

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rosuvastatina Farmoz 5 mg comprimidos revestidos por película.  
Rosuvastatina Farmoz 10 mg comprimidos revestidos por película.  
Rosuvastatina Farmoz 20 mg comprimidos revestidos por película.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rosuvastatina Farmoz 5 mg cada comprimido contém 5 mg de rosuvastatina (sob a forma de rosuvastatina cálcica).

Rosuvastatina Farmoz 10 mg cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina (sob a forma de rosuvastatina cálcica).

Rosuvastatina Farmoz 20 mg cada comprimido contém 20 mg de rosuvastatina (sob a forma de rosuvastatina cálcica).

Excipiente(s) com efeito conhecido:  
Cada comprimido de 5 mg contém:

Lactose - 43,716 mg (sob a forma de lactose anidra) e 1,5 (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Cada comprimido de 10 mg contém:

Lactose - 87,433 mg (sob a forma de lactose anidra) e 3 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Cada comprimido de 20 mg contém:

Lactose - 174,866 mg (sob a forma de lactose anidra) e 6 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Rosuvastatina Farnoz 5 mg: Comprimido revestido por película. Comprimidos redondos, convexos e amarelos.

Rosuvastatina Farnoz 10 mg: Comprimido revestido por película. Comprimidos oblongos, convexos e cor-de-rosa.

Rosuvastatina Farnoz 20 mg: Comprimido revestido por película. Comprimidos redondos, convexos e cor-de-rosa.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

##### Tratamento da hipercolesterolemia

Adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos com hipercolesterolemia primária (tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (tipo IIb) como adjuvante da dieta sempre que a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (p. ex. exercício físico, perda de peso) seja inadequada.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica, como adjuvante da dieta e de outros tratamentos hipolipemiantes (p. ex. LDL-aférese) ou se tais tratamentos não forem apropriados.

##### Prevenção de Acontecimentos Cardiovasculares

Prevenção de acontecimentos cardiovasculares major em doentes nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência de um primeiro acontecimento cardiovascular (ver Secção 5.1), como adjuvante de correção de outros fatores de risco.

## 4.2 Posologia e modo de administração

Antes do início do tratamento, o doente deverá ser submetido a uma dieta padronizada para diminuição dos níveis de colesterol, que deverá continuar durante o tratamento. A dose deverá ser individualizada de acordo com o objetivo da terapêutica e a resposta do doente, de acordo com as normas orientadoras de consenso atuais.

Rosuvastatina Farmoz pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

### Tratamento da hipercolesterolemia

A dose inicial recomendada é de 5 ou 10 mg por via oral, uma vez por dia, tanto para doentes não tratados como para doentes a quem previamente tenham sido prescritos outros inibidores da redutase da HMG-CoA. A escolha da dose inicial deverá ter em consideração o nível de colesterol individual e o eventual risco cardiovascular, bem como o potencial risco para reações adversas (ver abaixo). Após 4 semanas, pode ser feito um ajuste posológico para a dose seguinte, se necessário (ver Secção 5.1). Face ao aumento de notificações de reações adversas com a dose de 40 mg comparativamente às doses mais baixas (ver Secção 4.8), a titulação final para a dose máxima de 40 mg deverá ser somente considerada em doentes com hipercolesterolemia grave com elevado risco cardiovascular (em particular os doentes com hipercolesterolemia familiar), que não atinjam os objetivos terapêuticos com 20 mg, aos quais será efetuada uma monitorização de rotina (ver Secção 4.4). Recomenda-se que o início de terapêutica com a dose de 40 mg seja efetuado sob supervisão de um especialista.

### Prevenção de Acontecimentos Cardiovasculares

No estudo de redução de risco de acontecimentos cardiovasculares, a dose utilizada foi de 20 mg por dia (ver Secção 5.1).

### População pediátrica

A utilização pediátrica apenas deve ser efetuada por especialistas.

Crianças e adolescentes com idade compreendida entre os 6 e os 17 anos (Estadio Tanner

< II-V).

Em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose inicial habitual é de 5 mg, uma vez por dia.

- Em crianças com idade compreendida entre os 6 e os 9 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, o intervalo de dose habitual é 5-10 mg por via oral, uma vez por dia. A segurança e a eficácia de doses superiores a 10 mg não foram estudadas nesta população.

- Em crianças com idade compreendida entre os 10 e os 17 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, o intervalo de dose habitual é 5-20 mg por via oral, uma vez por dia. A segurança e a eficácia de doses superiores a 20 mg não foram estudadas nesta população.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta individual e tolerabilidade nos doentes pediátricos, conforme indicado pelas recomendações de tratamento em pediatria (ver Secção 4.4). Crianças e adolescentes devem ser submetidos à dieta padrão para redução do colesterol antes de iniciar o tratamento com Rosuvastatina Farmoz; esta dieta deve ser continuada durante o tratamento com a rosuvastatina.

A experiência em crianças com hipercolesterolemia familiar homozigótica é limitada a um número reduzido de crianças com idade compreendida entre os 8 e os 17 anos.

A dose de 40 mg não é adequada para utilização na população pediátrica.

Crianças de idade inferior a 6 anos

A segurança e a eficácia de utilização em crianças de idade inferior a 6 anos não foram estudadas. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de Rosuvastatina Farmoz em crianças de idade inferior a 6 anos.

Utilização no idoso

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg em doentes com idade > 70 anos (ver Secção 4.4). Não é necessário qualquer outro ajuste posológico em relação à idade.

Posologia em doentes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. A dose inicial recomendada é de 5 mg em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina < 60 ml/min). A dose de 40 mg está contraindicada em doentes com compromisso renal moderado. O uso de Rosuvastatina Farmoz em doentes com compromisso renal grave está contraindicado em todas as doses (ver Secção 4.3 e Secção 5.2).

