

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

CRESTOR™ 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg comprimidos recubiertos.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg de rosuvastatina como rosuvastatina cálcica.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos Recubiertos.

4. ESPECIFICACIONES CLÍNICAS

4.1.Indicaciones terapéuticas

CRESTOR debe ser usado como adyuvante a la dieta cuando la respuesta a la dieta y el ejercicio no es suficiente.

Prevención de enfermedad cardiovascular primaria:

Crestor está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, reducir el riesgo del infarto al miocardio, 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, fumar, o historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

Pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta para reducir los niveles totales de colesterol, LDL-C, Apo B, Colesterol no HDL y triglicéridos y para aumentar el HDL-C.

Pacientes con hipertrigliceridemia. Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, para reducir los niveles de LDL-C, Colesterol total y Apo B. Detener la progresión de la aterosclerosis como parte de la estrategia de reducir los niveles de C total y LDL-C.

También está indicado como adyuvante a la dieta para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia Fredrickson Tipo III).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (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, de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica 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.

4.2.Posología y forma de administración

El rango de dosis usual es de 10 - 40 mg por vía oral una vez al día.

La dosis de CRESTOR debe ser individualizada según el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente. La mayoría de los pacientes son controlados con la dosis inicial. Sin embargo, en caso necesario, se puede realizar un ajuste de la dosis en intervalos de 2 a 4 semanas (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

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

Adultos:

Hipercolesterolemia primario (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica), dislipidemia mixta, disbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia aislada, el tratamiento de la aterosclerosis y la prevención de eventos cardiovasculares.

La dosis de inicio habitual es 10 mg una vez al día. Se dispone de una dosis inicial de 5 mg para las poblaciones de pacientes especiales si es necesario.

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

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

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica el rango de dosis habitual es 5-20 mg por vía oral una vez al día. La dosis debe titularse de manera apropiada para lograr el objetivo del tratamiento. Los ajustes deben hacerse a intervalos de 4 semanas o más. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población. En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica las experiencias están limitadas a un pequeño número de pacientes (de 8 años en adelante).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

Por lo tanto, no se recomienda el uso pediátrico.

Poblaciones especiales

Uso en ancianos

No se requiere de un ajuste en la dosis.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada aplica la dosis habitual.

Para pacientes con insuficiencia renal severa la dosis de CRESTOR no debiera exceder los 10 mg una vez al día.

(Ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se aplica la dosis habitual.

Se ha observado un aumento en la exposición sistémica a Rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, el uso de dosis de CRESTOR superiores a 10 mg debería ser cuidadosamente evaluado.

(Consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Raza

En pacientes asiáticos se debe considerar una dosis de inicio de 5 mg de CRESTOR. Se ha observado el aumento de la concentración plasmática de rosuvastatina en sujetos asiáticos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Se debe tomar en cuenta la exposición sistémica aumentada al tratar a pacientes asiáticos cuya hipercolesterolemia no se controla adecuadamente con dosis de hasta 20 mg/día.

Polimorfismos genéticos

Los genotipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC y ABCG2 (BCRP) c.421AA han demostrado que se asocia con un aumento en la exposición a la rosuvastatina (AUC) en comparación con SLCO1B1 c.521TT y ABCG2 c.421CC. Para pacientes que tienen el genotipo c.521CC o c.421AA se recomienda máximo una dosis diaria de 20 mg de CRESTOR (Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

Terapia concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de diferentes proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) se incrementa cuando rosuvastatina se administra concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a la interacción con estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, inhibidores de la proteasa y algunos que incluyen combinaciones de ritonavir, con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir, consulte las Secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se recomienda que los prescriptores consulten la información relevante al considerar la administración de tales productos junto con CRESTOR. Siempre que sea posible, se deben considerar medicamentos alternativos, y si es necesario, considere la posibilidad de suspender transitoriamente el tratamiento con CRESTOR. En situaciones en las que es inevitable la co-administración de estos medicamentos con CRESTOR, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes de dosis de CRESTOR (consulte la Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

4.3. Contraindicaciones

CRESTOR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

CRESTOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

CRESTOR está contraindicado durante el embarazo, la lactancia y en mujeres de edad fértil que no utilizan medidas anticonceptivas adecuadas.

- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.
- Pacientes con miopatía.
- Pacientes que reciben ciclosporina concomitante.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores predisponentes para la miopatía / rabdomiólisis. Tales factores incluyen:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml / min)
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

- Historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Abuso de alcohol
- Situaciones donde puede ocurrir un aumento en los niveles plasmáticos
- Pacientes asiáticos
- Uso concomitante de fibratos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Hígado:

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, CRESTOR debe ser utilizado con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática.

Músculo esquelético:

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han informado efectos sobre el sistema músculo esquelético, por ejemplo, mialgia y miopatía, y raramente, rabdomiolisis en los pacientes tratados con rosuvastatina. Como con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, la tasa de notificación de rabdomiolisis en el uso post-comercialización es mayor con la dosis más alta comercializada. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas sugestivos de miopatía deben ser controlados por sus niveles de CK. Se debe interrumpir el tratamiento con CRESTOR si los niveles de CK están significativamente elevados ($> 10 \times \text{ULN}$) o si se diagnostica o sospecha de miopatía.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante mediada inmunológicamente que se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinina sérica quinasa durante el tratamiento o después de la interrupción de las estatinas, incluyendo rosuvastatina. Es posible que se requiera de análisis neuromuscular y pruebas serológicas adicionales. Es posible que se requiera de tratamiento con agentes inmunosupresores.

En los ensayos de CRESTOR, no hubo evidencia de aumento de los efectos sobre el sistema músculo esquelético, cuando se administró Rosuvastatina y terapia concomitante. Sin embargo, se ha observado un incremento en la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con ciclosporina,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

derivados del ácido fíbrico incluyendo gemfibrozilo, ácido nicotínico, antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos.

CRESTOR debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores predisponentes a la miopatía, como por ejemplo, insuficiencia renal, edad avanzada e hipotiroidismo, o situaciones en las que pueda presentarse un aumento en los niveles plasmáticos. (ver secciones 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

CRESTOR debería suspenderse temporalmente en pacientes con una condición seria aguda sugestiva de miopatía o predisponente al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej, sépsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrino y electrolíticos severos; o crisis no controladas).

Diabetes mellitus:

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han observado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa en suero en pacientes tratados con Rosuvastatina. Se ha informado un aumento de la frecuencia de la diabetes con Rosuvastatina en pacientes con factores de riesgo para la diabetes (ver las Secciones 4.8 y 5.1).

Raza:

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en sujetos asiáticos comparados con sujetos caucásicos (ver la sección 4.2 Posología y forma de administración y la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

La evaluación de crecimiento lineal (estatura), el peso, el IMC (índice de masa corporal), y características secundarias de la maduración sexual de Tanner en pacientes pediátricos tratados con rosuvastatina se limita a un período de un año (Consulte la sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1. Efecto de los medicamentos co-administrados sobre la rosuvastatina

Los datos *in vitro* e *in vivo*, indican que la rosuvastatina no tiene interacciones clínicamente significativas del citocromo P450 (como un sustrato, inhibidor o inductor). La rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas transportadoras incluyendo el transportador de la absorción hepática OATP1B1 y el flujo de salida del transportador BCRP. La administración concomitante de CRESTOR con medicamentos que son inhibidores de estas proteínas transportadoras puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y un mayor riesgo de miopatía (ver la Tabla 1, y las secciones 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

Tabla 1: Efecto de los medicamentos co-administrados sobre la exposición a la rosuvastatina (ABC, en orden decreciente de magnitud) procedente de los ensayos clínicos publicados

Régimen de dosificación de los fármacos interactuantes	Régimen posológico de la Rosuvastatina	Cambio en el ABC de Rosuvastatina
Ciclosporina 75 mg dos veces al día a 200 mg dos veces al día, 6 meses	10 mg OD, 10 días	7,1 veces ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces ↑
Simeprevir 150 mg una vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	2,8 veces ↑
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg dos veces al día, 17 días	20 mg al día, 7 días	2,1 veces ↑
Clopidogrel 300 mg dosis de carga, seguido de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces ↑
Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Eltrombopag 75 mg al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg dos veces al día, 7 días	10 mg al día, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg dos veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedarona 400 mg dos veces al día	No Disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg al día, 5 días	10 mg o 80 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Ezetimibe 10 mg una vez al día, de 14 días	10 mg, una vez al día, 14 días	1,2 veces ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg tres veces al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg tres veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg dos veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

