

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E DOS REQUERENTES E TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titulares/requerentes das Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Viena Áustria	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelas, Bélgica	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlândia	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	AstraZeneca França Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex França	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titulares/requerentes das Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	GR-151 25 Maroussi Atenas Grécia				
Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England RU	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Países Baixos	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Bélgica	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titulares/requerentes das Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Países Baixos	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	AstraZeneca – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Suécia	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
RU	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England RU	Crestor	5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E  
FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO  
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO  
MEDICAMENTO APRESENTADOS  
PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE CRESTOR 5 mg (ver Anexo I)

A rosuvastatina (Crestor) 10 mg encontra-se actualmente autorizada na maioria dos EM como dose inicial e de manutenção com uma relação de risco/benefício aceitável. A informação actualizada proveniente de ensaios clínicos e de dados de pós-autorização de introdução no mercado não apresenta fundamentos que impliquem a alteração desta avaliação ou que levem a recomendar alterações específicas na informação de prescrição para este nível de dosagem.

A diferença na eficácia de redução de lípidos entre a rosuvastatina 5 mg e 10 mg é a que se prevê em relação a uma estatina, *i.e.*, uma duplicação da dose de 5 mg para 10 mg (quer de uma dose inicial quer através de um ajuste posológico) produz uma redução incremental do LDL-C média de 6%, a partir de uma média de 41% a 47%. A avaliação da pertinência desta redução incremental é complexa e deve ter em conta o corpo de evidências disponíveis resultantes de ensaios relativos a esta classe de agentes. Isto encontra-se reflectido nas directrizes de tratamento disponíveis das sociedades científicas. Os dados disponíveis não permitem concluir acerca de um nível limiar geral para além do qual a continuação da redução de LDL-C é fútil. A pertinência potencial da necessidade de uma redução >45% de LDL-C e o facto de isto poder ser tomado em consideração na escolha individualizada de uma dose inicial já foi reconhecida pelo CHMP em relação a outros medicamentos desta classe.

A experiência geral com a rosuvastatina 5 mg é mais limitada do que a que existe em relação à dose de 10 mg, mas a informação disponível a partir de ensaios clínicos e de dados de pós-autorização de introdução no mercado não sustenta a existência de um benefício de segurança relevante ao nível do grupo da dose de 5 mg em comparação com o da dose de 10 mg.

Não existem dados que sustentem uma relação das reacções adversas com uma dose mais elevada (miopatia, hepatotoxicidade) no caso da rosuvastatina, quando comparada com outras estatinas. Não se considera necessário requerer uma relação geralmente maior entre a dose inicial e a dose máxima de rosuvastatina (20 mg na população-alvo geral, 40 mg em doentes seleccionados) do que a requerida no caso de outras estatinas avaliadas pelo CHMP (simvastatina, pravastatina). Pelo contrário, a escolha da dose inicial deverá ter em consideração potenciais preocupações de segurança no doente individual, por exemplo entrando em conta com a sensibilidade a reacções adversas e considerações farmacocinéticas.

Conclui-se que a relação benefício/risco é favorável no que respeita a Crestor 5 ou Crestor 10 mg como doses iniciais alternativas. A escolha de uma dose inicial no doente individual deverá ter em consideração aspectos de eficácia e de segurança, tal como se encontram detalhados no RCM.

### FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Tendo em conta que:

- ⇒ a dose diária de Crestor 10 mg produz uma redução da LDL-C superior à da dose de 5 mg;
- ⇒ a partir de ensaios clínicos e de dados de pós-autorização de introdução no mercado, não parecem existir diferenças importantes entre a rosuvastatina 5 mg e 10 mg em termos de segurança e tolerabilidade,

conclui-se que a relação benefício/risco é favorável no que respeita a Crestor 5 ou Crestor 10 mg como doses iniciais alternativas. A escolha de uma dose inicial no doente individual deverá ter em consideração aspectos de eficácia e de segurança, tal como se encontram detalhados no RCM.

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Crestor 5 mg comprimidos revestidos por película.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina (sob a forma de rosuvastatina cálcica).

Excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos redondos, amarelos, com a gravação “ZD4522” e “5” numa das faces e plano na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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 (por ex. exercício físico, perda de peso) seja inadequada.

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

### **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 objectivo da terapêutica e a resposta do doente, de acordo com as normas orientadoras de consenso actuais.

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 HMG-CoA redutase. 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 reacções adversas (ver abaixo). Após 4 semanas, pode ser feito um ajustamento posológico para a dose seguinte, se necessário. Face ao aumento de notificações de reacções adversas com a dose de 40 mg comparativamente às doses mais baixas (ver Secção 4.8 Efeitos indesejáveis), 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 objectivos terapêuticos com 20 mg, aos quais será efectuada uma monitorização de rotina (ver Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Recomenda-se que o início de terapêutica com a dose de 40 mg seja efectuado sob supervisão de um especialista.

