

**rosuvastatina cálcica**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**

**Comprimido revestido**

**10 mg e 20 mg**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### rosuvastatina cálcica

“Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999”

### APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg: embalagens com 10, 20, 30, 60, 90\* e 100\*\* comprimidos revestidos.

\* Embalagem Fracionável

\*\* Embalagem Hospitalar

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

##### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

rosuvastatina cálcica.\* ..... 10,40 mg

excipientes\*\* q.s.p. ..... 1 com. rev.

\* equivalente a 10 mg de rosuvastatina

\*\* fosfato de sódio dibásico, celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, água purificada.

Cada comprimido revestido contém:

rosuvastatina cálcica.\* ..... 20,80 mg

excipientes\*\* q.s.p. ..... 1 com. rev.

\* equivalente a 20 mg de rosuvastatina

\*\* fosfato de sódio dibásico, celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, água purificada.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

A **rosuvastatina cálcica** deve ser usado como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada.

##### Em pacientes adultos com hipercolesterolemia rosuvastatina cálcica é indicado para:

- Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista (Fredrickson tipos IIa e IIb). A **rosuvastatina cálcica** também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações.
- Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).
- Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes.
- Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose.

##### Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade

A **rosuvastatina cálcica** é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH).

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A **rosuvastatina cálcica** reduz os níveis elevados de LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides e aumenta o HDL-colesterol. Também reduz a ApoB, o não-HDL-C, o VLDL-C e o VLDL-TG e aumenta a ApoA-I (ver Tabelas 1 e 2) (Olsson AG et al. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28).

A **rosuvastatina cálcica** reduz ainda as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C e ApoB/ApoA-I (Olsson AG et al. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28; Rader DJ et al. Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 20C-24C).

Uma resposta terapêutica ao **rosuvastatina cálcica** é evidente em 1 semana após o início da terapia e 90% da resposta máxima é alcançada geralmente em 2 semanas. A resposta máxima é geralmente obtida em até 4 semanas e mantida após esse período (Brown W et al. Am Heart J 2002; 144: 1036-43; Olsson AG et al. Am Heart J 2002; 144: 1044-51).

**Tabela 1.** Resposta em relação à dose em pacientes com hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb) (% da média ajustada de mudanças em relação ao início) (Olsson AG et al. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28).

Dose	N	LDL-C	C-Total	HDL-C	TG	Não-HDL-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

**Tabela 2.** Resposta em relação à dose em pacientes com hipertrigliceridemia (tipo IIb ou tipo V) (% mediana de mudanças em relação ao início) (Hunninghake DB et al. Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A143 Abs 575-P).

Dose	N	TG	LDL-C	C-Total	HDL-C	Não-HDL-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

Os dados das Tabelas 1 e 2 são confirmados pelo amplo programa clínico de mais de 5.300 pacientes tratados com **rosuvastatina cártilca**.

Em um estudo de pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, 435 indivíduos foram tratados com **rosuvastatina cártilca** de 20 mg a 80 mg em um desenho de titulação forçada de dose. Todas as doses de **rosuvastatina cártilca** mostraram um efeito benéfico nos parâmetros lipídicos e no tratamento para atingir as metas estabelecidas. Após titulação para a dose de 40 mg (12 semanas de tratamento), o LDL-C foi reduzido em 53% (Stein E et al. Atherosclerosis Suppl 2001; 2 (2): 90 Abs P176).

Em um estudo aberto de titulação forçada de dose, 42 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram avaliados quanto à sua resposta a **rosuvastatina cártilca** 20-40 mg titulado em um intervalo de 6 semanas. Na população geral, a redução média de LDL-C foi de 22%. Nos 27 pacientes com redução de no mínimo 15% na semana 12 (considerada como sendo a população com resposta), a redução média de LDL-C foi de 26% na dose de 20 mg e de 30% na dose de 40 mg. Dos 13 pacientes com uma redução de LDL-C inferior a 15%, 3 não apresentaram resposta ou tiveram um aumento de LDL-C (Marais D et al. Atherosclerosis Suppl 2002; 3: 159 Abs 435).

