

ROSUVASTATINA

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

A rosuvastatina 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

Tabela 1

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

Dose	N	LDL- C	C-Total	HDL-C	TG	Não-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	- 7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	- 45	- 33	13	- 35	- 44	-38	4
10	17	- 52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	- 55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	- 63	-46	10	-28	-60	-54	0

Tabela 2

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

Dose	N	TG	LDL- C	C-Total	HDL-C	Não-HDL-C	VLDL-C	VLDL-TG
Placebo	26	1	5	1	- 3	2	2	6
5	25	- 21	- 28	- 24	3	- 29	- 25	- 24
10	23	- 37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20	27	- 37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40	25	- 43	-43	-40	17	-51	-56	-48

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

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

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

No estudo METEOR, a eficácia da rosuvastatina 40 mg na progressão da 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 (Íntima 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 40mg foi bem tolerada e os dados foram consistentes ao perfil de segurança estabelecido para rosuvastatina.

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

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

INDICAÇÕES

A rosuvastatina deve ser usado como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada. Em pacientes com hipercolesterolemia

É indicado para:

redução LDL- colesterol, colesterol total, triglicérides elevados e aumentar o HDL- colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb).

Rosuvastatina também diminui ApoB, o 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.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

MODO DE USAR

Deve ser administrada 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.

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 deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes são controlados na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 - 4 semanas.

A rosuvastina pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimento.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose, 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.

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.

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.

Insuficiência renal: a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada.

Insuficiência hepática: a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada.

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: a rosuvastatina mostrou apresentar eficácia adicional quando usado em associação com fenofibrato e ácido nicotínico, também pode ser usada em associação 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. Para a faixa de dose de 10 a 40 mg, esta associação não é recomendada.

Genfibrozila: foi observado aumento de exposição sistêmica à rosuvastatina nos pacientes com administração concomitante. Pacientes em uso desta combinação devem iniciar o tratamento com 10 mg uma vez ao dia e não exceder a dose de 20 mg uma vez ao dia (ver item Interações Medicamentosas). A combinação com genfibrozila deve ser evitada.

ADVERTÊNCIAS

Fígado: como outros inibidores da HMG- CoA redutase, 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 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 rosuvastatina 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.

Rosuvastatina deve ser prescrita 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 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.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: baseado em testes farmacológicos não se espera que a rosuvastatina 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 durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Mulheres com potencial de engravidar devem usar métodos contraceptivos apropriados.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Ciclosporina: a co-administração de rosuvastatina 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 sadios que receberam a mesma dose.

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

Lopinavir/ritonavir: em um estudo de farmacocinética, a co-administração de rosuvastatina e uma combinação do produto de 2 inibidores da protease (400 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir) em voluntários sadios foi associada com o aumento de aproximadamente 2 vezes e 5 vezes da biodisponibilidade da rosuvastatina AUC(0-24), no estado de equilíbrio e da $C_{máx}$ respectivamente. Qualquer interação entre rosuvastatina e outros inibidores da protease não foram examinadas. Deve-se considerar os benefícios da diminuição dos lipídios com o uso da rosuvastatina em pacientes com HIV, tratados com lopinavir/ritonavir, quanto aos potenciais riscos do aumento da exposição à rosuvastatina quando o tratamento é iniciado e titulado.

Antiácidos: a administração simultânea de rosuvastatina com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio resultou em diminuição da concentração plasmática da rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efeito foi reduzido quando o antiácido foi administrado 2 horas após a rosuvastatina. A relevância clínica dessa 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 ou fenofibrato. Em estudos clínicos, rosuvastatina foi co-administrada com agentes anti-hipertensivos, antidiabéticos e terapia de reposição hormonal. Esses estudos não demonstraram evidência de interações adversas clinicamente significativas.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

Comum (1/100, < 1/10)

Cefaléia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náusea e dor abdominal.

Incomum (1/1000, <1/100)

Prurido, exantema e urticária.

Raro (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 **rosuvastatina** e outros inibidores da HMG- CoA redutase. A proteína detectada foi principalmente de origem tubular. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação do tratamento e ela não é um indicativo de doença renal aguda ou progressiva.

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

Nos pacientes tratados, 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.

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.

ARMAZENAGEM

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

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- DICIONÁRIO TERAPÊUTICO GUANABARA

- FABRICANTE