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

### **Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças. A experiência pediátrica é limitada a um reduzido número de crianças (com idade igual ou superior a 8 anos) com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Assim, de momento, Crestor não é recomendado para uso pediátrico.



### **Utilização no idoso**

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

### **Posologia em doentes com insuficiência renal**

Não é necessário ajustamento posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. A dose inicial recomendada é de 5 mg em doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina <60 ml/min). A dose de 40 mg está contra-indicada em doentes com insuficiência renal moderada. O uso de Crestor em doentes com insuficiência renal grave está contra-indicado em todas as doses (ver Secção 4.3 Contra-indicações e Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

### **Posologia em doentes com insuficiência hepática**

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 Propriedades farmacocinéticas). Nestes doentes deve ser considerada a avaliação da função renal (ver Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Não existe experiência em indivíduos com pontuações na classificação de Child-Pugh superior a 9. Crestor está contra-indicado em doentes com doença hepática activa (ver Secção 4.3 Contra-indicações).

### **Raça**

Tem sido observado aumento da exposição sistémica em indivíduos Japoneses e Chineses (ver Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas). A dose inicial recomendada é de 5 mg para doentes de ascendência Japonesa e Chinesa. A dose de 40 mg está contra-indicada em doentes Japoneses e Chineses (ver secções 4.3 Contra-indicações e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

### **Posologia em doentes com factores predisponentes para miopatia**

A dose inicial recomendada é de 5 mg em doentes com factores predisponentes para miopatia (ver Secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização). A dose de 40 mg está contra-indicada em alguns destes doentes (ver Secção 4.3 Contra-indicações).

## **4.3 Contra-indicações**

Crestor está contra-indicado:

- em doentes com hipersensibilidade à rosuvastatina ou a qualquer dos excipientes.
- em doentes com doença hepática activa 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 insuficiência 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 adoptam medidas contraceptivas apropriadas.

A dose de 40 mg está contra-indicada em doentes com factores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais factores incluem:

- insuficiência renal moderada (depuração da creatinina <60 ml/min)
- hipotireoidismo
- antecedentes pessoais ou familiares de perturbações musculares hereditárias
- antecedentes pessoais de toxicidade muscular com outro inibidor da HMG-CoA redutase ou fibrato
- alcoolismo

- situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos de rosuvastatina
- doentes Japoneses e Chineses
- uso concomitante de fibratos

(Ver secções 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Efeitos renais

Em doentes tratados com doses elevadas de Crestor, em particular 40 mg, foi observada proteinúria, detectada 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 Efeitos indesejáveis). Deve ser considerada a avaliação da função renal durante a monitorização de rotina de doentes tratados com uma dose de 40 mg.

##### Efeitos músculo-esqueléticos

Efeitos no músculo esquelético, ex. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise têm sido notificados em doentes tratados com Crestor em todas as doses, em particular com doses >20 mg.

##### *Doseamento da creatinina quinase*

*A creatinina quinase (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 efectuado um teste para 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*

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

- insuficiência renal
- hipotiroidismo
- antecedentes pessoais ou familiares de perturbações musculares hereditárias
- antecedentes pessoais de toxicidade muscular com outro inibidor da HMG-CoA redutase ou fibrato
- alcoolismo
- idade >70 anos
- situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos (ver Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas)
- 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, fraqueza 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 ≤5xLSN). Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK regressarem ao normal, deverá considerar-se a reintrodução de Crestor ou um inibidor alternativo da HMG-CoA redutase na dose mais baixa e com uma monitorização apertada. A monitorização de rotina dos níveis de CK em doentes assintomáticos não se justifica.

Os estudos clínicos não demonstraram evidência de aumento de efeitos sobre o músculo esquelético no reduzido número de doentes tratados com Crestor e terapêutica concomitante. Observou-se, no entanto, aumento da incidência de miosite e de miopatia em doentes tratados com outros inibidores da HMG-CoA redutase 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 HMG-CoA redutase. Por conseguinte, a associação de Crestor com gemfibrozil não é recomendada. O benefício de alterações adicionais nos níveis lipídicos, resultantes da combinação de Crestor com fibratos ou niacina, deverá ser cuidadosamente considerado em relação aos potenciais riscos de tais associações. A dose de 40 mg está contra-indicada no uso concomitante de fibratos. (Ver Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção e Secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

Crestor não deve ser usado em doentes com uma situação aguda grave, sugestiva de miopatia ou predisposição para o desenvolvimento de falência renal secundária a rabdomiólise (ex.: sepsis, hipotensão, grande cirurgia, trauma, disfunções metabólicas graves, endócrinas e electrolíticas; ou convulsões não controladas).

#### Efeitos hepáticos

Tal como com os outros inibidores da HMG-CoA redutase, Crestor deve ser usado 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 Crestor e 3 meses após o início do tratamento. Se o nível das transaminases séricas exceder 3 vezes o limite superior da normalidade, Crestor deve ser interrompido ou reduzir-se a dose.

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

#### Raça

Estudos de farmacocinética revelaram um aumento da exposição em indivíduos Japoneses e Chineses, comparativamente aos indivíduos Caucasianos (ver Secção 4.2 Posologia e modo de administração e Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

**Ciclosporina:** Durante a terapêutica concomitante com Crestor e ciclosporina, os valores da AUC de rosuvastatina foram em média 7 vezes mais elevados, relativamente aos observados em voluntários saudáveis (ver Secção 4.3 Contra-indicações).

A administração concomitante não provocou alteração da concentração plasmática da ciclosporina.

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

**Gemfibrozil e outros medicamentos hipolipemiantes:** O uso concomitante de Crestor e gemfibrozil resultou num aumento para o dobro da  $C_{máx}$  e AUC da rosuvastatina (ver Secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

Com base em dados de estudos de interacção específicos, não são de esperar interacções farmacocinéticas relevantes com fenofibrato, contudo podem ocorrer interacções farmacodinâmicas.

O gemfibrozil, fenofibrato, outros fibratos e niacina (ácido nicotínico) em doses hipolipemiantes (> ou igual a 1g/dia) aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase, provavelmente porque podem provocar miopatia quando administrados isoladamente. A dose de 40 mg está contra-indicada no uso concomitante de fibratos (ver Secção 4.3

Contra-indicações e 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Estes doentes devem também iniciar o tratamento com a dose de 5 mg.

**Antiácidos:** A administração simultânea de Crestor 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 Crestor. Não foi investigada a importância clínica desta interacção.

**Eritromicina:** O uso concomitante de Crestor e eritromicina resultou num decréscimo de 20% na AUC (0-t) e um decréscimo de 30% na  $C_{\text{máx}}$  de rosuvastatina. Esta interacção pode ser provocada pelo aumento da motilidade intestinal causada pela eritromicina.

**Contraceptivo oral/terapêutica hormonal de substituição (THS):** O uso concomitante de Crestor e um contraceptivo oral resultou num aumento da AUC de etinilestradiol e norgestrel de 26% e 34%, respectivamente. Deve ter-se em consideração este aumento dos níveis plasmáticos na escolha da dose do contraceptivo oral. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em indivíduos a tomar concomitantemente Crestor 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:** Com base em dados de estudos de interacção específicos, não são esperadas interacções clinicamente relevantes com digoxina.

**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. Não se verificaram interacções clinicamente importantes entre a rosuvastatina quer com o fluconazol (inibidor do CYP2C9 e CYP3A4) quer com o cetoconazole (inibidor do CYP2A6 e CYP3A4). A administração concomitante do itraconazol (inibidor do CYP3A4) e da rosuvastatina resultou num aumento de 28% na AUC da rosuvastatina. Este ligeiro aumento não é considerado clinicamente significativo. Por conseguinte, não são esperadas interacções com fármacos cujo metabolismo é mediado pelo citocromo P450.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

Crestor está contra-indicado na gravidez e aleitamento.

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 HMG-CoA redutase 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 Dados de segurança pré-clínica). 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. Contra-indicações).

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

Não foram efectuados estudos para determinar o efeito de Crestor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, com base nas suas propriedades farmacodinâmicas não é provável que Crestor afecte 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

Os efeitos adversos observados com Crestor são geralmente de carácter ligeiro e transitório. Em estudos clínicos controlados, menos de 4% dos doentes tratados com Crestor abandonou os estudos devido a eventos adversos.

A frequência de efeitos adversos é listada de acordo com o seguinte: Frequentes (> 1/100, < 1/10); Pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); Raros (>1/10.000, <1/1.000).

*Doenças do sistema imunitário*

*Raros:* reacções de hipersensibilidade, incluindo angioedema

*Doenças do sistema nervoso*

*Frequentes:* cefaleias, tonturas

*Doenças gastrointestinais*

*Frequentes:* obstipação, náusea, dor abdominal

*Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*

*Pouco frequentes:* prurido, rash e urticária

*Afecções músculo-esqueléticas e dos tecido conjuntivos*

*Frequentes:* mialgia

*Raros:* miopatia e rabdomiólise

*Perturbações gerais*

*Frequentes:* astenia

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

**Efeitos renais:** Em doentes tratados com Crestor foi observada proteinúria, detectada 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, e não está demonstrado que seja predictiva de doença renal aguda ou crónica.