No estudo **METEOR**, a eficácia da rosuvastatina 40 mg na progressão da aterosclerose foi avaliada por ultrassom bidimensional da artéria carótida. Neste estudo clínico, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, 984 indivíduos com baixo risco de doença coronária cardíaca (definido como risco Framingham <10% acima de 10 anos) e com LDL-C médio de 154,5 mg/dL, mas com aterosclerose subclínica detectada por ultrassom da EIMC (espessura íntima-média das artérias carótidas), foram randomizados em uma relação 5:2 para tratamento com rosuvastatina 40 mg ou placebo por 2 anos.

A rosuvastatina retardou significativamente a progressão da aterosclerose da carótida comparada com placebo. A diferença na alteração da EIMC para todos os 12 locais da artéria carótida entre os pacientes tratados com rosuvastatina e pacientes tratados com placebo foi -0,0145 mm/ano (IC 95% - 0,0196, -0,0093; p<0,0001). A mudança a partir do basal (pré-tratamento) para o grupo rosuvastatina foi -0,0014 mm/ano (IC 95% -0,0041, 0,0014), mas não foi significativamente diferente de zero (p=0,3224). Os efeitos benéficos da rosuvastatina foram consistentes para todos os 4 desfechos secundários da EIMC. Houve progressão significativa no grupo placebo (+0,0131 mm/ano; IC 95% 0,0087, 0,0174; p<0,0001). No grupo rosuvastatina, 52,1% dos pacientes demonstraram uma ausência de progressão da doença (ex.: regressão) comparada com 37,7% dos pacientes do grupo placebo (p=0,0002). A rosuvastatina 40 mg foi bem tolerada e os dados foram consistentes ao perfil de segurança estabelecido para rosuvastatina.

A **rosuvastatina cártilca** é eficaz em uma ampla variedade de populações de pacientes com hipercolesterolemia, com e sem hipertrigliceridemia (Olsson AG et al. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28), independentemente de raça, sexo ou idade (Martin P et al. J Clin Pharmacol 2002; 42 (10): 1116-21), e em populações especiais como diabéticos (Olsson AG et al. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28; Blasetto JW et al. Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 3C-10C; Durrington P et al. Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1): A165, Abs 631) ou pacientes com hipercolesterolemia familiar (Stein E et al. Atherosclerosis Suppl 2001; 2 (2): 90 Abs P176).

Em um estudo clínico controlado denominado **ASTEROID** (estudo para avaliar os efeitos da rosuvastatina na placa de ateroma coronariano através de ultrassom intravascular), os pacientes tratados com **rosuvastatina cártilca** 40 mg tiveram uma regressão significativa da aterosclerose para todas as três medidas de ultrassom intravascular (IVUS) avaliadas. No estudo **ASTEROID**, os pacientes tratados com **rosuvastatina cártilca** atingiram o nível mais baixo de LDL-C (- 53%) e os maiores níveis do HDL-C (+ 15%) já observados em um estudo de progressão de aterosclerose com estatinas. Neste estudo de dois anos de duração, a rosuvastatina demonstrou ser bem tolerada. São necessários mais estudos clínicos para determinar a extensão na qual **rosuvastatina cártilca** pode reduzir a formação e regredir a placa de ateroma (Nissen Steven E et al. Jama 2006; 295: E1-10).

## Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia

Em um estudo placebo-controlado, multicêntrico, randomizado e duplo-cego de 12 semanas (n= 176, 97 sexo masculino e 79 sexo feminino) seguido por fase de titulação de dose de rosuvastatina, aberto de 40 semanas (n= 173, 96 sexo masculino e 77 sexo feminino), indivíduos de idade entre 10 e 17 anos (estágio Tanner II-V, sexo feminino pelo menos 1 ano após a menarca) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica receberam rosuvastatina 5, 10 ou 20 mg ou placebo diariamente por 12 semanas e em seguida todos receberam rosuvastatina diariamente por 40 semanas. Na entrada do estudo, aproximadamente 30% dos pacientes tinham 10-13 anos e aproximadamente 17%, 18%, 40% e 25% estavam em estágio Tanner II, III, IV e V, respectivamente.

