

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. CRESTOR 5 mg comprimidos recubiertos con película. CRESTOR 10 mg comprimidos recubiertos con película. CRESTOR 20 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Crestor 5 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio). Cada comprimido contiene 94,88 mg de lactosa monohidrato. Crestor 10 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio). Cada comprimido contiene 91,3 mg de lactosa monohidrato. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de calcio). Cada comprimido contiene 182,6 mg de lactosa monohidrato. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Crestor 5 mg comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película. Comprimidos redondos, amarillos, con el grabado “ZD4522” y “5” en una cara y lisos por la cara inversa. Crestor 10 mg comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película. Comprimidos redondos, rosas, con el grabado “ZD4522” y “10” en una cara y lisos por la cara inversa. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película: comprimido recubierto con película. Comprimidos redondos, rosas, con el grabado “ZD4522” y “20” en una cara y lisos por la cara inversa. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipercolesterolemia: adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como medida complementaria a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada; y adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con 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. Prevención de eventos cardiovasculares: prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. **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. Crestor puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Tratamiento de la hipercolesterolemia: 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 hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse 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 sección 5.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 4.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa 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 sección 4.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista. Prevención de eventos cardiovasculares: en el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día (ver sección 5.1). Población pediátrica: su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas. Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, (en el estudio <II-V de Tanner). Hipercolesterolemia familiar heterocigótica: la dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios. En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población. En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población. Las dosis se deben individualizar y ajustar de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, como figura en las recomendaciones para tratamiento pediátrico (ver sección 4.4). Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento. Hipercolesterolemia familiar homocigótica: en niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día. Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como se aconseja en las recomendaciones de tratamiento pediátrico (ver sección 4.4). Los niños y adolescentes deben comenzar con una dieta estándar para la reducción del colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; se debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con rosuvastatina. Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población. Niños menores de 6 años de edad: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar Crestor en niños menores de 6 años de edad. Uso en ancianos: en pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 4.4). 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 creatinina <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 el uso de Crestor está contraindicado a cualquier dosis (ver las secciones 4.3 y 5.2). Uso en pacientes con insuficiencia hepática: No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child- Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 5.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 4.4). No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Crestor está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3). Raza: se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes. Polimorfismos genéticos: se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 5.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Crestor. 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 sección 4.4). La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver sección 4.3). Tratamiento concomitante: la rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rhabdomiólisis) es mayor cuando Crestor se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Crestor. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Crestor, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Crestor (ver sección 4.5). **4.3 Contraindicaciones.** Crestor está contraindicado: en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 6.1); 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 que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 4.5); en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina; y 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/rhabdomiólisis. 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 de origen asiático y uso concomitante de fibratos. (Ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Efectos renales: se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de Crestor, en particular 40 mg, en los que fue 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 sección 4.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg. Efectos musculoesqueléticos: en pacientes tratados con Crestor se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rhabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rhabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rhabdomiólisis asociada a Crestor durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 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 aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5x 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 >5x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento: al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Crestor debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rhabdomiólisis, 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 las secciones 4.2, 4.5 y 5.2) y uso concomitante de fibratos. En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5x 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 notablemente elevados (>5x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤5x 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. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNMIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNMIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas. Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Crestor debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente. En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento 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 fibrico 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 las secciones 4.5 y 4.8). Crestor no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Crestor y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. No debe emplearse Crestor en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas). Reacciones adversas cutáneas graves: se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Crestor inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Crestor, el tratamiento con Crestor no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento. 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. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, 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 de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Inhibidores de la proteasa: se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso Crestor en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de Crestor en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de Crestor (ver las secciones 4.2 y 4.5). Intolerancia a la lactosa: pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Enfermedad pulmonar intersticial: se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas. Diabetes mellitus: algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales. En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8 % en rosuvastatina y un 2,3 % en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l. Población pediátrica: el estudio del crecimiento lineal (altura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la madurez sexual, según los estadios de Tanner en población pediátrica de 10 a 17 años de edad tratados con rosuvastatina está limitado a un periodo de dos años. En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (ver sección 5.1). En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK >10x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos observados en los ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina. Inhibidores de proteínas transportadoras: la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Crestor con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1). 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 Tabla 1). Crestor está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3). La administración concomitante de Crestor y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente en el AUC y la Cmax. Se puede considerar el uso concomitante de Crestor y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de Crestor basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1). Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de Crestor y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4). 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 hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/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 las secciones 4.3 y 4.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg. Ezetimiba: el uso concomitante de Crestor 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Crestor y ezetimiba (ver sección 4.4). Anticídicos: 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 y una disminución del 30 % de la Cmax de la rosuvastatina. Esta