#### Posologia em doentes com compromisso hepático

Não se verificou um aumento da exposição sistémica à rosuvastatina em indivíduos com pontuações 7 ou inferior na classificação de Child-Pugh. No entanto, tem sido observado aumento da exposição sistémica em indivíduos com pontuações 8 e 9 na classificação de Child-Pugh (ver Secção 5.2). Nestes doentes deve ser considerada a avaliação da função renal (ver Secção 4.4). Não existe experiência em indivíduos com pontuações na classificação de Child-Pugh superior a 9. Rosuvastatina Farmoz está contraindicado em doentes com doença hepática ativa (ver Secção 4.3).

#### Raça

Tem sido observado aumento da exposição sistémica em indivíduos Asiáticos (ver Secção 4.3, Secção 4.4 e Secção 5.2). A dose inicial recomendada é de 5 mg para doentes de ascendência Asiática. A dose de 40 mg está contraindicada nestes doentes.

#### Polimorfismos genéticos

São conhecidos tipos específicos de polimorfismos genéticos que podem levar a aumento da exposição à rosuvastatina (ver Secção 5.2). Para os doentes em que são conhecidos tais tipos específicos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária inferior de Rosuvastatina Farmoz.

#### Posologia em doentes com fatores predisponentes para miopatia

A dose inicial recomendada é de 5 mg em doentes com fatores predisponentes para miopatia (ver Secção 4.4).

A dose de 40 mg está contraindicada em alguns destes doentes (ver Secção 4.3).

## Terapêutica concomitante

A rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (p. ex. OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) aumenta quando a rosuvastatina é administrada concomitantemente com determinados medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina devido a interações com essas proteínas transportadoras (p. ex. ciclosporina e certos inibidores da protease incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir, e/ou tipranavir; ver Secções 4.4 e 4.5). Sempre que possível, devem ser considerados medicamentos alternativos, e se necessário, considerar temporariamente a interrupção da terapêutica com rosuvastatina. Em situações em que a administração conjunta destes medicamentos com rosuvastatina é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes na dose de rosuvastatina devem ser cuidadosamente considerados (ver Secção 4.5).

### 4.3 Contraindicações

Rosuvastatina Farmoz está contraindicado:

- em doentes com hipersensibilidade à rosuvastatina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- em doentes com doença hepática ativa incluindo elevações persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas e qualquer elevação das transaminases séricas excedendo 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN).
- em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).
- em doentes com miopatia.
- em doentes tratados concomitantemente com ciclosporina.
- durante a gravidez e aleitamento e em mulheres em idade fértil que não adotam medidas contraceptivas apropriadas.

A dose de 40 mg está contraindicada em doentes com fatores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- compromisso renal moderado (depuração da creatinina < 60 ml/min)
- hipotireoidismo
- antecedentes pessoais ou familiares de perturbações musculares hereditárias
- antecedentes pessoais de toxicidade muscular com outro inibidor da redutase da HMG-CoA ou fibrato
- alcoolismo
- situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos de rosuvastatina
- doentes Asiáticos
- uso concomitante de fibratos.

(Ver Secções 4.4, 4.5 e 5.2)

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem ser fatais ou com risco de vida, foram notificadas com rosuvastatina. No momento da prescrição, os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves e ser monitorizados de perto. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos desta reação, Rosuvastatina Farmoz deve ser descontinuado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Se o doente desenvolveu uma reação grave como SJS ou DRESS com o uso de Rosuvastatina Farmoz, o tratamento com Rosuvastatina Farmoz não deve ser reiniciado em nenhum momento neste doente.

#### Efeitos renais

Em doentes tratados com doses elevadas de rosuvastatina, em particular 40 mg, foi observada proteinúria, detetada por tiras de teste e maioritariamente de origem tubular, tendo sido transitória ou intermitente na maioria dos casos. A proteinúria não demonstrou prognosticar doença renal aguda ou crónica (ver Secção 4.8). A taxa de notificação de acontecimentos renais graves na experiência pós-comercialização é maior com a dose de 40 mg. Deve ser considerada a avaliação da função renal durante a monitorização de rotina de doentes tratados com uma dose de 40 mg.

#### Efeitos musculoesqueléticos

Efeitos no músculo esquelético, p. ex. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise têm sido notificados em doentes tratados com rosuvastatina em todas as doses e em particular com doses > 20 mg. Foram notificados casos muito raros de rabdomiólise com a utilização de ezetimiba em combinação com os inibidores da redutase da HMG-CoA. Não pode ser excluída uma interação farmacodinâmica (ver Secção 4.5) e a sua combinação deve ser utilizada com precaução. Tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a taxa de notificação de rabdomiólise associada a rosuvastatina na experiência pós-comercialização é maior com a dose de 40 mg.

#### Doseamento da creatinaquinase

A creatinaquinase (CK) não deve ser doseada após exercício intenso ou na presença de causas alternativas plausíveis de aumento de CK, que possam confundir a interpretação dos resultados. Se os níveis basais de CK forem significativamente elevados (> 5xLSN) deverá ser efetuado um teste de confirmação dentro de 5-7 dias. Se a repetição do teste confirmar um valor basal de CK > 5xLSN, o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Antes do tratamento

A rosuvastatina, tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, deverá ser prescrito com precaução em doentes com fatores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- compromisso renal
- hipotireoidismo
- antecedentes pessoais ou familiares de perturbações musculares hereditárias
- antecedentes pessoais de toxicidade muscular com outro inibidor da redutase da HMG-CoA ou fibrato
- alcoolismo
- idade > 70 anos
- situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos (ver Secções 4.2, 4.5 e 5.2)
- uso concomitante de fibratos

Nestes doentes deverá ser avaliado o risco do tratamento relativamente aos possíveis benefícios, sendo recomendado uma monitorização clínica. Se os níveis basais de CK forem significativamente elevados (> 5xLSN), o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Durante o tratamento