Tabla 1: Efecto de los medicamentos co-administrados sobre la exposición a la rosuvastatina (ABC, en orden decreciente de magnitud) procedente de los ensayos clínicos publicados

Régimen de dosificación de los fármacos interactuantes	Régimen posológico de la Rosuvastatina	Cambio en el ABC de Rosuvastatina
Fluconazol 200 mg al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg tres veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓

Interacciones que requieren ajustes de la dosis de rosuvastatina (ver también la Tabla 1):

Cuando sea necesaria la administración conjunta de CRESTOR con otros medicamentos que aumentan la exposición a la rosuvastatina, se deberá ajustar las dosis de CRESTOR. Se recomienda que los prescriptores consulten la información relevante al considerar la administración de tales productos junto con CRESTOR. Comience con una dosis de 5 mg una vez al día de CRESTOR si el aumento esperado en la exposición (ABC) es aproximadamente 2 veces o más. La dosis máxima diaria de CRESTOR debe ajustarse de manera que la exposición esperada a la rosuvastatina probablemente no supere el de una dosis de 40 mg diarios de CRESTOR tomados sin los medicamentos interactuantes, por ejemplo, una dosis de 5 mg de CRESTOR con ciclosporina (incremento de 7,1 veces en la exposición), una dosis de 10 mg de CRESTOR con la combinación de ritonavir/atazanavir (incremento de 3,1 veces) y una dosis de 20 mg de CRESTOR con el gemfibrozilo (incremento de 1,9 veces).

Otros medicamentos que interactúan

Antiácidos: La dosificación simultánea de CRESTOR con una suspensión de antiácido que contiene aluminio y el hidróxido de magnesio resulta en una disminución de aproximadamente 50% en la concentración plasmática de rosuvastatina. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de CRESTOR. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.

Ácido fusídico: No se ha realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, eventos relacionados con los músculos, incluyendo rabdomiólisis, se ha reportado con la experiencia post-comercialización con rosuvastatina y ácido fusídico administrados simultáneamente. Los pacientes deben ser monitorizados y puede ser apropiada la suspensión temporal del tratamiento con rosuvastatina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

4.5.2 Efecto de la rosuvastatina sobre los medicamentos que se administran simultáneamente

Warfarina: la farmacocinética de la warfarina no se modifica significativamente tras la administración conjunta con CRESTOR. Sin embargo, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la coadministración de CRESTOR y la warfarina puede resultar en un aumento de la INR en comparación con la warfarina sola. En los pacientes que toman antagonistas de la vitamina K se recomienda el control del INR tanto al inicio como al cese de la terapia con CRESTOR o después del ajuste de la dosis.

Fenofibratos o derivados del ácido fibríco: Aunque no se han observado interacciones farmacocinéticas entre rosuvastatina y el fenofibrato, podría presentarse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozil, fenofibrato y otros ácidos fibrícos, incluyendo el ácido nicotínico, pueden aumentar el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Ciclosporina: La administración concomitante de CRESTOR con ciclosporina no produjo cambios significativos en la concentración plasmática de la ciclosporina.

Otros medicamentos:

No se observaron interacciones clínicamente significativas con un anticonceptivo oral, la digoxina, la ezetimiba o el fenofibrato.

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

4.6. Embarazo y lactancia

No ha sido establecida la seguridad de CRESTOR durante el embarazo y lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Estudios farmacológicos revelan que no hay evidencia de que CRESTOR provoque efectos sedativos. Desde el perfil de seguridad, no se espera que CRESTOR produzca efectos adversos que alteren la capacidad de manejar o usar maquinarias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

4.8.Efectos no deseados

CRESTOR es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos vistos con CRESTOR son generalmente leves y pasajeros. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con CRESTOR se han retirado por eventos adversos. Este índice de retiros fue comparable con lo reportado en pacientes que recibían placebo.

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Dolor de cabeza, mialgia, astenia, estreñimiento, mareos, náuseas, dolor abdominal, diabetes mellitus*.
Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Prurito, rash y urticaria.
Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)	Miopatía (incluyendo miositis), reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema), rhabdomiolisis, pancreatitis.