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados		
Aumento del AUC de la rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg, dosis única	7,39 veces ↑
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	7,1 veces ↑
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces ↑
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces ↑
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7 veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces ↑
Teriflunomida	No disponible	2,5 veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una vez al día, 7 días	2,2 veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	2,1 veces ↑
Capmatinib 400 mg 2 veces al día	10 mg, dosis única	2,1 veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2,0 veces ↑
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	2,0 veces ↑
Febuxostat 120 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Aumento del AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	1,2 veces ↑**
Disminución en el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20 % ↓
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47 % ↓

*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como "↑", disminución como "↓".

**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de Crestor, la tabla muestra la relación más significativa

AUC = área bajo la curva.

<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización					
Sistemas orgánicos MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema		
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus¹				
Trastornos psiquiátricos					Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos			Polineuropatía Pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) Miastenia grave
Trastornos oculares					Miastenia ocular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Tos Disnea
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las transaminasas hepáticas	Ictericia Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Exantema Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Miopatía (incluida miositis) Rabdomiólisis Síndrome tipo lupus Rotura muscular	Artralgia	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario
Trastornos renales y urinarios					Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Enzimas hepáticas aumentadas				Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia		Angioedema		Edema

¹ La frecuencia dependera de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertension).

interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina. 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 con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. 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). Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1): cuando sea necesario administrar Crestor conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de Crestor. Empezar con una dosis de 5 mg de Crestor una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de Crestor se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de Crestor tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de Crestor con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de Crestor en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces). Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de Crestor es mayor de 20 mg. La coadministración de los siguientes medicamentos/ combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina: aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días tomado tres veces al día. Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente. Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con Crestor en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de Crestor pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR. Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): 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 THS, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada. Otros medicamentos. Digoxina: de acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina. Ácido fusídico: no se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con Crestor se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. Población pediátrica: solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.
4.6 Fertilidad, 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 sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, 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 sección 4.3).
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, de acuerdo con 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. Lista tabulada de reacciones adversas: basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC). Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raros (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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 principalmente de origen 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. Se ha observado hematuria en pacientes tratados con Crestor y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja. Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de Crestor y 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 (>5x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4). 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. Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas: disfunción sexual y casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4). La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg. Población pediátrica: en un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina cinasa >10x LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 4.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos. Notificación de sospechas de reacciones adversas: es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.
4.9 Sobre dosis. 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.
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) (comprimidos de 5 mg), óxido de hierro, rojo (E172) (comprimidos de 10 mg y 20 mg).
6.2 Incompatibilidades. No procede.
6.3 Periodo de validez. 3 años.
6.4 Precauciones especiales de conservación. Blister: no conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Frasco de HDPE: no conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
6.5 Naturaleza y contenido del envase. 5 mg, 10 mg y 20 mg. Blíster de aluminio/aluminio de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos. Frascos de HDPE: 30 y 100 comprimidos. Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases.
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.
7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.; C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Álamo; 28033, Madrid (España).
8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Crestor 5 mg comprimidos recubiertos con película: 70.334. Crestor 10 mg comprimidos recubiertos con película: 70.243. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película: 70.244.
9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Crestor 10 mg y 20 mg: noviembre 2008. Crestor 5 mg: enero 2009.
10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. Junio 2023.
11. PRESENTACIÓN Y PVP (IVA): Crestor 5 mg comprimidos recubiertos con película, 28 unidades: 4,93 €. Crestor 10 mg comprimidos recubiertos con película, 28 unidades: 9,87 €. Crestor 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 unidades: 19,72 €.
Medicamento sujeto a prescripción médica. Especialidad reembolsable por el S.N.S. con aportación normal.

FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL: **Julio 2023.**