Os doentes devem ser advertidos a notificar imediatamente dor muscular, astenia ou câibras inexplicáveis, particularmente se associados a mal-estar ou febre. Deve determinar-se os níveis de CK nestes doentes. A terapêutica deve ser interrompida se os níveis de CK estiverem francamente elevados (> 5xLSN) ou se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (mesmo com níveis de CK  $\leq$  5xLSN). Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK regressarem ao normal, deverá considerar-se a reintrodução de rosuvastatina ou um inibidor alternativo da redutase da HMG-CoA na dose mais baixa e com uma monitorização apertada. A monitorização de rotina dos níveis de CK em doentes assintomáticos não se justifica. Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com estatinas, incluindo a rosuvastatina. A IMNM é clinicamente caracterizada por fraqueza muscular proximal e elevação da creatinina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Os ensaios clínicos não demonstraram evidência de aumento de efeitos sobre o músculo-esquelético no reduzido número de doentes tratados com rosuvastatina e terapêutica concomitante. Observou-se, no entanto, aumento da incidência de miosite e de miopatia em doentes tratados com outros inibidores da redutase da HMG-CoA em associação a derivados do ácido fíbrico, incluindo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo dos azóis, inibidores da protease e antibióticos macrólidos. O gemfibrozil aumenta o risco de miopatia quando administrado concomitantemente com alguns inibidores da redutase da HMG-CoA. Por conseguinte, a associação de

rosuvastatina com gemfibrozil não é recomendada. O benefício de alterações adicionais nos níveis lipídicos, resultantes da combinação de rosuvastatina com fibratos ou niacina, deverá ser cuidadosamente considerado em relação aos potenciais riscos de tais associações. Com a dose de 40 mg está contraindicado o uso concomitante de fibratos. (Ver Secção 4.5 e Secção 4.8).

Não se recomenda a associação de rosuvastatina e ácido fusídico. Em doentes a receber esta associação houve notificações de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) (ver secção 4.5).

A rosuvastatina não deve ser usada em doentes com uma situação aguda grave, sugestiva de miopatia ou predisposição para o desenvolvimento de falência renal secundária a rabdomiólise (p. ex. sépsis, hipotensão, grande cirurgia, trauma, disfunções metabólicas graves, endócrinas e eletrolíticas ou convulsões não controladas).

#### Efeitos hepáticos

Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a rosuvastatina deve ser utilizada com precaução em doentes que consumam quantidades excessivas de álcool e/ou tenham história de doença hepática.

Recomenda-se que sejam realizados testes da função hepática antes do início do tratamento com rosuvastatina e 3 meses após o início do tratamento. Se o nível das transaminases séricas exceder 3 vezes o limite superior da normalidade, rosuvastatina deve ser interrompida ou reduzir-se a dose. A taxa de notificação de acontecimentos hepáticos graves (consistindo principalmente no aumento das transaminases hepáticas) na experiência pós-comercialização é maior com a dose de 40 mg.

Em doentes com hipercolesterolemia secundária causada por hipotiroidismo ou síndrome nefrótica, a doença subjacente deverá ser tratada antes de se iniciar a terapêutica com rosuvastatina.

#### Raça

Estudos de farmacocinética revelaram um aumento da exposição em indivíduos Asiáticos, comparativamente aos indivíduos Caucasianos (ver Secção 4.2, Secção 4.3 e Secção 5.2).

#### Inibidores da protease

Um aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina tem sido observado em indivíduos tratados com rosuvastatina concomitantemente com vários inibidores da protease em combinação com ritonavir. Deve ser considerado, quer o benefício de redução lipídica pelo uso de rosuvastatina em doentes com o Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH) tratados com inibidores da protease quer o potencial para o aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina quando se inicia e se titulam doses de rosuvastatina em doentes tratados com inibidores da protease. O uso concomitante com determinados inibidores da protease não é recomendado a menos que a dose de rosuvastatina seja ajustada (ver Secções 4.2 e 4.5).

### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos raros de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração (ver Secção 4.8). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatina deve ser interrompida.

### Diabetes Mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, suplantado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper a terapêutica. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC (Índice de Massa Corporal) > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente de acordo com as orientações nacionais.

No estudo JUPITER, a frequência geral de notificação de casos de diabetes mellitus foi de 2,8% com rosuvastatina e 2,3% com placebo, a maioria em doentes com glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l.

### População pediátrica

A avaliação do crescimento linear (altura), peso, IMC (índice de massa corporal) e características secundárias de maturação sexual pela escala de Tanner em doentes pediátricos com idade compreendida entre os 6 e os 17 anos tratados com rosuvastatina, é limitada ao período de dois anos. Após dois anos de estudo com este tratamento, não foi detetado qualquer efeito no crescimento, peso, IMC ou maturação sexual (ver Secção 5.1). Em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com rosuvastatina durante 52 semanas, foram observadas com maior frequência, elevações da CK > 10xLSN e

sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física em comparação com as observações nos ensaios clínicos em adultos (ver Secção 4.8).

Este medicamento contém lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Efeito da administração concomitante de medicamentos na rosuvastatina

**Ticagrelor:** Ticagrelor pode causar insuficiência renal e pode afetar a excreção renal de rosuvastatina, aumentando o risco de acumulação de rosuvastatina. Em alguns casos, a administração concomitante de ticagrelor e rosuvastatina provocou diminuição da função renal, aumento do nível de CPK e rabdomiólise. Recomenda-se o controlo da função renal e de CPK durante o uso concomitante de ticagrelor e rosuvastatina.

**Inibidores das proteínas transportadoras:** A rosuvastatina é um substrato para certas proteínas transportadoras incluindo o transportador de captação hepático OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de Rosuvastatina Farmoz com medicamentos que são inibidores destes transportadores de proteínas pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas da rosuvastatina e num aumento do risco de miopatia (ver Secções 4.2, 4.4 e 4.5 Tabela 1).

**Ciclosporina:** Durante a terapêutica concomitante com rosuvastatina e ciclosporina, os valores da AUC de rosuvastatina foram em média 7 vezes mais elevados, relativamente aos observados em voluntários saudáveis (ver Tabela 1). A rosuvastatina é contraindicada em doentes a receber concomitantemente ciclosporina (ver Secção 4.3). A administração concomitante não provocou alteração da concentração plasmática da ciclosporina.