*Observado en el estudio JUPITER (frecuencia total reportada de 2,8% para rosuvastatina y 2,3% para placebo) principalmente en pacientes que ya están en alto riesgo de desarrollar diabetes (ver sección 4.4. y 5.1)

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

Efectos en Músculo Esquelético:

Casos raros de rhabdomiólisis que ocasionalmente se asocia con deterioros de la función renal, se han reportado con rosuvastatina y con otras estatinas comercializadas.

Efectos en Resultados de Laboratorio:

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un aumento de las transaminasas hepáticas y CK relacionado a dosis en un grupo reducido de pacientes que estaban recibiendo rosuvastatina. También se han observado incrementos en la HbA1c en pacientes tratados con rosuvastatina (ver las Secciones 4.4 y 5.1). Se han observado resultados alterados en los análisis de orina (tira reactiva positiva para proteinuria) en un pequeño número de pacientes tratados con CRESTOR y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La proteína detectada fue principalmente de origen tubular. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea en la continuación de la terapia, y no es indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Otros efectos:

En un ensayo clínico controlado a largo plazo de CRESTOR ha demostrado no tener efectos nocivos sobre la visión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

En pacientes tratados con CRESTOR, no hubo daño de la función adrenocortical.

Experiencias después de la comercialización:

Junto con lo anterior, se han notificado los siguientes eventos adversos durante la experiencia post-comercialización de CRESTOR:

Trastornos hematológicos: Frecuencia desconocida: trombocitopenia

Trastornos hepatobiliares: Muy raros: ictericia, hepatitis; *raros:* aumento en los niveles de las transaminasas hepáticas.

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante mediada por vía inmunitaria y *muy raros:* artralgia.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la tasa de notificación de rabdomiolisis en el uso post-comercialización es mayor con la dosis más alta comercializada.

Trastornos del sistema nervioso: Muy raros: pérdida de memoria. *Frecuencia desconocida:* neuropatía periférica.

Trastornos psiquiátricos: Frecuencia no conocida: depresión, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)

Trastornos del sistema reproductor y las mamas: Frecuencia no conocida: ginecomastia

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad:

El perfil de seguridad de CRESTOR es similar en niños o adolescentes y adultos, aunque las elevaciones de CK > 10 x LSN y los síntomas musculares posteriores al ejercicio o la actividad física incrementada, que se resolvieron con la continuación del tratamiento, fueron observadas con más frecuencia en ensayos clínicos de los niños, niñas y adolescentes. Sin embargo, las mismas advertencias y precauciones especiales para su uso en los adultos también se aplican a los niños y adolescentes [ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso].

4.9. Sobredosis

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis. En el caso de ocurrir, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben instituir medidas de soporte según lo necesario. La hemodiálisis tiene pocas probabilidades de ser beneficiosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación terapéutica

Código ATC C10AA07.

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

La Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitada por velocidad que convierte la coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA en mevalonato, precursor del colesterol. El principal lugar de acción de rosuvastatina es el hígado, órgano meta para la reducción del colesterol. En el hígado los Triglicéridos (TG) y el colesterol son incorporados, con apolipoproteína B (ApoB), dentro de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y liberadas en el plasma para ser entregadas a tejidos periféricos. Las partículas de VLDL son ricas en TG. El Colesterol, rico en proteínas de baja densidad (LDL), es formado a partir de VLDL y es primariamente eliminado por la alta afinidad del Receptor LDL en hígado.

La Rosuvastatina produce sus efectos de modificación de lípidos de dos maneras: aumenta el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, estimulando la captación y catabolismo de LDL, e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo de esta forma la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que contienen ApoA-I está involucrada, entre otras cosas, en el transporte de colesterol desde los tejidos hacia el hígado (transporte reverso de colesterol).

La participación de LDL-C en la aterogénesis ha sido bien documentada. Estudios epidemiológicos han establecido que alto LDL-C, bajo HDL-C y ApoA-I han sido relacionados a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Estudios intervencionales han mostrado beneficios en la mortalidad y en índices de eventos CV al reducir LDL-C y TG o al aumentar HDL-C. Datos recientes han relacionado los efectos beneficiosos de los inhibidores de HMG-CoA reductasa para disminuir no-HDL (i.e. todo colesterol circulante no HDL) y ApoB o para reducir el índice ApoB/ApoA-I.

Eficacia clínica:

CRESTOR reduce el colesterol LDL, el colesterol total y los triglicéridos y aumenta el colesterol HDL. También reduce ApoB, no HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG y aumenta ApoA-I (ver Tabla 2 y 3).

