



- Em pacientes grávidas, tentando ficar grávida e que não estão usando métodos contraceptivos apropriados, e durante a amamentação.

Em pacientes que estiverem tomando ciclosporina (usada após transplante de órgãos), o uso de **CRESTOR** deve ser evitado.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.** Se você ficar grávida durante o tratamento com **CRESTOR** você deve parar de tomá-lo imediatamente e comunicar seu médico.

**CRESTOR** deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes que tenham história de doença no fígado.
- Em pacientes que bebem regularmente grandes quantidades de álcool.
- Em pacientes que estão tomando os seguintes medicamentos: varfarina, ciclosporina, genfibrozila, inibidores da protease e antiácidos. O uso de genfibrozila, em geral, deve ser evitado para pacientes que estão tomando **CRESTOR**.

Não se espera que **CRESTOR** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

**Não é indicado o uso em crianças, pois não foi estabelecida a segurança e eficácia em crianças.**

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

Informe ao seu médico se durante o tratamento com **CRESTOR** você sentir dores musculares inexplicadas ou se tem história de dor muscular.

Podem ocorrer alterações nos resultados de exames laboratoriais referentes ao funcionamento do fígado e músculo.

Se você ficar gravemente doente ou ficar internado em hospital, comunique a equipe médica que está tomando **CRESTOR**, pois pode ser necessário parar o tratamento por um curto período de tempo.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**CRESTOR** é apresentado da seguinte maneira:

- **CRESTOR 10 mg:** comprimidos redondos, de cor rosa.
- **CRESTOR 20 mg:** comprimidos redondos, de cor rosa.
- **CRESTOR 40 mg:** comprimidos ovais, de cor rosa.

O tratamento com **CRESTOR** normalmente começa com 10 mg uma vez ao dia, via oral. Pacientes com condições clínicas especiais poderão iniciar o tratamento com 20 mg uma vez ao dia, via oral.

Depois de conferir a quantidade de lipídios em seu sangue, seu médico pode decidir aumentar a dose até atingir a dose de **CRESTOR** adequada para você. A dose máxima diária é de 40 mg.

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.** Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, uma vez ao dia, com água. Você pode tomar seu comprimido a qualquer hora do dia, com ou sem comida. Porém, tente tomar os comprimidos na mesma hora, todos os dias.

**CRESTOR** deve ser utilizado continuamente, até que o médico defina quando deve ser interrompido o uso deste medicamento.

Caso você esqueça de tomar um dia o comprimido de **CRESTOR**, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual. Nunca tome uma dose dobrada para compensar uma dose perdida.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

#### **5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Podem ocorrer as seguintes reações adversas:

- **Comuns:** dor de cabeça, mialgia (dores musculares), astenia (sensação geral de fraqueza), prisão de ventre, vertigem, náusea (enjôo) e dor abdominal.

- **Incomuns:** prurido (coceira), exantema (erupção na pele) e urticária (reações alérgicas na pele).

- **Raras:** miopatia (doença do sistema muscular, incluindo miosite – inflamação de um músculo), reações alérgicas (incluindo angioedema – inchaço), rabdomiólise (síndrome causada por danos na musculatura esquelética), pancreatite (inflamação do pâncreas) e aumento das enzimas do fígado no sangue.

- **Muito raras:** artralgia (dor nas articulações), icterícia (presença de coloração amarela na pele e nos olhos), hepatite (inflamação do fígado) e perda de memória.

Proteinúria (perda de proteína através da urina) foi observada em um pequeno número de pacientes.

Os eventos adversos faringite (inflamação da faringe) e outros eventos respiratórios como infecções das vias aéreas superiores, rinite (inflamação da mucosa nasal acompanhada de catarro) e sinusite (inflamação dos seios nasais), também foram relatados.

**ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

#### **6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Não existe tratamento específico para o caso de superdosagem com **CRESTOR**.

Em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita, você deve contatar imediatamente o médico.

#### **7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

**CRESTOR** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

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

### III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propriedades Farmacodinâmicas

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 co-enzima 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 de 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 outras coisas, no transporte do colesterol dos tecidos de volta para o fígado (transporte reverso de colesterol).

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

##### Propriedades Farmacocinéticas

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

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

Aproximadamente 90% da rosuvastatina liga-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.

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

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

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

#### 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.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**CRESTOR** 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).

**CRESTOR** reduz ainda as relações LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C e ApoB/ApoA-I.

Uma resposta terapêutica ao **CRESTOR** 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	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	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 **CRESTOR**.

Em um estudo de pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, 435 indivíduos foram tratados com **CRESTOR** de 20 mg a 80 mg em um desenho de titulação forçada de dose. Todas as doses de **CRESTOR** mostraram um efeito benéfico nos parâmetros lipídicos e no tratamento para atingir as metas estabelecidas. Após titulação para a dose de 40 mg (12 semanas de tratamento), o LDL-C foi reduzido em 53%.

Em um estudo aberto de titulação forçada de dose, 42 indivíduos com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram avaliados quanto à sua resposta a **CRESTOR** 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 arterosclerose foi avaliada por ultra-som bidimensional da artéria carótida. Neste estudo clínico, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, 984 pacientes 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 ultra-som da carótida IMT (*Intima Media Thickness*/Espessura da Íntima-Média), 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 IMT 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 IMT. Houve progressão significativa no grupo placebo (+0,0131 mm/ano; IC 95% 0,0087, 0,0174; p< 0,0001). No grupo rosuvastatina, 52,1% dos pacientes demonstraram uma ausência de progressão da doença (ex.: regressão) comparada com 37,7% dos pacientes do grupo placebo (p=0,0002). A rosuvastatina 40 mg foi bem tolerada e os dados foram consistentes ao perfil de segurança estabelecido para rosuvastatina.

**CRESTOR** 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 **CRESTOR** 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 **CRESTOR** 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 **CRESTOR** pode reduzir a formação e regredir a placa de ateroma.

### 3. INDICAÇÕES

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

#### Em pacientes com hipercolesterolemia

**CRESTOR** é indicado para:

- redução LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumentar o HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb). **CRESTOR** 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 isolado de hipertrigliceridemia (Fredrickson tipo IV hiperlipidemia).
- 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.

### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

**CRESTOR** é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula. **CRESTOR** é contra-indicado a pacientes com doença hepática ativa.

**CRESTOR** é contra-indicado durante a gravidez e a lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos apropriados.

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

#### Modo de usar

**CRESTOR** deve ser administrado uma vez ao dia por via oral, com água, independente do horário das refeições, de preferência no mesmo horário todos os dias. **Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

#### Cuidados de conservação depois de aberto

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

## 6. POSOLOGIA

A faixa de dose recomendada é de 10 mg a 40 mg, administrados por via oral em dose única diária. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose de **CRESTOR** 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 – 4 semanas.

**CRESTOR** pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimento.

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

Cada comprimido de **CRESTOR** contendo rosuvastatina cálcica 10,40 mg, 20,80 mg ou 41,60 mg, equivale a, respectivamente, rosuvastatina 10 mg, 20 mg e 40 mg.

**Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia combinada, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose:** a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg.

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

### Populações Especiais

**Crianças:** não é indicado o uso em crianças, pois não foi estabelecida a segurança e eficácia em crianças. A experiência em crianças é limitada a um pequeno número de crianças (a partir de 8 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

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

**Pacientes com insuficiência renal:** a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose de **CRESTOR** não deve exceder 10 mg uma vez ao dia.

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

**Raça:** tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em asiáticos. O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses até 20 mg ao dia.

**Terapia concomitante:** **CRESTOR** mostrou apresentar eficácia adicional quando usado em associação com fenofibrato e ácido nicotínico. **CRESTOR** também pode ser usado em associação com ezetimibe ou com sequestrantes de ácidos biliares.

### Interações que requerem ajustes de dose

- **ciclosporina:** foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em



pacientes em tratamento concomitante com ciclosporina e **CRESTOR**. Para a faixa de dose de 10 a 40 mg de **CRESTOR**, esta associação não é recomendada.

- **genfibrozila**: foi observado aumento de exposição sistêmica à rosuvastatina nos pacientes com administração concomitante de **CRESTOR** e genfibrozila. Pacientes em uso desta combinação não devem exceder a dose de 20 mg uma vez ao dia (ver item Interações Medicamentosas). A combinação do uso de **CRESTOR** com genfibrozila deve ser evitada.

## 7. ADVERTÊNCIAS

### Fígado

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

### Sistema músculo-esquelético

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados efeitos músculo-esqueléticos, como mialgia não complicada, 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. Os pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia devem ter os seus níveis de creatina cinase (CK) medidos. O tratamento com **CRESTOR** 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.

Nos estudos com **CRESTOR** não houve evidência de aumento de efeitos músculo-esqueléticos na administração concomitante com qualquer terapia. Entretanto, foi observado um aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo outros inibidores da HMG-CoA redutase junto com ciclosporina, derivados do ácido fíbrico, incluindo genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo azóis e antibióticos macrolídeos.

**CRESTOR** deve ser prescrito com precaução em pacientes com fatores de pré-disposição para miopatia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações onde pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos.

O uso de **CRESTOR** 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).

### Raça

Estudos de farmacocinética mostraram um aumento na exposição em pacientes asiáticos comparados com pacientes caucasianos.

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes idosos, crianças, pacientes com insuficiências renal e/ou hepática, ver item Posologia.

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

### Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria de risco na gravidez: X.

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

A segurança de **CRESTOR** durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Mulheres com potencial de engravidar devem usar métodos contraceptivos apropriados.

### 8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Ver item Posologia.

### 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **varfarina:** a farmacocinética da varfarina não é significativamente afetada após a co-administração com **CRESTOR**. Entretanto, como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a co-administração de **CRESTOR** 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 **CRESTOR** ou após ajuste de dose.

- **ciclosporina:** a co-administração de **CRESTOR** com ciclosporina não resultou em alterações significativas na concentração plasmática da ciclosporina. Entretanto, a  $AUC_{(0-t)}$  da rosuvastatina no estado de equilíbrio aumentou em até 7 vezes em relação ao observado em voluntários saudáveis que receberam a mesma dose.

- **genfibrozila:** o uso concomitante de **CRESTOR** e genfibrozila resultou em um aumento de 2 vezes na  $C_{máx}$  e na  $AUC_{(0-t)}$  da rosuvastatina.

- **inibidores da protease:** exposição sistêmica aumentada à rosuvastatina foi observada em indivíduos utilizando **CRESTOR** com vários inibidores da protease em combinação com ritonavir. Deve-se considerar tanto o benefício para a redução de lipídeos pelo uso de **CRESTOR** em pacientes portadores do vírus HIV que utilizam inibidores da protease, quanto ao potencial de elevação das concentrações plasmáticas de rosuvastatina quando as doses de **CRESTOR** são iniciadas ou tituladas em pacientes tratados com inibidores da protease.

- **antiácidos:** a administração simultânea de **CRESTOR** 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 **CRESTOR**. A relevância clínica desta interação não foi estudada.

- **enzimas do citocromo P450:** dados *in vivo* e *in vitro* indicam que a rosuvastatina não apresenta interações clinicamente significativas com o citocromo P450 (como substrato, inibidor ou indutor).

- **outros medicamentos:** não houve interações clinicamente significativas com contraceptivo oral, digoxina, ezetimibe ou fenofibrato. Em estudos clínicos, **CRESTOR** foi co-administrado com agentes anti-hipertensivos, agentes antidiabéticos e terapia de reposição hormonal. Esses estudos não demonstraram evidência de interações adversas clinicamente significativas.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

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

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

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

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

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

**Efeitos laboratoriais:** como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado um aumento relacionado à dose das transaminases hepáticas e da CK em um pequeno número de pacientes em tratamento com rosuvastatina. Foram observados testes de análise de urina anormais (teste de fita reagente positivo para proteinúria) em um pequeno número de pacientes tomando **CRESTOR** 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, **CRESTOR** mostrou não ter efeitos nocivos ao cristalino.

Nos pacientes tratados com **CRESTOR**, 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

As seguintes reações adversas têm sido relatadas durante a pós-comercialização de **CRESTOR**:

#### Efeitos músculo-esqueléticos

*Muito raras:* artralgia.

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.

#### Efeitos hepatobiliares

*Muito raras:* icterícia e hepatite;

*Rara:* aumento das transaminases hepáticas.

#### Efeitos do sistema nervoso

*Muito raras:* perda de memória.

**ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

#### **11. 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.

#### **12. ARMAZENAGEM**

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

### **IV) DIZERES LEGAIS**

ANVISA/MS - 1.1618.0200

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: IPR Pharmaceuticals, Inc. – Canovanas - Porto Rico

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

CRE002

Logo do SAC: 0800-014 55 78