**Inibidores da protease:** Apesar de ser desconhecido o mecanismo de interação exato, o uso concomitante com inibidores da protease pode aumentar fortemente a exposição à rosuvastatina (ver Tabela 1). Por exemplo, num estudo farmacocinético, a administração concomitante de 10 mg de rosuvastatina e a combinação de dois inibidores da protease (300 mg atazanavir/ 100 mg de ritonavir) em voluntários saudáveis foi associada a um

aumento da AUC e da C<sub>max</sub> da rosuvastatina em aproximadamente três-vezes e sete-vezes, respetivamente. O uso concomitante de rosuvastatina e algumas combinações de inibidores da protease pode ser considerado após cuidadosa avaliação dos ajustes na dose de rosuvastatina baseados no aumento expectável da exposição à rosuvastatina (ver Secções 4.2, 4.4 e 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozil e outros medicamentos hipolipemiantes: O uso concomitante de rosuvastatina e gemfibrozil resultou num aumento para o dobro da C<sub>max</sub> e AUC da rosuvastatina (ver Secção 4.4).

Com base em dados de estudos de interação específicos, não são de esperar interações farmacocinéticas relevantes com fenofibrato, contudo podem ocorrer interações farmacodinâmicas. O gemfibrozil, fenofibrato, outros fibratos e niacina (ácido nicotínico) em doses hipolipemiantes (> ou igual a 1 g/dia) aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da redutase da HMG-CoA, provavelmente porque podem provocar miopatia quando administrados isoladamente. A dose de 40 mg está contraindicada no uso concomitante de fibratos (ver Secções 4.3 e 4.4). Estes doentes devem também iniciar o tratamento com a dose de 5 mg.

Ezetimiba: O uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba resultou num aumento na AUC da rosuvastatina de 1,2 vezes em indivíduos hipercolesterolémicos (Tabela 1). No entanto, não pode ser excluída uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos entre o rosuvastatina e a ezetimiba (ver Secção 4.4).

Antiácidos: A administração simultânea de rosuvastatina com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e de magnésio produziu uma descida de aproximadamente 50% da concentração plasmática da rosuvastatina. Este efeito foi atenuado quando o antiácido foi administrado 2 horas após a rosuvastatina. Não foi investigada a importância clínica desta interação.

Eritromicina: O uso concomitante de rosuvastatina e eritromicina resultou num decréscimo de 20% na AUC e um decréscimo de 30% na C<sub>max</sub> de rosuvastatina. Esta interação pode ser provocada pelo aumento da motilidade intestinal causada pela eritromicina.

Enzimas do citocromo P450: Os resultados de estudos in vitro e in vivo mostram que a rosuvastatina não é nem um inibidor nem um indutor das isoenzimas do citocromo P450. Além disso, a rosuvastatina é um substrato pobre destas isoenzimas. Por conseguinte, não

são esperadas interações com fármacos cujo metabolismo é mediado pelo citocromo P450. Não se verificaram interações clinicamente importantes entre a rosuvastatina quer com o fluconazol (inibidor do CYP2C9 e CYP3A4) quer com o cetoconazol (inibidor do CYP2A6 e CYP3A4).

Interações que requerem ajustes na dose de rosuvastatina (ver também Tabela 1):

Quando for necessário administrar concomitantemente Rosuvastatina Farmoz com outros medicamentos conhecidos por aumentarem a exposição à rosuvastatina, as doses de Rosuvastatina Farmoz devem ser ajustadas. Iniciar com uma dose diária de 5 mg de Rosuvastatina Farmoz se o aumento expectável na exposição (AUC) é de aproximadamente 2 vezes ou superior. A dose máxima diária de Rosuvastatina Farmoz deve ser ajustada para que a exposição expectável à rosuvastatina não exceda os 40 mg diários de Rosuvastatina Farmoz tomados sem interações medicamentosas, por exemplo uma dose de 20 mg de Rosuvastatina Farmoz com gemfibrozil (aumenta 1,9 vezes), e uma dose de 10 mg de Rosuvastatina Farmoz com a combinação atazanavir/ritonavir (aumenta 3,1 vezes).

Tabela 1. Efeitos da administração concomitante de medicamentos na exposição à rosuvastatina (AUC; por ordem decrescente de magnitude) de ensaios clínicos publicados

Regime posológico do medicamento a interagir,	Regime posológico de rosuvastatina	Alteração na AUC da rosuvastatina*
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dias	5 mg, unidose	3,8-vezes ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, unidose	2,7-vezes ↑
Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/Dasabuvir 400 mg BID, 14 dias	5 mg, unidose	2,6-vezes ↑
Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg OD, 11 dias	10 mg, unidose	2,3-vezes ↑
Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	5 mg OD, 7 dias	2,2-vezes ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dias	10 mg, dose única	1,4-vezes ↑
Dronedarona 400 mg BID	10 mg, dose única	1,4-vezes ↓**
Itraconazol 200 mg OD, 5 dias	Não disponível	1,4-vezes ↓
Ezetimiba 10 mg OD, 14 dias	10 mg, dose única	1,4-vezes ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dias	10 mg, OD, 14 dias	1,2-vezes ↑**
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dias	10 mg, dose única	↔
Silimarina 140 mg TID, 5 dias	10 mg, dose única	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 dias	10 mg, 7 dias	↔

Rifampin 450 mg OD, 7 dias	20 mg, dose única	↔
Cetoconazol 200 mg BID, 7 dias	80 mg, dose única	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 dias	80 mg, dose única	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	80 mg, dose única	28%↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dias	20 mg, dose única	47%↓

\*Os dados apresentados como alteração de x-vezes representam uma simples “razão” entre rosuvastatina administrada concomitantemente e rosuvastatina isoladamente. Os dados apresentados como alteração na % representam a % de diferença relativamente à rosuvastatina isoladamente.

O aumento é indicado por “↑”, sem alterações por “↔”, diminuição por “↓”.

\*\*Vários estudos de interação foram realizados com diferentes dosagens de Rosuvastatina Farnoz, a tabela mostra as razões mais significativas.