CRESTOR también reduce los índices de LDL-C/HDL-C, colesterol total/HDL-C, no HDL-C/HDL-C y ApoB/ApoA-I.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

La respuesta terapéutica a CRESTOR resulta evidente dentro de 1 semana de iniciada la terapia y el 90% de la respuesta máxima se alcanza usualmente en 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza usualmente a las 4 semanas y se mantiene de ahí en adelante.

Tabla 2 Respuesta a Dosis en Pacientes con Hipercolesterolemia Primaria (Tipo IIa y IIb) (cambio porcentual medio ajustado desde valores basales)

Dosis	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Tabla 3 – Respuesta a Dosis en Pacientes con Hipertrigliceridemia (Tipo IIb o Tipo IV) (Cambio %Promedio desde valores basales)

Dosis	N	TG	LDL-C	Total-C	HDL-C	NonHDL-C	VLDL-C	VLDL-TG
Placebo	26	1	5	1	-3	2	2	6
5	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Los datos en las Tablas 2 y 3 son confirmados por el más amplio programa clínico en más de 5.300 pacientes que han recibido CRESTOR.

En un amplio estudio de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, 435 pacientes recibieron CRESTOR entre 20 mg y 80 mg con titulación de la dosis. Todas las dosis de CRESTOR mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y el tratamiento para alcanzar los objetivos. Luego de la titulación a 40 mg (12 semanas de tratamiento), el C-LDL se redujo en un 53%.

En un estudio abierto con titulación, 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota fueron evaluados en cuanto a su respuesta a CRESTOR 20 – 40 mg. En la población general, la reducción media de C-LDL fue de 22%. En los 27 pacientes con al menos 15% de reducción a la semana 12 (se consideran la población respondedora), el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

promedio de reducción de LDL-C fue 26% a dosis de 20 mg y 30% a dosis de 40 mg. De los 13 pacientes con LDL-C menor que 15%, 3 no tuvieron respuesta o un aumento de LDL-C.

En el estudio METEOR, el efecto de rosuvastatina 40 mg en la progresión de aterosclerosis fue valorado mediante ultrasonido B-mode de las arterias carótidas. En este estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, 984 sujetos con bajo riesgo de enfermedad cardíaca (definido como Framingham riesgo <10% durante diez años) y con un promedio de LDL-C de 154.5mg/dL pero con aterosclerosis subclínica detectada por CIMT (Carotid Intima Media Thickness) fueron randomizados en una relación 5:2 para tratamiento con rosuvastatina 40 mg o placebo por 2 años. La rosuvastatina mostró significativamente un retardo en la progresión de la aterosclerosis en carótida comparada con placebo. La diferencia en el rango de cambio en el máximo CIMT de los 12 sitios de la arteria carótida encontrado en los pacientes tratados con rosuvastatina y pacientes tratados con placebo fue -0.0145 mm/año (95% CI -0.0196, -0.0093; $p<0.0001$). El cambio desde los valores basales para el grupo rosuvastatina fue -0.0014 mm/año (95% CI -0.0041, 0.0014) pero no fue significativamente diferente desde el cero ($p=0.3224$). Los efectos benéficos de rosuvastatina fueron consistentes en los 4 CIMT endpoints secundarios. Hubo una progresión significativa en el grupo placebo (+0.0131 mm/año; 95% CI 0.0087, 0.0174; $p<0.0001$). En el grupo rosuvastatina, 52.1% de los pacientes demostraron ausencia de progresión de la enfermedad (i.e. regresión) comparado con 37.7% de los pacientes en el grupo placebo ($p=0.0002$). La rosuvastatina 40 mg fue bien tolerada y los datos fueron consistentes a lo establecido en el perfil de seguridad para rosuvastatina.

En un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego, cruzado, 32 pacientes (27 con genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ y 4 con mutación en apo E [Arg145Cys]) con disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) recibieron rosuvastatina 10 o 20 mg diarios por 6 semanas. Rosuvastatina redujo colesterol no-HDL (end point primario) y los niveles de lipoproteína circulante remanente. Los resultados son mostrados en la tabla de abajo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

Tabla 4 – Efecto de Rosuvastatina 10 mg y 20 mg sobre la modificación de lípidos en Disbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia Frederickson tipo III) después de seis semanas mediante Cambio en la Media Porcentual (95% CI) desde la Basal (N=32).

Dosis	Total-C	TG	NonHDL-C	VLDL-C + IDL-C	LDL-C	HDL-C	RLP-C	Apo-E
10	-43.3 (-46.9, -37.5)	-40.1 (-44.9, -33.6)	-48.2 (-56.7, -45.6)	-46.8 (-53.7, -39.4)	-54.4 (-59.1, -47.3)	10.2 (1.9, 12.3)	-56.4 (-67.1, -49.0)	-42.9 (-46.3, -33.3)
20	-47.6 (-51.6, -42.8)	-43.0 (-52.5, -33.1)	-56.4 (-61.4, -48.5)	-56.2 (-67.7, -43.7)	-57.3 (-59.4, -52.1)	11.2 (8.3, 20.5)	-64.9 (-74.0, -56.6)	-42.5 (-47.1, -35.6)

El Estudio Multinacional Controlado de la Rosuvastatina en la Insuficiencia Cardíaca (CORONA) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 5011 sujetos con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática crónica tratados con rosuvastatina 10 mg (n = 2514) o placebo (n = 2497) para una duración promedio de tratamiento de 2.5 años. Cuando fue añadida rosuvastatina 10 mg a la amplia base de terapia farmacológica en estos sujetos, fue observada una disminución no significativa del 8% frente a placebo en la variable principal de evaluación de muerte cardiovascular, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (HR 0.92, IC del 95% 0.83 a 1.02, p = 0.12).

El perfil de seguridad de los sujetos tomando rosuvastatina de 10 mg fue comparable al de los sujetos que tomaron placebo. Desde el ensayo, el 1.8% de los sujetos tratados con rosuvastatina frente al 1.7% de los sujetos tratados con placebo discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión del tratamiento fueron: mialgia, prurito, erupción cutánea, y mareos. Reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y en un porcentaje igual o mayor que el placebo pueden ser encontradas en la Tabla 5.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

Reacciones Adversas	Rosuvastatina 10 mg N=2514	Placebo N=2497
Mareos	7.8	7.6
Mialgia	5.4	5.2
Cefalea	3.5	2.5
Nausea	3.5	3.2
Artralgia	2.8	2.7
Fatiga	2.8	2.1

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

En el Estudio de Justificación del Uso de Estatinas en la Prevención Primaria: Una Evaluación de la Intervención de la Rosuvastatina (JUPITER), el efecto de CRESTOR (rosuvastatina cálcica) sobre la ocurrencia de eventos mayores de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (CV) fue evaluado en 17.802 hombres (≥ 50 años) y mujeres (≥ 60 años) que no tenían enfermedad cardiovascular establecida, niveles de LDL-C <130 mg/dL (3,3 mmol/L) y niveles de hs-CRP ≥ 2 mg/L. La población del estudio tenía un riesgo estimado de enfermedad coronaria de línea de base de 11,3% sobre 10 años con base en los criterios de riesgo de Framingham e incluyó un alto porcentaje de pacientes con factores de riesgo adicionales como la hipertensión (58%), niveles bajos de HDL-C (23%), tabaquismo (16%) o antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura (12%). Los participantes del estudio fueron asignados al azar a placebo (n = 8901) o rosuvastatina 20 mg una vez al día (n = 8901) y fueron seguidos por una duración promedio de 2 años.

El objetivo primario era un punto final compuesto que consistía del tiempo-para la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos CV: muerte CV, infarto miocárdico no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, angina inestable o un procedimiento de revascularización arterial.

La rosuvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos CV (252 eventos en el grupo placebo frente a 142 eventos en el grupo rosuvastatina), con una diferencia estadísticamente significativa (p <0.001), reducción del riesgo relativo del 44% (ver Figura 1 en el trabajo original). El beneficio fue evidente en los primeros 6 meses de tratamiento. La reducción del riesgo fue homogénea entre varios subgrupos predefinidos de población basada en las evaluaciones de la edad, sexo, raza, tabaquismo, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, índice de masa corporal, LDL-C, HDL-C

16

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Aprobación ISP Res. RW N° 24091/18, 24079/18, 24081/18, 24080/18 (15-nov-2018)

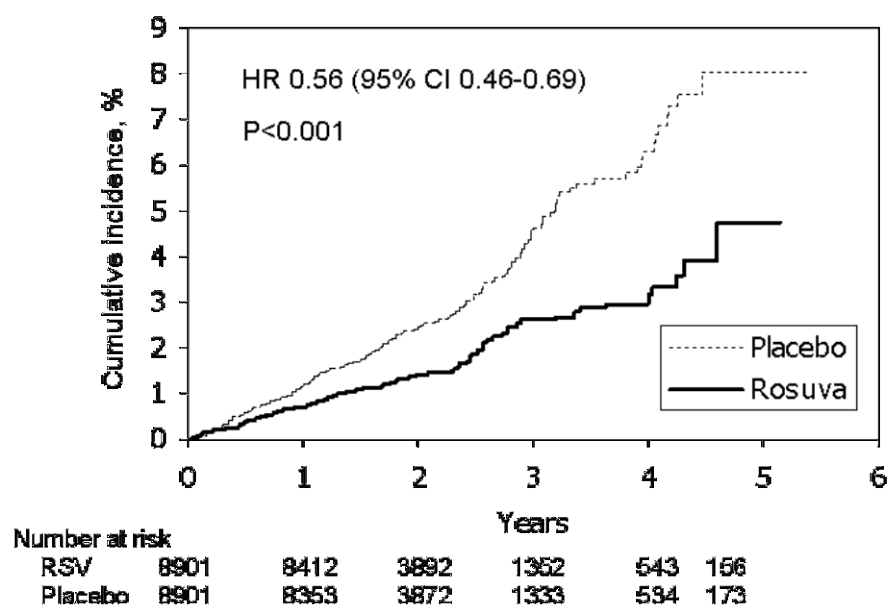
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

o niveles hsCRP en el momento del ingreso al estudio. Hubo una reducción estadísticamente significativa del 48% en el punto final combinado de muerte CV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (HR: 0.52, 95% IC 95%: 0.40-0.68, $p < 0.001$), una reducción del 54% en el infarto miocárdico mortal o no mortal (HR: 0.46, IC 95%: 0.30-0.70) y una reducción del 48% en los accidentes cerebrovasculares mortales o no mortales. La mortalidad total se redujo 20% en el grupo de rosuvastatina (HR: 0.80, IC 95%: 0.67 a 0.97, $p = 0.02$).

Figura 1 Tiempo de ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores en JUPITER



El perfil de seguridad para los sujetos que tomaron rosuvastatina 20 mg fue generalmente similar al de los sujetos que tomaron placebo. Hubo un 1.6% de los sujetos con rosuvastatina y el 1.8% de los sujetos con placebo, que se retiraron de la prueba debido a un evento adverso, independientemente de la causalidad del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión del tratamiento fueron: mialgia (0.3% rosuvastatina, 0.2% con placebo), dolor abdominal (0.03% rosuvastatina, 0.02% con placebo) y erupción cutánea (0.03% rosuvastatina, 0.03% con placebo). Las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y en un porcentaje mayor que o igual al placebo fueron mialgia (7.6% rosuvastatina, 6.6% con placebo), estreñimiento (3.3% rosuvastatina, 3.0% placebo) y náuseas (2.4% rosuvastatina, placebo 2.3%).

En JUPITER hubo un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de la diabetes mellitus reportada por los investigadores y 2,8% de los pacientes en el grupo de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

rosuvastatina y el 2,3% de los pacientes en el grupo placebo (HR: 1,27;95% IC: 1,05-1,53, $p=0,015$). La diferencia entre los grupos de tratamiento (rosuvastatina versus placebo) en la media de HbA1c respecto al valor basal fue de aproximadamente 0,1%. Un análisis post hoc de este estudio sugiere que el riesgo de desarrollo de diabetes en tratamiento con rosuvastatina se limita a pacientes que ya están en alto riesgo de desarrollar diabetes. Los beneficios cardiovasculares y mortalidad del tratamiento con rosuvastatina excedieron el riesgo de diabetes en la población del ensayo, en su conjunto, así como en los participantes con un mayor riesgo de desarrollar diabetes (ver secciones 4.4. y 4.8)

Niños y Adolescentes con Hipercolesterolemia

En un estudio doble ciego, aleatorizado, multi-céntrico, controlado con placebo, en 12 semanas de estudio ($n = 176$, 97 hombres y 79 mujeres), seguido por una fase abierta, con titulación de la dosis de rosuvastatina en 40 semanas ($n = 173$, 96 hombres y 77 mujeres), 10-17 años de edad (estadio de Tanner II-V, las mujeres por lo menos 1 año post-menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron rosuvastatina 5, 10 ó 20 mg o placebo diariamente durante 12 semanas y, luego, todos recibieron rosuvastatina al día durante 40 semanas. Al ingreso al estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes tenía 10-13 años y aproximadamente el 17%, 18%, 40%, y el 25% fueron de estadio Tanner II, III, IV y V, respectivamente.

La rosuvastatina redujo el LDL (criterio de valoración primario), colesterol total y los niveles de ApoB. Los resultados se muestran en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 – Efectos de la modificación de lípidos de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (porcentaje promedio de cambio en mínimo cuadrado sobre la línea basal a la semana 12).

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

Al final de la semana 40, la titulación abierta hasta la meta, a una dosificación máxima hasta 20 mg una vez al día, 70 de 173 pacientes (40.5%) habían logrado la meta de LDL-C de menos de 110 mg/dL (2.8 mmol/L).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

Después de 52 semanas de tratamiento del estudio, no fue detectado ningún efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

CRESTOR es administrado vía oral en su forma activa alcanzando su concentración plasmática máxima 5 horas después de la administración. La exposición aumenta directamente según el rango de dosis. La vida media es 19 horas y no aumenta con dosis elevada. La biodisponibilidad absoluta es 20%. Hay un mínimo de acumulación en dosis de una vez al día repetidas.

La rosuvastatina es captada por primer paso en el hígado, que corresponde al sitio primario de la síntesis de colesterol y clearance de LDL-C.

La rosuvastatina se une aproximadamente en un 90% a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. La rosuvastatina es la responsable de más del 90% de la actividad del inhibidor de HMG-CoA reductasa circulante.

Rosuvastatina sufre metabolismo limitado (aproximadamente 10%), principalmente a la forma N-desmetil y el 90% se elimina en forma inalterada en las heces y el resto se excreta en la orina.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo: No se observó ningún efecto clínicamente relevante de la edad o el sexo sobre la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La farmacocinética de la rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota fue similar a la de voluntarios adultos.

Raza: Los estudios farmacocinéticos muestran una elevación aproximada de 2 veces en la mediana del ABC en sujetos asiáticos en comparación con los caucásicos. Un análisis farmacocinético de la población no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásicos, hispanos y negros o afro-caribeños

Insuficiencia renal: En un estudio en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal, las enfermedades renales leves a moderadas no tuvieron influencia sobre la concentración plasmática de rosuvastatina. Sin embargo, los sujetos con insuficiencia severa ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) registraron un aumento de tres veces en la concentración plasmática, en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: En un estudio con sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no hubo evidencia de una mayor exposición a rosuvastatina, salvo en los 2 pacientes con la enfermedad hepática más grave (puntuación Child-Pugh de 8 y 9). En

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

estos sujetos la exposición sistémica se incrementó en al menos dos veces en comparación con los sujetos con puntuaciones Child-Pugh más bajas.

Polimorfismos genéticos: Disposición de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como la rosuvastatina, implica las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con los polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo mayor de exposición a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y cABCG2 c.421AA están asociados con un incremento de aproximadamente 1,6 veces en la exposición a rosuvastatina (ABC) o a una exposición 2,4 veces más alta, respectivamente, en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron peligro para humanos sobre la base de estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, potencial de genotoxicidad y carcinogenicidad y toxicidad a nivel reproductivo.

6. ESPECIFICACIONES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Crospovidona
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Fosfato de calcio tribásico
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Dióxido de titanio
Óxido de hierro rojo
Óxido de hierro amarillo (sólo para Crestor 5 mg)
Triacetato de glicerol
Lactosa monohidrato
Hipromelosa

6.2. Incompatibilidades

No corresponde.

6.3. Periodo de eficacia

Consulte la fecha de vencimiento al exterior del envase.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CRESTOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

6.4. Naturaleza y contenido del envase

Consulte tamaño al exterior del envase.

6.5. Instrucciones de uso/manipulación

No existen instrucciones especiales

7. REFERENCIAS

Titular del Registro Sanitario e importado por AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea 3477, Piso 2. Las Condes. Santiago. Para mayor información del producto, favor contactar a nuestro departamento médico, teléfono (02) 27980800