

rosuvastatina cálcica

Comprimido revestido - 10 mg

Comprimido revestido - 20 mg

Indrad

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

rosuvastatina cálcica
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**rosuvastatina cálcica**
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de rosuvastatina cálcica 10 mg contém:

rosuvastatina cálcica..... 10,40 mg

(equivalente a 10 mg de rosuvastatina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de rosuvastatina cálcica 20 mg contém:

rosuvastatina cálcica..... 20,80 mg

(equivalente a 20 mg de rosuvastatina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

A rosuvastatina cálcica deve ser usada como adjuvante à dieta quando a resposta a esta e aos exercícios for 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). 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.
- Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose.

Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A rosuvastatina 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).

A rosuvastatina reduz ainda as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Uma resposta terapêutica à rosuvastatina 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.

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).

Dose (mg)	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 IV) (% mediana de mudanças em relação ao início).

Dose (mg)	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.

Em um estudo de pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, 435 indivíduos foram tratados com rosuvastatina de 20 mg a 80 mg em um desenho de titulação forçada de dose. Todas as doses de rosuvastatina mostraram 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%.

Em um estudo aberto de titulação forçada de dose, 42 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram avaliados quanto à sua resposta à rosuvastatina 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.

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 intima-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 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 é eficaz em uma ampla variedade de populações de pacientes com hipercolesterolemia, com e sem hipertrigliceridemia, independentemente de raça, sexo ou idade, e em populações especiais como diabéticos ou pacientes com hipercolesterolemia familiar.

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 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 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 a rosuvastatina pode reduzir a formação e regredir a placa de ateroma.

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
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

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 (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Olsson AG *et al.* Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28;
Rader DJ *et al.* Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 20C-24C;
Brown W *et al.* Am Heart J 2002; 144: 1036-43;
Olsson AG *et al.* Am Heart J 2002; 144: 1044- 51;
Hunninghake DB *et al.* Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A143 Abs 575-P;
Stein E *et al.* Atherosclerosis Suppl 2001; 2 (2): 90 Abs P176;
Marais D *et al.* Atherosclerosis Suppl 2002; 3: 159 Abs 435;
Martin P *et al.* J Clin Pharmacol 2002; 42 (10): 1116-21;
Blasetto JW *et al.* Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 3C-10C;
Durrington P *et al.* Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1): A165, Abs 631;
Nissen Steven E *et al.* Jama 2006; 295: E1-10.

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-metilglutaril 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 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 cálcica é administrada 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 2 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 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 sadios.

- **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 contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula.

A rosuvastatina cálcica é contraindicada para pacientes com doença hepática ativa.

A rosuvastatina cálcica é contraindicada 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.

Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

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 musculoesquelético

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados efeitos musculoesqueléticos, 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 não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos 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 fibrílico, incluindo genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo azóis e antibióticos macrolídeos.

A rosuvastatina cálcica deve ser prescrita com precaução em pacientes com fatores de pré-disposição para miopatia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos (vide itens INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas).

O uso de rosuvastatina cálcica deve ser temporariamente interrompido em qualquer paciente com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia 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 desenvolvimento do diabetes mellitus. (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

Raça

Estudos de farmacocinética mostraram um aumento na exposição em pacientes descendentes asiáticos comparados com pacientes caucasianos (vide itens POSOLOGIA E MODO DE USAR e 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 1 ano (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Para informações referentes ao ajuste de dose para pacientes idosos, crianças, pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, vide 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. A partir do perfil de segurança, não se espera que rosuvastatina cálcica afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

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

Este medicamento contém lactose (100,390 mg/comprimido de 10 mg; 200,780 mg mg/comprimido de 20mg), portanto deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose.

Este medicamento contém lactose, 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 cálcica com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia (vide Tabela 4, e itens POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

Esquema posológico da droga coadministrada	Esquema posológico de rosuvastatina	Alteração na AUC 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, 10 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. Deve-se iniciar com uma dose de 5 mg uma vez ao dia de rosuvastatina, 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 com ciclosporina (aumento de 7,1 vezes na exposição), uma dose de 10 mg de rosuvastatina com ritonavir/atazanavir combinados (aumento de 3,1 vezes) e uma dose de 20 mg de rosuvastatina com genfibrozila (aumento de 1,9 vezes).

Interação com outros medicamentos

- **antiácidos:** a administração simultânea de rosuvastatina 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. 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 rabdomiólise 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. Entretanto, como com outros inibidores da HMG-CoA

redutase, a coadministração de rosuvastatina 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 item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- **ciclosporina:** a coadministração de rosuvastatina 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 foi coadministrada 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 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 cetozonazol, espironolactona e cimetidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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.

rosuvastatina cálcica 10 mg: comprimido revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, sulcado de um lado e liso do outro.

rosuvastatina cálcica 20 mg: comprimido revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, com arestas chanfradas e liso em ambos os lados.