OD = uma vez dia; BID = duas vezes dia; TID = três vezes dia; QID = quatro vezes dia

#### Efeitos da rosuvastatina em medicamentos administrados concomitantemente

Antagonistas da Vitamina K: À semelhança dos outros inibidores da redutase da HMG-CoA, o início da terapêutica ou o aumento da dose de rosuvastatina em doentes tratados concomitantemente com antagonistas da vitamina K (p. ex. varfarina ou outro anticoagulante cumarínico) pode originar um aumento da Razão Internacional Normalizada (INR). A interrupção ou redução da dose de rosuvastatina pode resultar num decréscimo da INR. Nestas situações, é desejável a monitorização apropriada da INR.

Contracetivo oral/terapêutica hormonal de substituição (THS): O uso concomitante de rosuvastatina e um contracetivo oral resultou num aumento da AUC de etinilestradiol e norgestrel de 26% e 34%, respetivamente. Deve ter-se em consideração este aumento dos níveis plasmáticos na escolha da dose do contracetivo oral. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em indivíduos a tomar concomitantemente rosuvastatina e THS mas um efeito similar não pode ser excluído. Contudo, em estudos clínicos, esta associação foi extensamente utilizada em mulheres e foi bem tolerada.

#### Outros medicamentos:

Digoxina: Com base em dados de estudos de interação específicos, não são esperadas interações clinicamente relevantes com digoxina.

Ácido fusídico: Não foram realizados estudos de interação com rosuvastatina e ácido fusídico. Na experiência pós-comercialização e à semelhança de outras estatinas foram notificados acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo rabdomiólise em doentes a fazer rosuvastatina e ácido fusídico concomitantemente.

Portanto, não se recomenda a associação de rosuvastatina e ácido fusídico. Se possível, recomenda-se a interrupção temporária do tratamento com rosuvastatina. Se inevitável, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. A extensão das interações na população pediátrica não é conhecida.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A Rosuvastatina Farmoz é contraindicada na gravidez e amamentação.

As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos apropriados.

Dado que o colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são essenciais para o desenvolvimento do feto, o risco potencial da inibição da redutase da HMG-CoA supera a vantagem do tratamento durante a gravidez. Estudos em animais fornecem dados limitados no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver Secção 5.3). Em caso de gravidez, o tratamento deverá ser imediatamente interrompido.

No rato, a rosuvastatina é excretada no leite. Não existem dados sobre a excreção de rosuvastatina no leite humano (ver Secção 4.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos para determinar o efeito de rosuvastatina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que rosuvastatina afete esta capacidade. Na condução de veículos ou utilização de máquinas é necessário ter em conta que podem ocorrer tonturas durante o tratamento.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas observadas com rosuvastatina são geralmente de caráter ligeiro e transitório. Em ensaios clínicos controlados, menos de 4% dos doentes tratados com rosuvastatina abandonou os estudos devido a reações adversas.

#### Lista tabelada de reações adversas

Com base em dados de ensaios clínicos e extensa experiência pós-comercialização, a seguinte tabela apresenta o perfil de reações adversas para a rosuvastatina. As reações adversas listadas abaixo estão classificadas de acordo com a frequência e classe de sistema de órgãos (SOC).

A frequência de reações adversas é listada de acordo com a seguinte convenção:  
 Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muito raros ( $< 1/10.000$ ); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas baseadas em dados de estudos clínicos e experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia		
Doenças do sistema imunitário			Reação de hipersensibilidade incluindo angioedema		
Doenças endócrinas	Diabetes mellitus(1)				
Perturbações do foro psiquiátrico					Depressão
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia Tonturas			Polineuropatia Perda de memória	Neuropatia periférica  Alterações do sono (incluindo insónia e

					pesadelos)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					Tosse Dispneia
Doenças gastrointestinais	Obstipação Náuseas Dor abdominal		Pancreatite		Diarreia
Afeções hepatobiliares			Transaminases hepáticas aumentadas	Icterícia Hepatite	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido Erupção cutânea  Urticária			Síndrome de Stevens-Johnson Reação medicamentos a com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia		Miopatia (incluindo miosite) Rabdomiólise Síndrome do tipo lúpus Rutura muscular	Artralgia	Afeções dos tendões, por vezes complicadas devido a rutura Miopatia necrosante imunomediada
Doenças renais e urinárias				Hematúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Ginecomastia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia				Edema

(1) A frequência irá depender da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, história de hipertensão).

Tal como se verifica com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a incidência de reações adversas medicamentosas tende a ser dose-dependente.

Efeitos renais: Em doentes tratados com rosuvastatina foi observada proteinúria, detetada por tiras de teste, sendo maioritariamente de origem tubular. Variação dos valores de proteinúria, desde ausência ou vestígios até um resultado ++ ou superior, foi observado em < 1% dos doentes em determinada altura durante o tratamento com 10 mg e 20 mg, e em aproximadamente 3% dos doentes tratados com 40 mg. Com a dose de 20 mg foi observada uma ligeira variação, desde ausência ou vestígios até um resultado +. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação da terapêutica. Até ao momento, a análise de dados provenientes de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização não identificou uma associação causal entre a proteinúria e doença renal aguda ou progressiva.

A hematuria tem sido observada em doentes tratados com rosuvastatina e os dados de estudos clínicos mostram que a ocorrência é baixa.

Efeitos no músculo esquelético: Efeitos no músculo esquelético, p. ex. mialgia, miopatia (incluindo miosite) e, raramente, rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda têm sido notificados em doentes tratados com rosuvastatina em todas as doses, em particular, com doses > 20 mg.

Em doentes tratados com rosuvastatina foi observado um aumento dos níveis de CK relacionado com a dose; na maioria dos casos essa elevação foi ligeira, assintomática e transitória. Se os níveis de CK forem elevados (> 5xLNS), o tratamento deve ser interrompido (ver Secção 4.4).

Efeitos hepáticos: Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, um aumento das transaminases, relacionado com a dose, foi observado num pequeno número de doentes tratados com rosuvastatina; na maioria destes casos, o aumento foi ligeiro, assintomático e transitório.