**Efeitos no músculo esquelético:** Efeitos no músculo esquelético, ex. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise têm sido notificados em doentes tratados com Crestor 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. Advertências e precauções especiais de utilização).

**Efeitos hepáticos:** Tal como com os outros inibidores da HMG-CoA redutase, um aumento das transaminases, relacionado com a dose, foi observado num pequeno número de doentes tratados com rosuvastatina; a maioria destes casos foram ligeiros, assintomáticos e transitórios.

#### **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: Inibidores da HMG-CoA redutase

Código ATC: C10A A07

#### Mecanismo de acção

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

A rosuvastatina aumenta o número de receptores 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

Crestor reduz os níveis elevados de colesterol-LDL, colesterol total e trigliceridos e aumenta o nível de colesterol-HDL. Reduz ainda a ApoB, colesterol não-HDL, C-VLDL e TG-VLDL e aumenta a ApoA-I (ver Tabela 1). Crestor reduz também as razões de C-LDL/C-HDL, C total/C-HDL e colesterol não-HDL/C-HDL bem como a razão de ApoB/ApoA-I.

**Tabela 1 Dose-resposta em doentes com hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb) (alteração percentual média ajustada em relação aos valores basais)**

Dose	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C não-HDL	Apo B	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 clínica

Crestor 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, Crestor 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 Crestor 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 objectivos alvo em tratamento. Após a titulação para uma dose diária de 40 mg (12 semanas de tratamento), a C-LDL foi reduzida 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 Crestor 20-40 mg em 42 doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica. Na população global, foi obtida uma redução média da C-LDL de 22%.

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

Estudos de mortalidade e morbidade com Crestor não se encontram ainda terminados, pelo que a rosuvastatina ainda não demonstrou prevenir as complicações associadas a desordens lipídicas, tal como a doença coronária.

## 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.

**Metabolismo:** 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 activo que a rosuvastatina, enquanto que a lactona é considerada clinicamente inactiva. A rosuvastatina é responsável por mais de 90% da actividade inibidora da HMG-CoA redutase circulante.

**Excreção:** Aproximadamente 90% da dose de rosuvastatina é excretada sob a forma inalterada nas fezes (consistindo em substância activa absorvida e não absorvida) e o remanescente excretado na urina. Aproximadamente 5% é excretada sob a forma inalterada na urina. A semi-vida de eliminação plasmática é cerca de 19 horas. A semi-vida 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 HMG-CoA redutase, a captação hepática da rosuvastatina envolve o transportador de membrana OATP-C. Este transportador é importante na eliminação hepática da rosuvastatina.

**Linearidade:** A exposição sistémica 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.

**Raça:** Estudos farmacocinéticos revelaram um aumento de aproximadamente 2 vezes a AUC mediana em indivíduos Japoneses residentes no Japão e em indivíduos Chineses residentes em Singapura, comparativamente a indivíduos Caucásios ocidentais. A contribuição de factores ambientais e genéticos para as diferenças observadas ainda não foi determinada. Uma análise farmacocinética populacional não revelou diferenças clinicamente significativas na farmacocinética entre grupos Caucásios e Negros.

**Insuficiência renal:** Num estudo realizado em indivíduos com diferentes graus de insuficiência 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 insuficiência 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 renal:** Num estudo realizado em indivíduos com diferentes graus de insuficiência 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 insuficiência 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 insuficiência hepática 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 sistêmica 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.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam risco especial para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Num estudo pré- e pós-natal, realizado em ratos, a toxicidade reprodutiva foi evidente pelo tamanho reduzido da ninhada, o peso e a sobrevivência das crias. Estes efeitos foram observados com doses maternotóxicas de exposições sistémicas muito acima do nível de exposição terapêutica.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido

Lactose monohidratada  
Celulose microcristalina  
Fosfato de cálcio  
Crospovidona  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Lactose monohidratada  
Hipromelose  
Triacetato de glicerilo  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro, vermelho (E172)

### 6.2 Incompatibilidades



Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Blisters: Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem.

Frascos de HDPE: Não conservar acima de 30°C. Manter o recipiente bem fechado.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio laminado/folha de alumínio de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 comprimidos e frascos de HDPE de 30 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação <e eliminação>**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<Ver anexo I - A ser completado nacionalmente>

{Nome e endereço}

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

<A ser completado nacionalmente>

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

<A ser completado nacionalmente>

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**