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 administrada por via oral, a qualquer hora do dia, com ou sem a ingestão de alimentos.

Os comprimidos de rosuvastatina cálcica 10 mg podem ser partidos.

Os comprimidos de rosuvastatina cálcica 20 mg não devem ser partidos.

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 não deve exceder 10 mg uma vez ao dia (vide 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 à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado (vide item PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

- **Raça:** a dose inicial de 5 mg de rosuvastatina deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos. Tem sido observada concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em descendentes asiáticos (vide 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, uma vez ao dia (vide itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 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 é administrada 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 itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com rosuvastatina cálcica. Sempre que possível, medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a interrupção temporária da terapia com rosuvastatina cálcica. Em situações em que a coadministração destes medicamentos com rosuvastatina cálcica é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes da posologia de rosuvastatina cálcica devem ser cuidadosamente considerados (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- **Interações que requerem ajuste de dose**

Vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

Conduta em caso de esquecimento de dose

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de rosuvastatina cálcica, 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 cálcica é geralmente bem tolerada. Os eventos adversos observados com rosuvastatina são geralmente leves e transitórios. Em estudos clínicos controlados, menos de 4% dos pacientes tratados com rosuvastatina 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 musculoesqueléticos: 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 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. Foram observados testes de análise de urina anormais (teste de fita reagente positivo para proteinúria) em um pequeno número de pacientes tomando rosuvastatina 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 mostrou não ter efeitos nocivos ao cristalino.

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

Os eventos adversos 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:

Distúrbios hematológicos

Frequência desconhecida: trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raras: icterícia e hepatite.

Rara: aumento das transaminases hepáticas.

Distúrbios musculoesqueléticos

Muito raras: artralgia.

Frequência desconhecida: miopatia necrotizante imunomediada.

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 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 resolveram 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 item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos de eventos adversos, notifique ao 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.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0041

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti - CRF-SP nº 31.875

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/12/2014..

SAC: 0800.7708818



BU-05

Baddi

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

rosuvastatina cálcica
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**rosuvastatina cálcica**
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de rosuvastatina cálcica 10 mg contém:

rosuvastatina cálcica..... 10,40 mg

(equivalente a 10 mg de rosuvastatina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de rosuvastatina cálcica 20 mg contém:

rosuvastatina cálcica..... 20,80 mg

(equivalente a 20 mg de rosuvastatina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

A rosuvastatina cálcica deve ser usada como adjuvante à dieta quando a resposta a esta e aos exercícios for 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). 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.
- Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose.

Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A rosuvastatina 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).

A rosuvastatina reduz ainda as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Uma resposta terapêutica à rosuvastatina 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.

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).

Dose (mg)	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 IV) (% mediana de mudanças em relação ao início).

Dose (mg)	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.

Em um estudo de pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, 435 indivíduos foram tratados com rosuvastatina de 20 mg a 80 mg em um desenho de titulação forçada de dose. Todas as doses de rosuvastatina mostraram 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%.

Em um estudo aberto de titulação forçada de dose, 42 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram avaliados quanto à sua resposta à rosuvastatina 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.

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 intima-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 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 é eficaz em uma ampla variedade de populações de pacientes com hipercolesterolemia, com e sem hipertrigliceridemia, independentemente de raça, sexo ou idade, e em populações especiais como diabéticos ou pacientes com hipercolesterolemia familiar.

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 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 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 a rosuvastatina pode reduzir a formação e regredir a placa de ateroma.

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
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

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 (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Olsson AG *et al.* Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28;
Rader DJ *et al.* Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 20C-24C;
Brown W *et al.* Am Heart J 2002; 144: 1036-43;
Olsson AG *et al.* Am Heart J 2002; 144: 1044- 51;
Hunninghake DB *et al.* Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A143 Abs 575-P;
Stein E *et al.* Atherosclerosis Suppl 2001; 2 (2): 90 Abs P176;
Marais D *et al.* Atherosclerosis Suppl 2002; 3: 159 Abs 435;
Martin P *et al.* J Clin Pharmacol 2002; 42 (10): 1116-21;
Blasetto JW *et al.* Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 3C-10C;
Durrington P *et al.* Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1): A165, Abs 631;
Nissen Steven E *et al.* Jama 2006; 295: E1-10.

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-metilglutaril 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 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 cálcica é administrada 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 2 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 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 sadios.

- **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 contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula.

A rosuvastatina cálcica é contraindicada para pacientes com doença hepática ativa.

A rosuvastatina cálcica é contraindicada 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.

Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

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 musculoesquelético

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados efeitos musculoesqueléticos, 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 não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos 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 fibrílico, incluindo genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo azóis e antibióticos macrolídeos.