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos com algumas estatinas:

- disfunção sexual
- casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa

duração (ver Secção 4.4)

A taxa de notificação de rabdomiólise, acontecimentos renais graves e acontecimentos hepáticos graves (consistindo principalmente no aumento das transaminases hepáticas) é maior com a dose de 40 mg.

População pediátrica:

As elevações da creatinaquinase > 10xLSN e os sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos de 52 semanas em crianças e adolescentes em comparação com os adultos (ver secção 4.4). Noutros aspetos, o perfil de segurança de rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes comparativamente com adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe um tratamento específico na eventualidade de ocorrer sobredosagem. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser submetido a um tratamento sintomático e as medidas de suporte instituídas, conforme necessário. A função hepática e os níveis de CK deverão ser monitorizados. Não é provável que a hemodiálise proporcione quaisquer benefícios.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7. Aparelho cardiovascular. Antidislipidémicos, código ATC: C10A A07

#### Mecanismo de ação

A rosuvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da redutase da HMG-CoA, a enzima limitante da taxa de conversão da 3-hidroxi3-metilglutaril coenzima A em mevalonato, um precursor do colesterol. O principal local de ação da rosuvastatina é o fígado, o órgão alvo na diminuição do colesterol.

A rosuvastatina aumenta o número de recetores hepáticos das LDL na superfície celular, potenciando a captação e o catabolismo das LDL e inibindo a síntese hepática das VLDL, reduzindo, desta forma, o número total de partículas de VLDL e LDL.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A rosuvastatina reduz os níveis elevados de colesterol-LDL (C-LDL), colesterol total (CT) e triglicéridos (TG) e aumenta o nível de colesterol-HDL (C-HDL). Reduz ainda a ApoB, colesterol não-HDL (não-C-HDL), C-VLDL e TG-VLDL e aumenta a ApoA-I (ver Tabela 3). A rosuvastatina reduz também as razões de C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL e colesterol não-HDL/C-HDL bem como a razão de ApoB/ApoA-I.

Tabela 3 Dose-resposta em doentes com hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb) (alteração percentual média ajustada em relação aos valores basais)

Dose	N	C-LDL	CT	C-HDL	TG	não-C-HDL	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

O efeito terapêutico é obtido uma semana após o início do tratamento, atingindo-se 90% da resposta máxima decorridas 2 semanas. A resposta máxima é geralmente obtida às 4 semanas, mantendo-se subsequentemente.

## Eficácia e segurança clínicas

A rosuvastatina é eficaz em adultos com hipercolesterolemia, com e sem hipertrigliceridemia, independentemente da sua raça, sexo ou idade, bem como em populações especiais, nomeadamente diabéticos ou doentes com hipercolesterolemia familiar.

Com base nos dados agrupados de fase III, a rosuvastatina demonstrou ser eficaz no tratamento da maioria dos doentes com hipercolesterolemia tipo IIa e IIb (C-LDL média basal cerca de 4,8 mmol/l), levando-os a atingir os valores alvo preconizados nas normas orientadoras da European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); cerca de 80% dos doentes tratados com 10 mg atingiram os valores alvo EAS preconizados para os níveis de C-LDL (< 3 mmol/l).

Num estudo de grandes dimensões, 435 doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, receberam rosuvastatina entre 20 mg e 80 mg, segundo um protocolo de titulação forçada. Todas as doses demonstraram exercer um efeito benéfico sobre os parâmetros lipídicos e foram atingidos os objetivos alvo em tratamento. Após a titulação para uma dose diária de 40 mg (12 semanas de tratamento), o C-LDL foi reduzido em 53%. 33% dos doentes atingiram os valores alvo das normas orientadoras EAS para os níveis de C-LDL (< 3 mmol/l).

Num estudo clínico aberto, de titulação forçada, foi avaliada a resposta a rosuvastatina 20-40 mg em 42 doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Na população global, foi obtida uma redução média do C-LDL de 22%.

Em estudos clínicos com um número limitado de doentes, a rosuvastatina tem demonstrado possuir uma eficácia adicional na redução dos trigliceridos quando utilizado em combinação com fenofibrato e no aumento dos níveis do C-HDL quando usado em combinação com niacina (ver Secção 4.4).

Num estudo clínico controlado com placebo, em dupla ocultação e multicêntrico (METEOR), 984 doentes com idades compreendidas entre 45 e 70 anos e com baixo risco de doença coronária (definido como risco de Framingham < 10% em 10 anos), com uma média de C-LDL de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), porém com aterosclerose subclínica (detetada por Espessura da carótida Íntima-Média (EIMC)), foram aleatorizados para o tratamento com rosuvastatina 40 mg uma vez por dia ou placebo durante 2 anos. A rosuvastatina reduziu significativamente a taxa de progressão na EIMC máxima de todos

os 12 locais analisados nas artérias carótidas, comparativamente com placebo, em -0,0145 mm/ano [intervalo de confiança a 95% -0,0196; -0,0093;  $p < 0,0001$ ]. A alteração relativamente aos valores iniciais foi de -0,0014 mm/ano (-0,12%/ano (não significativa)) para a rosuvastatina, comparativamente com uma progressão de +0,0131 mm/ano (1,12%/ano ( $p < 0,0001$ )) para o placebo. Não foi ainda demonstrada uma correlação direta entre a diminuição da EIMC e a redução do risco de acontecimentos cardiovasculares. A população estudada no METEOR é de baixo risco de doença coronária e não representa a população alvo de rosuvastatina 40 mg. A dose de 40 mg deverá ser prescrita apenas em doentes com hipercolesterolemia grave com elevado risco cardiovascular (ver Secção 4.2).

No estudo “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin” (JUPITER), o efeito de rosuvastatina sobre a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares de etiologia aterosclerótica major foi avaliado em 17.802 homens ( $\geq 50$  anos) e mulheres ( $\geq 60$  anos).

Os participantes do estudo foram distribuídos de forma aleatória para placebo ( $n=8.901$ ) ou rosuvastatina 20 mg uma vez por dia ( $n=8.901$ ) e foram seguidos durante um período médio de 2 anos.

A concentração de colesterol LDL foi reduzida em 45% ( $p < 0,001$ ) no grupo da rosuvastatina em comparação com o grupo do placebo.