A rosuvastatina reduziu os níveis LDL-C (objetivo primário), colesterol total e ApoB. Os resultados são mostrados na tabela a seguir.

**Tabela 3.** Efeito modificador da rosuvastatina nos lipídios em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (mínimos quadrados indicam o percentual de mudança do valor basal até a semana 12).

Dose (mg)	N	LDL-C	HDL-C	Total-C	TG	Não-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
20	44	- 44,6	11,2	- 34,2	- 13,6	- 43,0	- 38,1	5,4
40	44	- 50,0	8,9	- 38,7	- 8,1	- 47,5	- 40,7	4,0

No final da semana 40, na fase aberta do estudo, aumentou-se gradativamente a dose para no máximo 20 mg uma vez ao dia. Setenta dos 173 pacientes (40,5%) atingiram objetivo de LDL-C menor que 110 mg/dL (2,8 mmol/L).

Após 52 semanas de tratamento do estudo, nenhum efeito no crescimento ou maturação sexual foi detectado (ver item advertências e precauções).

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

#### - Mecanismo de ação

A rosuvastatina é um seletivo e potente inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima que limita a taxa de conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzima A para mevalonato, um precursor do colesterol. Os triglicérides (TG) e o colesterol são incorporados no fígado à apolipoproteína B (ApoB), e liberados no plasma como lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), para serem distribuídos nos tecidos periféricos. As partículas VLDL são ricas em triglicérides. A lipoproteína de baixa densidade (LDL), rica em colesterol, é formada a partir de VLDL e captada principalmente através do receptor de LDL de alta afinidade no fígado.

A rosuvastatina exerce seus efeitos modificadores sobre os lipídios de duas maneiras: ela aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular, aumentando a captação e o catabolismo do LDL, e inibe a síntese hepática de VLDL, reduzindo, assim, o número total de partículas de VLDL e LDL.

A lipoproteína de alta densidade (HDL) que contém ApoA-I é envolvida, entre outros, no transporte do colesterol dos tecidos de volta para o fígado (transporte reverso de colesterol).

O envolvimento do LDL-C na aterogênese está bem documentado. Estudos epidemiológicos estabeleceram que LDL-C e TG altos e HDL-C e ApoA-I baixos foram associados a um maior risco de doença cardiovascular. Estudos de intervenção mostraram os benefícios da redução de LDL-C e TG ou do aumento do HDL-C sobre as taxas de mortalidade e de eventos cardiovasculares (CV). Dados mais recentes associaram os efeitos benéficos dos inibidores da HMG-CoA redutase à diminuição do não-HDL (por ex.: todo colesterol circulante que não está em HDL) e da ApoB ou à redução da razão ApoB/ApoA-I.

### Propriedades Farmacocinéticas

A rosuvastatina cállica é administrado por via oral na forma ativa, com picos de níveis plasmáticos ocorrendo 5 horas após a administração. A absorção aumenta linearmente com a faixa de dose. A meia-vida é de 19 horas e não aumenta com a elevação da dose. A biodisponibilidade absoluta é de 20%. Há um acúmulo mínimo com dose única diária repetida.

A rosuvastatina sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, que é o local primário da síntese de colesterol e da depuração de LDL-C.

Aproximadamente 90% da rosuvastatina ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Mais de 90% da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase circulante é atribuída ao princípio ativo.

A rosuvastatina sofre metabolismo limitado (aproximadamente 10%), principalmente para a forma N-desmetila, e 90% são eliminados como droga inalterada nas fezes, sendo o restante excretado na urina.

### **-Populações especiais**

- Idade e sexo: não houve efeito clinicamente relevante associado à idade ou sexo na farmacocinética da rosuvastatina em adultos. A farmacocinética da rosuvastatina em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi similar à de voluntários adultos.