A rosuvastatina cálcica deve ser prescrita com precaução em pacientes com fatores de pré-disposição para miopatia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos (vide itens INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas).

O uso de rosuvastatina cálcica deve ser temporariamente interrompido em qualquer paciente com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia 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 desenvolvimento do diabetes mellitus. (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

Raça

Estudos de farmacocinética mostraram um aumento na exposição em pacientes descendentes asiáticos comparados com pacientes caucasianos (vide itens POSOLOGIA E MODO DE USAR e 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 1 ano (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Para informações referentes ao ajuste de dose para pacientes idosos, crianças, pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, vide 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. A partir do perfil de segurança, não se espera que rosuvastatina cálcica afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

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

Este medicamento contém lactose (100,390 mg/comprimido de 10 mg; 200,780 mg mg/comprimido de 20mg), portanto deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose.

Este medicamento contém lactose, 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 cálcica com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia (vide Tabela 4, e itens POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

Esquema posológico da droga coadministrada	Esquema posológico de rosuvastatina	Alteração na AUC 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, 10 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. Deve-se iniciar com uma dose de 5 mg uma vez ao dia de rosuvastatina, 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 com ciclosporina (aumento de 7,1 vezes na exposição), uma dose de 10 mg de rosuvastatina com ritonavir/atazanavir combinados (aumento de 3,1 vezes) e uma dose de 20 mg de rosuvastatina com genfibrozila (aumento de 1,9 vezes).

Interação com outros medicamentos

- **antiácidos:** a administração simultânea de rosuvastatina 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. 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 rabdomiólise 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. Entretanto, como com outros inibidores da HMG-CoA

redutase, a coadministração de rosuvastatina 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 item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- **ciclosporina:** a coadministração de rosuvastatina 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 foi coadministrada 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 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 cetozonazol, espironolactona e cimetidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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.

rosuvastatina cálcica 10 mg: comprimido revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, sulcado de um lado e liso do outro.

rosuvastatina cálcica 20 mg: comprimido revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, com arestas chanfradas e liso em ambos os lados.

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 administrada por via oral, a qualquer hora do dia, com ou sem a ingestão de alimentos.

Os comprimidos de rosuvastatina cálcica 10 mg podem ser partidos.

Os comprimidos de rosuvastatina cálcica 20 mg não devem ser partidos.

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 não deve exceder 10 mg uma vez ao dia (vide 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 à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado (vide item PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

- **Raça:** a dose inicial de 5 mg de rosuvastatina deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos. Tem sido observada concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em descendentes asiáticos (vide 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, uma vez ao dia (vide itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 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 é administrada 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 itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com rosuvastatina cálcica. Sempre que possível, medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a interrupção temporária da terapia com rosuvastatina cálcica. Em situações em que a coadministração destes medicamentos com rosuvastatina cálcica é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes da posologia de rosuvastatina cálcica devem ser cuidadosamente considerados (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- Interações que requerem ajuste de dose

Vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

Conduta em caso de esquecimento de dose

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de rosuvastatina cálcica, 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 cálcica é geralmente bem tolerada. Os eventos adversos observados com rosuvastatina são geralmente leves e transitórios. Em estudos clínicos controlados, menos de 4% dos pacientes tratados com rosuvastatina 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 musculoesqueléticos: 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 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. Foram observados testes de análise de urina anormais (teste de fita reagente positivo para proteinúria) em um pequeno número de pacientes tomando rosuvastatina 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 mostrou não ter efeitos nocivos ao cristalino.

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

Os eventos adversos 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:

Distúrbios hematológicos

Frequência desconhecida: trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raras: icterícia e hepatite.

Rara: aumento das transaminases hepáticas.

Distúrbios musculoesqueléticos

Muito raras: artralgia.

Frequência desconhecida: miopatia necrotizante imunomediada.

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 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 resolveram 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 item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos de eventos adversos, notifique ao 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.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0041

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti - CRF-SP nº 31.875

Fabricado por:
Torrent Pharmaceuticals Ltd.
Baddi - Índia

Importado por:
Torrent do Brasil Ltda.
Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5
Barueri - SP
CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/12/2014.

SAC: 0800.7708818



BU-05

Anexo B

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/02/2015	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do medicamento, O que devo saber antes de usar este medicamento, Como devo usar este medicamento, Interações medicamentosas, Advertências e precauções, posologia e modo de usar.	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
19/08/2014	0679416/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do Medicamento e Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
14/03/2014	0187002/14-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
14/02/2014	0118286/14-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.

							medicamento? Resultado de eficácia Interações medicamentosas Reações adversas Dizeres legais		
21/08/2013	0695332/13-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do medicamento Cuidados e armazenamento do medicamento Características farmacológicas Como devo usar este medicamento Posologia	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
17/07/2013	577560/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.