Numa análise post-hoc a um subgrupo de indivíduos com elevado risco, com um risco de Framingham inicial  $> 20\%$  (1.558 indivíduos) verificou-se uma redução significativa no objetivo primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio ( $p=0,028$ ) no tratamento com rosuvastatina versus placebo. A redução do risco absoluto na taxa de acontecimentos por 1.000 doentes-ano foi de 8,8. A mortalidade total manteve-se inalterada neste grupo de doentes com elevado risco ( $p=0,193$ ). Numa análise post-hoc de um subgrupo de indivíduos com elevado risco (total de 9.302 indivíduos) com um risco SCORE inicial  $\geq 5\%$  (extrapolado para incluir os indivíduos acima dos 65 anos) verificou-se uma redução significativa do objetivo primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio ( $p=0,0003$ ) no tratamento com rosuvastatina versus placebo. A redução do risco absoluto na taxa de acontecimentos foi de 5,1 por 1.000 doentes-ano. A mortalidade total manteve-se inalterada neste grupo de doentes com elevado risco ( $p=0,076$ ).

No estudo JUPITER, 6,6% dos indivíduos com rosuvastatina e 6,2% dos indivíduos com placebo suspenderam a medicação do estudo devido a acontecimento adverso. Os acontecimentos adversos mais frequentes que conduziram à interrupção do tratamento foram: mialgia (0,3% com rosuvastatina, 0,2% com placebo), dor abdominal (0,03% com

rosuvastatina, 0,02% com placebo) e erupção cutânea (0,02% com rosuvastatina, 0,03% com placebo). Os acontecimentos adversos mais frequentemente notificados numa frequência igual ou superior ao placebo foram infeção do trato urinário (8,7% com rosuvastatina, 8,6% com placebo), nasofaringite (7,6% com rosuvastatina, 7,2% com placebo), dor lombar (7,6% com rosuvastatina, 6,9% com placebo) e mialgia (7,6% com rosuvastatina, 6,6% com placebo).

### População pediátrica

Num estudo de 12 semanas, controlado com placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação (n=176, 97 do sexo masculino e 79 do sexo feminino) seguido de uma fase de 40 semanas (n=173, 96 do sexo masculino e 77 do sexo feminino) aberta, de titulação da dose de rosuvastatina, doentes com idade compreendida entre os 10 e 17 anos (estadio Tanner II-V, sexo feminino com pelo menos um ano pós-menarca) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, receberam 5, 10 ou 20 mg de rosuvastatina ou placebo diariamente durante 12 semanas, e todos receberam posteriormente rosuvastatina diariamente durante 40 semanas. No início do recrutamento do estudo, aproximadamente 30% dos doentes tinham entre os 10 e os 13 anos e aproximadamente 17%, 18%, 40% e 25% estavam no estadio Tanner II, III, IV e V, respetivamente.

O C-LDL foi reduzido em 38,3%; 44,6% e 50,0% com rosuvastatina 5, 10 e 20 mg respetivamente, comparado a 0,7% com placebo.

No final da semana 40, do estudo aberto, de titulação da dose para o objetivo, doseado até um máximo de 20 mg, uma vez por dia, 70 de 173 doentes (40,5%) tinham atingido o objetivo pretendido de valores de C-LDL inferiores a 2,8 mmol/l.

Após 52 semanas de tratamento do estudo, não foi detetado qualquer efeito sobre o crescimento, peso, IMC ou maturação sexual (ver Secção 4.4). Este ensaio (n=176) não foi adequado para comparação de acontecimentos adversos raros ao fármaco.

A rosuvastatina foi também estudada num estudo aberto de 2 anos, de titulação da dose para o objetivo, em 198 crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigótica com idade compreendida entre os 6 e 17 anos (88 do sexo masculino e 110 do sexo feminino, estadio Tanner < II-V). A dose inicial de rosuvastatina para todos os doentes foi 5 mg, uma vez por dia. Os doentes com idade compreendida entre os 6 e 9 anos (n=64) podiam titular até à dose máxima de 10 mg uma vez por dia e doentes com idade compreendida entre os 10 e 17 anos (n=134) até à dose máxima de 20 mg uma vez por dia.

Após 24 meses de tratamento com rosuvastatina, a percentagem de redução pela média dos mínimos quadrados (LS) a partir do valor inicial de C-LDL foi -43% (Inicial: 236 mg/dl, Mês 24: 133 mg/dl). Para cada grupo de idade, as percentagens de redução pela média dos mínimos quadrados a partir dos valores iniciais do C-LDL foram -43% (Inicial: 234 mg/dl, Mês 24: 124 mg/dl), -45% (Inicial: 234 mg/dl, Mês 24: 124 mg/dl), e -35% (Inicial: 241 mg/dl, Mês 24: 153 mg/dl) nos grupos de 6 a < 10, 10 a < 14, e 14 a < 18 anos, respetivamente.

Para a rosuvastatina 5 mg, 10 mg, e 20 mg também foram atingidas variações médias estatisticamente significativas a partir do valor inicial para as seguintes variáveis secundárias lipídicas e lipoproteínas: C-HDL, CT, não-C-HDL, C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, TG/C-HDL, não-C-HDL/C-HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Estas alterações foram no sentido de melhoria da resposta lipídica e foram sustentadas ao longo dos 2 anos.

Após 24 meses de tratamento do estudo, não foi detetado qualquer efeito sobre o crescimento, peso, IMC ou maturação sexual (ver Secção 4.4).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rosuvastatina em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, dislipidemia combinada (mista) primária e na prevenção de acontecimentos cardiovasculares (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Absorção:** São atingidas concentrações plasmáticas máximas de rosuvastatina aproximadamente 5 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente de 20%.