- Raça: estudos farmacocinéticos mostram uma elevação de aproximadamente duas vezes na mediana da área sob a curva (ASC) em descendentes asiáticos comparados com caucasianos. Uma análise da farmacocinética da população não revelou diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética entre caucasianos, hispânicos e negros ou grupos de afro-caribenhos.

- Insuficiência renal: em um estudo realizado em indivíduos com graus variáveis de insuficiência renal, a doença renal de leve a moderada apresentou pouca influência nas concentrações plasmáticas da rosuvastatina. Entretanto, indivíduos com insuficiência grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) apresentaram um aumento de 3 vezes na concentração plasmática em comparação com voluntários saudáveis.

- Insuficiência hepática: em um estudo realizado em indivíduos com graus variáveis de insuficiência hepática, não houve evidência de aumento da exposição à rosuvastatina, exceto em 2 indivíduos com doença hepática mais grave (graus 8 e 9 de Child-Pugh). Nestes indivíduos, a exposição sistêmica foi aumentada em no mínimo 2 vezes em comparação aos indivíduos com grau menor de Child-Pugh.

- Polimorfismos genéticos: a disponibilidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a rosuvastatina, envolve OATP1B1 e as proteínas transportadoras BCRP. Em pacientes com polimorfismos genéticos em SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe um risco de maior exposição à rosuvastatina. Polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados com uma exposição (ASC) à rosuvastatina aproximadamente 1,6 ou 2,4 vezes maior, respectivamente, em comparação com os genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC.

### **Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam danos especiais em humanos, tendo como base estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A **rosuvastatina cálcica** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula.

A **rosuvastatina cálcica** é contraindicado para pacientes com doença hepática ativa.

A **rosuvastatina cálcica** é contraindicado durante a gravidez, na lactação, e em mulheres com potencial de engravidar que não estão usando métodos contraceptivos apropriados.

**Categoria de risco na gravidez: X.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Fígado**

Como outros inibidores da HMG-CoA redutase, **rosuvastatina cálcica** deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática.

É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (por exemplo, semestralmente).

### **Sistema músculo-esquelético**

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados efeitos músculo-esqueléticos, como mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise em pacientes tratados com rosuvastatina. Assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, a frequência de rabdomiólise no uso pós- comercialização é maior com as doses mais altas administradas. Pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia devem ter os seus níveis de creatinoquinase (CK) medidos. O tratamento com **rosuvastatina cálcica** deve ser interrompido se os níveis de CK estiverem notadamente elevados (>10 vezes o limite superior de normalidade, LSN) ou se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia.

Houve relatos muito raros de uma miopatia necrotizante imunomediada caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatinoquinase sérica durante o tratamento ou após a descontinuação de estatinas, incluindo a rosuvastatina. Testes neuromusculares e sorológicos adicionais podem ser necessários. Tratamento com agentes imunossupressores podem ser requeridos.

Nos estudos com **rosuvastatina cálcica** não houve evidência de aumento de efeitos músculo-esqueléticos na administração concomitante com qualquer terapia. Entretanto, foi observado um aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo outros inibidores da HMG-CoA redutase junto com ciclosporina,

derivados do ácido fíbrico, incluindo genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo azóis e antibióticos macrolídeos.

A **rosuvastatina cálctica** deve ser prescrito com precaução em pacientes com fatores de pré-disposição para miopia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos (vide 6. Interações Medicamentosas e 3. Características Farmacológicas-Propriedades Farmacodinâmicas).

O uso de **rosuvastatina cálctica** deve ser temporariamente interrompido em qualquer paciente com uma condição aguda grave sugestiva de miopia ou que predispõe ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (por exemplo: sépsis; hipotensão; cirurgia de grande porte; trauma; alterações metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves; ou convulsões não-controladas).

#### **Diabetes Mellitus**

Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado em pacientes tratados com rosuvastatina um aumento dos níveis de HbA1c e de glicose sérica e, em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de para o desenvolvimento do diabetes mellitus (vide 9. Reações Adversas).

#### **Raça**

Estudos de farmacocinética mostraram um aumento na exposição em pacientes descendentes asiáticos comparados com pacientes caucasianos (vide 8. Posologia e Modo de Usar e 3. Características Farmacológicas-Propriedades Farmacocinéticas).

#### **Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade**

A avaliação do crescimento linear (altura), peso, índice de massa corpórea e características secundárias de maturidade sexual pelo estágio de Tanner em pacientes pediátricos que utilizam rosuvastatina, é limitada ao período de um ano (vide 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes idosos, crianças, pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, ver item “Posologia e Modo de Usar”.

**Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** testes farmacológicos não revelaram evidências de efeito sedativo de **rosuvastatina cálctica**. A partir do perfil de segurança, não se espera que **rosuvastatina cálctica** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

#### **Uso durante a gravidez e lactação**

A segurança de **rosuvastatina cálctica** durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Mulheres com potencial de engravidar devem usar métodos contraceptivos apropriados (vide 4. Contraindicações).

Este medicamento contém lactose (97,225 mg/comprimido para **rosuvastatina cálctica** 10 mg; 194,450 mg/comprimido para **rosuvastatina cálctica** 20 mg), portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Efeito de medicamentos coadministrados sobre a rosuvastatina**

Dados in vitro e in vivo indicam que a rosuvastatina não tem interação clinicamente significativa com o citocromo P450 (como um substrato, inibidor ou indutor). A rosuvastatina é um substrato para determinadas proteínas transportadoras, incluindo o transportador hepático de captação OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de **rosuvastatina cálctica** com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopia (vide Tabela 4, 8. Posologia e Modo de Usar e 5. Advertências e Precauções).

**Tabela 4. Efeito da coadministração de medicamentos sobre a exposição de rosuvastatina (ASC; em ordem decrescente de magnitude) de ensaios clínicos publicados.**

Esquema posológico da droga coadministrada	Esquema posológico de rosuvastatina	Alteração na ASC de rosuvastatina
ciclosporina 75 mg, duas vezes ao dia a 200 mg duas vezes ao dia, 6 meses	10 mg uma vez ao dia, 10 dias	7,1- vezes ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia, 8 dias	10 mg, dose única	3,1- vezes ↑
simeprevir 150 mg uma vez ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	2,8-vezes ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, 17 dias	20 mg uma vez ao dia, 7 dias	2,1- vezes ↑
clopidogrel 300 mg iniciais, seguidos por 75 mg em 24 horas	20 mg, dose única	2 vezes ↑
genfibrozila 600 mg duas vezes ao dia, 7 dias	80 mg, dose única	1,9-vezes ↑
eltrombopag 75 mg uma vez ao dia, 5 dias	10 mg, dose única	1,6- vezes ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	10 mg uma vez ao dia, 7 dias	1,5- vezes ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg duas vezes ao dia, 11 dias	10 mg, dose única	1,4- vezes ↑
dronedarona 400 mg, duas vezes ao dia	Não disponível	1,4- vezes ↑

itraconazol 200 mg uma vez ao dia, 5 dias	10 mg ou 80 mg, dose única	1,4- vezes ↑
ezetimiba 10 mg uma vez ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia, 14 dias	1,2- vezes ↑
fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 8 dias	10 mg, dose única	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dias	40 mg, 7 dias	↔
silimarina 140 mg três vezes ao dia, 5 dias	10 mg, dose única	↔
fenofibrato 67 mg três vezes ao dia, 7 dias	10 mg, 7 dias	↔
rifampicina 450 mg uma vez ao dia, 7 dias	20 mg, dose única	↔
cetoconazol 200 mg duas vezes ao dia, 7 dias	80 mg, dose única	↔
fluconazol 200 mg uma vez ao dia, 11 dias	80 mg, dose única	↔
eritromicina 500 mg quatro vezes ao dia, 7 dias	80 mg, dose única	20% ↓
baicalina 50 mg três vezes ao dia, 14 dias	20 mg, dose única	47% ↓

↔ sem alteração

#### **Interações que requerem ajuste da dose de rosuvastatina (vide também Tabela 4).**

Quando é necessária a coadministração de **rosuvastatina cálcica** com outros medicamentos que conhecidamente aumentam a exposição à rosuvastatina, a dose de **rosuvastatina cálcica** deve ser ajustada. É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com **rosuvastatina cálcica**. Deve-se iniciar com uma dose de 5 mg uma vez dia de **rosuvastatina cálcica** se o aumento esperado na exposição (ASC) for de aproximadamente 2 vezes ou maior. A dose máxima diária de **rosuvastatina cálcica** deve ser ajustada e então a exposição esperada de rosuvastatina provavelmente não excederá aquela de uma dose diária de 40 mg de **rosuvastatina cálcica** administrado sem medicamentos que possam interagir, por exemplo, uma dose de 5 mg de **rosuvastatina cálcica** com ciclosporina (aumento de 7,1 vezes na exposição), uma dose de 10 mg de **rosuvastatina cálcica** com ritonavir/atazanavir combinados (aumento de 3,1 vezes) e uma dose de 20 mg de **rosuvastatina cálcica** com genfibrozila (aumento de 1,9 vezes).

#### **Interação com outros medicamentos**

**- antiácidos:** a administração simultânea de **rosuvastatina cálcica** com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio resultou em diminuição da concentração plasmática da rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efeito foi reduzido quando o antiácido foi administrado 2 horas após **rosuvastatina cálcica**. A relevância clínica desta interação não foi estudada.

**- ácido fusídico:** estudos de interação com rosuvastatina e ácido fusídico não foram conduzidos. Assim como com outras estatinas, eventos musculares relacionados incluindo rhabdomíolise foram relatados na experiência pós-comercialização com a administração concomitante de rosuvastatina e ácido fusídico. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados e a suspensão temporária do tratamento com rosuvastatina pode ser apropriada.

#### **Efeito da rosuvastatina sobre medicamentos coadministrados**

**- varfarina:** a farmacocinética da varfarina não é significativamente afetada após a coadministração com **rosuvastatina cálcica**. Entretanto, como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a coadministração de **rosuvastatina cálcica** e varfarina pode resultar em um aumento da razão internacional normalizada (INR) em comparação com a varfarina isoladamente. Em pacientes em tratamento com antagonistas da vitamina K, recomenda-se a monitorização da INR, tanto no início quanto no término do tratamento com **rosuvastatina cálcica** ou após ajuste de dose.

**- fenofibratos / derivados do ácido fíbrico:** embora nenhuma interação farmacocinética entre rosuvastatina e fenofibrato tenha sido observada, uma interação farmacodinâmica pode ocorrer. A genfibrozila, o fenofibrato e outros ácidos fíbricos, incluindo o ácido nicotínico, podem aumentar o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (vide 5. Advertências e Precauções).

**- ciclosporina:** a coadministração de **rosuvastatina cálcica** com ciclosporina não resultou em alterações significativas na concentração plasmática da ciclosporina.

**- outros medicamentos:** não houve interações clinicamente significativas com contraceptivo oral, digoxina, ezetimiba ou fenofibrato.

Em estudos clínicos, **rosuvastatina cálcica** foi coadministrado com agentes anti-hipertensivos, agentes antidiabéticos e terapia de reposição hormonal. Esses estudos não demonstraram evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Apesar de estudos clínicos terem demonstrado que **rosuvastatina cálcica** em monoterapia não reduz a concentração de cortisol plasmático basal ou prejudique a reserva adrenal, deve-se ter cautela se **rosuvastatina cálcica** for administrado concomitantemente com fármacos que podem diminuir os níveis ou a atividade de hormônios esteroidais endógenos, tais como cetoconazol, espironolactona e cimetidina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A rosuvastatina cálcica deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), proteger da luz e manter em lugar seco.

A rosuvastatina cálcica tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

A rosuvastatina cálcica é apresentado da seguinte maneira:

- **Rosuvastatina cálcica 10 mg:** comprimidos revestido na cor salmão, circular e biconvexo.

- **Rosuvastatina cálcica 20 mg:** comprimidos circular, revestido, salmão, biconvexo, liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de Usar

A rosuvastatina cálcica deve ser administrado por via oral, a qualquer hora do dia, com ou sem a ingestão de alimentos.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

### Posologia

A faixa de dose usual é de 10 mg a 40 mg, por via oral, uma vez ao dia. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose de rosuvastatina cálcica deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas.

#### Adultos:

- **Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose:** a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Uma dose inicial de 5 mg está disponível para populações especiais de pacientes quando necessário. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou aqueles pacientes que necessitam atingir metas agressivas de redução de LDL-C, pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg.

- **Hipercolesterolemia familiar homozigótica:** recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia.

#### Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade:

Em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica a dose usual é de 5 mg a 20 mg uma vez ao dia por via oral. A dose deve ser apropriadamente titulada para atingir o objetivo do tratamento. A segurança e eficácia de doses maiores que 20 mg não foram estudadas nessa população.

Em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica a experiência é limitada a um pequeno número de pacientes (idade igual ou maior que 8 anos).

#### Populações especiais:

- **Idosos:** utiliza-se a faixa de dose habitual.

- **Pacientes com insuficiência renal:** a faixa de dose habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose de rosuvastatina cálcica não deve exceder 10 mg uma vez ao dia (ver item "Propriedades Farmacocinéticas").

**Pacientes com insuficiência hepática:** a faixa de dose habitual se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica a rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado (ver item "Propriedades Farmacocinéticas").

- **Raça:** a dose inicial de 5 mg de rosuvastatina cálcica deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos. Tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em descendentes asiáticos (ver itens "Propriedades Farmacocinéticas" e "Advertências e Precauções"). O aumento da exposição sistêmica deve

ser levado em consideração no tratamento de pacientes descendentes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg.

**- Polimorfismo genético:** genótipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC e ABCG2 (BCRP) c.421AA têm mostrado serem associados com um aumento da exposição à rosuvastatina (ASC) em comparação com SLCO1B1 c.521TT e c.421CC ABCG2. Para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA, recomenda-se uma dose máxima de 20 mg de **rosuvastatina cárlica**, uma vez ao dia (vide 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas e 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

**- Terapia concomitante:** a rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (por exemplo, OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) é maior quando **rosuvastatina cárlica** é administrado concomitantemente com certos medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina devido às interações com essas proteínas transportadoras (por exemplo, ciclosporina e alguns inibidores de protease, incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir, e/ou tipranavir, vide 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas). É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com **rosuvastatina cárlica**. Sempre que possível, medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a interrupção temporária da terapia com **rosuvastatina cárlica**. Em situações em que a coadministração destes medicamentos com **rosuvastatina cárlica** é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes da posologia de **rosuvastatina cárlica** devem ser cuidadosamente considerados (vide 6. Interações Medicamentosas).

**- Interações que requerem ajuste de dose**

Vide item 6. Interações Medicamentosas.

**Conduta em caso de esquecimento de dose**

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **rosuvastatina cárlica**, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual. Nunca deve ser tomada uma dose dobrada para compensar uma dose perdida.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A **rosuvastatina cárlica** é geralmente bem tolerado. Os eventos adversos observados com **rosuvastatina cárlica** são geralmente leves e transitórios. Em estudos clínicos controlados, menos de 4% dos pacientes tratados com **rosuvastatina cárlica** foram retirados dos estudos devido a eventos adversos. Esta taxa de retirada foi comparável à relatada em pacientes recebendo placebo.

**Reação comum ( $\geq 1/100, < 1/10$ ):** cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náusea e dor abdominal.

**Reação incomum ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ):** prurido, exantema e urticária.

**Reação rara ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ):** miopatia (incluindo miosite), reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema), rabdomiólise e pancreatite.

Como ocorre com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a incidência de reações adversas ao fármaco tende a aumentar com a elevação da dose.

**Efeitos músculo-esqueléticos:** raros casos de rabdomiólise, os quais foram ocasionalmente associados com dano da função renal, foram relatados com rosuvastatina e com outras estatinas.

**Efeitos laboratoriais:** como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado um aumento relacionado à dose das transaminases hepáticas e da CK em um pequeno número de pacientes em tratamento com rosuvastatina. Foi observado aumento da HbA1c em pacientes tratados com **rosuvastatina cárlica**. Foram observados testes de análise de urina anormais (teste de fita reagente positivo para proteinúria) em um pequeno número de pacientes tomando **rosuvastatina cárlica** e outros inibidores da HMG-CoA redutase. A proteína detectada foi principalmente de origem tubular. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação do tratamento e ela não é um indicativo de doença renal aguda ou progressiva.

**Outros efeitos:** em um estudo clínico controlado de longo prazo, **rosuvastatina cárlica** mostrou não ter efeitos nocivos ao cristalino.

Nos pacientes tratados com **rosuvastatina cárlica**, não houve danos na função adrenocortical.

O evento adverso faringite (rosuvastatina 9,0% vs placebo 7,6%) e outros eventos respiratórios como infecções das vias aéreas superiores (rosuvastatina 2,3% vs placebo 1,8%), rinite (rosuvastatina 2,2% vs placebo 2,1%) e sinusite

(rosuvastatina 2,0% vs placebo 1,8%), foram relatados em estudos clínicos, independentemente da causalidade.

#### **Experiência pós-comercialização**

Em adição às relatadas acima, as seguintes reações adversas têm sido relatadas durante a comercialização de **rosuvastatina cárlica**:

##### **Distúrbios hematológicos**

Frequência desconhecida: trombocitopenia.

##### **Distúrbios hepatobiliares**

Muito raras: icterícia e hepatite.

Rara: aumento das transaminases hepáticas.

##### **Distúrbios músculo-esqueléticos**

Muito raras: artralgia.

Frequência desconhecida: miopatia necrotizante imunomedida.

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a frequência relatada para rabdomiólise no uso pós-comercialização é maior com as doses mais altas administradas.

##### **Distúrbios do sistema nervoso**

Muito raras: perda de memória.

Frequência desconhecida: neuropatia periférica

##### **Distúrbios psiquiátricos**

Frequência desconhecida: depressão e distúrbios do sono (incluindo insônia e pesadelos).

##### **Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas**

Frequência desconhecida: ginecomastia.

#### **Crianças e adolescentes de 10 – 17 anos de idade**

O perfil de segurança de **rosuvastatina cárlica** é semelhante em crianças ou adolescentes e adultos embora elevações de CK > 10 x LSN e sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física, que se resolvem mesmo com a continuação do tratamento, foram observados com maior frequência nos estudos clínicos com crianças e adolescentes. Entretanto, as mesmas precauções e advertências para os pacientes adultos são também aplicáveis para crianças e adolescentes (vide 5. Advertências e Precauções).

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Não há um tratamento específico para a superdosagem. No caso de superdosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e devem ser instituídas medidas de suporte conforme a necessidade. É improvável que a hemodiálise possa exercer algum efeito benéfico na superdosagem por rosuvastatina.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Registro M.S. nº. 1.3569.0629  
Farm.Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho  
CRF - SP nº 22.883

#### **Registrado por:**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**  
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08  
Bairro Chacara Assay -  
CEP 13186-901, Hortolândia - SP  
CNPJ: 00.923.140/0001-31  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:**  
**EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**SAC** 0800-191914  
[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	NA	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg: embalagens com 10, 20, 30, 60, 90* e 100** comprimidos revestidos. * Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar
25/09/2015	0802743/14-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2015	0802743/14-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg: embalagens com 10, 20, 30, 60, 90* e 100** comprimidos revestidos. * Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar
17/12/2013	1061231/13-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2013	1061231/13-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2013	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg: embalagens com 10, 20, 30, 60, 90* e 100** comprimidos revestidos. * Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar
08/07/2013	0548679/13-3	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	08/07/2013	0548679/13-3	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	08/07/2013	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg: embalagens com 10, 20, 30, 60, 90* e 100** comprimidos revestidos. * Embalagem Fracionável ** Embalagem Hospitalar