIONES:

- *Anticoagulantes cumarínicos Antagonistas de la vitamina K*
Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la titulación progresiva de la dosis en pacientes tratados simultáneamente con ~~antagonistas de la vitamina K~~ anticoagulantes cumarínicos (ej., warfarina), puede dar lugar a un incremento del INR (International Normalized Ratio). La discontinuación o una titulación dirigida a disminuir la dosis puede dar lugar a una disminución del INR. En tales casos debe monitorearse el INR.
- *Gemfibrozilo*
El uso simultáneo de rosuvastatina y gemfibrozilo produjo un aumento dos veces mayor del C_{max} y del AUC de rosuvastatina. Por lo tanto, la terapia combinada de rosuvastatina y gemfibrozilo debe ser evitada. Si aún así se opta por utilizar la terapia combinada, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg una vez al día.
- *Ciclosporina*
Durante el uso simultáneo de rosuvastatina y ciclosporina, los niveles plasmáticos de rosuvastatina fueron 7 veces mayor en promedio que los observados en voluntarios sanos. Como la ciclosporina aumentó significativamente la exposición a la rosuvastatina, en los pacientes que están tomando ciclosporina, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 5 mg una vez al día.
Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina no variaron.
- *Inhibidores de la proteasa*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Deplo. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrusel 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

La coadministración de rosuvastatina con ciertos inhibidores de la proteasa administrados en combinación con ritonavir tiene diferentes efectos sobre la exposición a la rosuvastatina. Las combinaciones de inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir y atazanir/ritonavir aumenta la AUC hasta tres veces. Para estas combinaciones, la dosis de rosuvastatina se deberá limitar a 10 mg al día.

- *Niacina*

La coadministración de rosuvastatina y niacina puede elevar el riesgo de efectos musculoesqueléticos; en esta situación clínica debe considerarse una reducción de la dosis de rosuvastatina.

- *Fenofibrato*

La coadministración de rosuvastatina y fenofibrato no produjo aumentos de importancia clínica del AUC de la rosuvastatina o del fenofibrato. Se deben sopesar cuidadosamente los beneficios de las modificaciones adicionales de las concentraciones de lípidos que se consiguen combinando la rosuvastatina con fibratos, frente a los riesgos potenciales de esta combinación.

- *Antiácidos*

La administración simultánea de rosuvastatina y suspensiones antiácidas que contienen hidróxido de aluminio y de magnesio dan lugar a una disminución de aproximadamente 50% de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Este efecto se disminuye administrando el antiácido 2 horas después de la rosuvastatina.

- *Enzimas del sistema Citocromo P450*

Los resultados obtenidos en estudios in vitro e in vivo, señalan que la rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de isoenzimas P450. Adicionalmente, la rosuvastatina se presenta como un sustrato pobre para dichas isoenzimas. No se han observado interacciones entre rosuvastatina y fluconazol (inhibidor de CYP2C9 y de CYP3A4), ni con ketonazol (inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

- *Eritromicina*

El uso simultáneo de rosuvastatina y eritromicina dio lugar a una disminución del 20% del AUC(0-t) y a una disminución del 30% del Cmax de rosuvastatina. Esta interacción puede deberse a un aumento de motilidad intestinal causado por la eritromicina.

- *Anticonceptivos orales*

El uso simultáneo de rosuvastatina y un anticonceptivo oral produjo un aumento de un 25% del AUC de etinilestradiol y de un 34% del AUC de Norgestrel.

Ref. N° MT 243959/10

Reg. I.S.P. N°: F-14761/10



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEx COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

- *Otros medicamentos*

No se presentaron interacciones relevantes con digoxina, fenofibrato, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos y terapias de reemplazo hormonal.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente leves y transitorias. En estudios clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a reacciones adversas.

Las frecuencias de las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo a los siguientes rangos:

Comunes Frecuentes (>1/100, <1/10); Raras (>10000, <1/10)

~~Afecciones~~ Trastornos del Sistema Nervioso:

Comunes Frecuentes: Cefalea, mareos.

~~Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:~~

~~No común: Prurito, rash y urticaria.~~ (se traslada texto)

~~Afecciones~~ Trastornos del Sistema Gastrointestinal:

Comunes Frecuentes: Constipación, náuseas, dolor abdominal.

~~Afecciones~~ Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del sistema óseo:

Comunes Frecuentes: Mialgia, artralgia.

Raras: Miopatía y rhabdomiólisis asociada a insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria.

~~Afecciones~~ Trastornos generales:

Comunes Frecuentes: Astenia.

~~Afecciones~~ Trastornos del sistema inmune:

Raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, prurito, urticaria y angioedema.

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

Efectos sobre la musculatura esquelética y tejido conjuntivo:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Cerrillosal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Rara vez se ha informado de rabdomiólisis en sujetos que recibieron 80 mg de rosuvastatina, en estudios clínicos investigacionales, los que ocasionalmente estaban asociados a una insuficiencia de la función renal. Todos los casos mejoraron luego de la interrupción del tratamiento.

Efectos sobre exámenes clínicos de laboratorio:

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, relacionado con la dosis se observó un aumento de las transaminasas y de CK (creatinquinasa) en un pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina. En la mayoría de los casos los efectos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Se ha observado proteinuria, mayoritariamente de origen tubular, detectada mediante test con "tira reactiva" ("dipstick"). Las variaciones de la cantidad de proteína en la orina desde nada o traza hasta ++, o mayor, en algún momento durante el tratamiento con dosis de 10 y 20 mg, fueron menores al 1%, y aproximadamente un 3% con dosis de 40 mg. Con dosis de 20 mg se observó una menor variación desde nada o traza hasta +.

En la mayor parte de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente durante la continuación del tratamiento, no siendo predictiva de enfermedad aguda progresiva.

SOBREDOSIS:

No hay un tratamiento específico en el caso de una sobredosis. De producirse, el paciente debe ser tratado sintomáticamente con medidas de apoyo según necesidad. Deben monitorarse la función hepática y los niveles de CK. Es improbable el beneficio de la hemodiálisis.

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 25°C y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. N° MT 243959/10

Reg. I.S.P. N°: F-14761/10



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CRESADEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

BIBLIOGRAFIA

- FDA, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Drug Products, Label Information, Crestor (rosuvastatin calcium) tablets, Revised on 08/Feb/2010.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021366s016lbl.pdf
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, Rosuvastatin Systemic, p. 2570 - 2573, (Revised 10/March/2005).
- "USP DI, Advice for the Patient", 27th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, Rosuvastatin (Oral route), p. 1440 - 1442.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**