**Distribuição:** A rosuvastatina é captada extensamente pelo fígado, o principal local de síntese do colesterol e de depuração do C-LDL. O volume de distribuição da rosuvastatina é de aproximadamente 134 l. A rosuvastatina apresenta uma ligação de aproximadamente 90% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

**Biotransformação:** A rosuvastatina sofre um metabolismo limitado (cerca de 10%).

Estudos de metabolismo in vitro utilizando hepatócitos humanos indicam que a rosuvastatina é um substrato pobre para o metabolismo mediado pelo citocromo P450. O CYP2C9 foi a principal isoenzima envolvida, com a 2C19, 3A4 e 2D6 envolvidas em menor extensão. Os principais metabolitos identificados são o N-desmetil e a lactona. O metabolito N-desmetil é aproximadamente 50% menos ativo do que a rosuvastatina, enquanto a lactona é considerada clinicamente inativa. A rosuvastatina é responsável por mais de 90% da atividade inibidora da redutase da HMG-CoA circulante.

**Eliminação:** Aproximadamente 90% da dose de rosuvastatina é excretada sob a forma inalterada nas fezes (consistindo em substância ativa absorvida e não absorvida) e o remanescente excretado na urina. Aproximadamente 5% é excretada sob a forma inalterada na urina. A semivida de eliminação plasmática é cerca de 19 horas. A semivida de eliminação plasmática não aumenta com doses mais elevadas. A média geométrica da depuração plasmática é de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variação 21,7%). Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a captação hepática da rosuvastatina envolve o transportador de membrana OATP-C. Este transportador é importante na eliminação hepática da rosuvastatina.

**Linearidade:** A exposição sistêmica da rosuvastatina aumenta em proporção à dose. Não existem alterações nos parâmetros farmacocinéticos após múltiplas doses diárias.

**Populações especiais:**

**Idade e sexo:** A idade e o sexo não exerceram quaisquer efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da rosuvastatina em adultos. A farmacocinética da rosuvastatina em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi semelhante à dos voluntários adultos (ver “População pediátrica” abaixo).

**Raça:** Estudos de farmacocinética revelaram um aumento da AUC mediana e Cmax, em aproximadamente duas vezes, em indivíduos Asiáticos (Japoneses, Chineses, Filipinos, Vietnamitas e Coreanos) comparativamente a indivíduos Caucasionos; os Indoasiáticos mostram um aumento da AUC mediana e Cmax, em aproximadamente 1,3 vezes. Uma análise farmacocinética populacional não revelou diferenças clinicamente significativas na farmacocinética entre grupos Caucasionos e Negros.

**Insuficiência renal:** Num estudo realizado em indivíduos com diferentes graus de

compromisso renal, verificou-se que a doença renal ligeira a moderada não exerceu qualquer influência sobre a concentração plasmática da rosuvastatina ou do metabolito N-desmetil. Indivíduos com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) apresentaram um aumento da concentração plasmática da rosuvastatina 3 vezes superior e 9 vezes superior do metabolito N-desmetil, comparativamente à dos voluntários saudáveis. Em indivíduos sujeitos a hemodiálise, as concentrações plasmáticas da rosuvastatina no estado estacionário foram aproximadamente 50% superiores comparativamente à dos voluntários saudáveis.

**Insuficiência hepática:** Num estudo realizado em indivíduos com vários graus de compromisso hepático não se verificou aumento da exposição à rosuvastatina, em indivíduos com pontuações 7 ou inferior na classificação de Child-Pugh. Contudo, em dois indivíduos que apresentavam pontuações 8 e 9 na classificação de Child-Pugh observou-se um aumento da exposição sistémica de pelo menos duas vezes, comparativamente à dos indivíduos com pontuações mais baixas na classificação de Child-Pugh. Não existe experiência em indivíduos com pontuações na classificação de Child-Pugh superiores a 9.

**Polimorfismos genéticos:** A disposição dos inibidores da redutase da HMG-CoA, incluindo a rosuvastatina, envolve as proteínas transportadoras OATP1B1 e BCRP. Em doentes com polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe o risco de um aumento da exposição à rosuvastatina. Polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados a uma maior exposição à rosuvastatina (AUC) em comparação com os génotipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Esta genotipagem específica não está estabelecida na prática clínica, mas em doentes que são conhecidos por terem estes tipos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária de rosuvastatina mais baixa.

**População pediátrica:** Dois estudos farmacocinéticos com rosuvastatina (administrada em comprimidos) em doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, com idade compreendida entre 10-17 ou 6-17 anos (total de 214 doentes) demonstraram que a exposição em doentes pediátricos parece ser comparável ou inferior à exposição nos doentes adultos. A exposição à rosuvastatina foi preditiva no que respeita à dose e tempo durante o período de 2 anos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Não foram avaliados testes específicos para efeitos sobre o hERG. Reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas verificadas em animais a

níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica foram as seguintes: alterações histopatológicas no fígado em estudos sobre toxicidade de dose repetida em ratos e ratinhos, provavelmente devidas à ação farmacológica da rosuvastatina e de menor extensão, com efeitos na vesícula biliar em cães, mas não em macacos. Adicionalmente, foi observada toxicidade testicular em macacos e em cães com doses mais elevadas. A toxicidade reprodutiva foi evidente em ratos, pela redução do tamanho da ninhada, do seu peso e da sobrevivência das crias, com doses maternotóxicas, em que as exposições sistêmicas foram muito acima do nível de exposição terapêutica.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose anidra

Celulose microcristalina

Crospovidona

Copovidona

Talco

Sílica coloidal anidra

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido

Lactose mono-hidratada

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina

Óxido de ferro amarelo (E172) – apenas para os comprimidos de 5 mg

Óxido de ferro vermelho (E172) – apenas para os comprimidos de 10 mg e 20 mg

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 7, 20, 30, 60 e 100 comprimidos revestidos por película acondicionados em blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5705017 - 20 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

Nº de registo: 5705025 - 30 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

Nº de registo: 5705033 - 60 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

Nº de registo: 5705041 - 20 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

Nº de registo: 5705058 - 30 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

Nº de registo: 5705066 - 60 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

Nº de registo: 5705207 - 20 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

Nº de registo: 5705074 - 30 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

Nº de registo: 5705108 - 60 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters opacos de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC + Alumínio)

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de fevereiro de 2017

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO