

ROXUTIN 5/10/20/40

Rosuvastatin Tablets BP

Comprimés de Rosuvastatine BP

Comprimidos de Rosuvastatina BP

Table of Contents

Table of Contents	1
<u>Prescription Information in English</u>	2
<u>Prescription Information in French</u>	12
<u>Prescription Information in Portuguese</u>	25

ROXUTIN 5/10/20/40

Rosuvastatin Tablets BP

Composition: Each film coated tablet contains:

Rosuvastatin Calcium Ph.Eur.

equivalent to Rosuvastatin 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg

Excipients	q.s.
------------	------

Approved colour used

Excipients with known effect: Lactose Monohydrate

Pharmacokinetic properties

Absorption: Maximum rosuvastatin plasma concentrations are achieved approximately 5 hours after oral administration. The absolute bioavailability is approximately 20%.

Distribution: Rosuvastatin is taken up extensively by the liver which is the primary site of cholesterol synthesis and LDL-C clearance. The volume of distribution of rosuvastatin is approximately 134 L. Approximately 90% of rosuvastatin is bound to plasma proteins, mainly to albumin.

Metabolism: Rosuvastatin undergoes limited metabolism (approximately 10%). The main metabolites identified are the N-desmethyl and lactone metabolites. The N-desmethyl metabolite is approximately 50% less active than rosuvastatin whereas the lactone form is considered clinically inactive. Rosuvastatin accounts for greater than 90% of the circulating HMG-CoA reductase inhibitor activity.

Excretion: Approximately 90% of the rosuvastatin dose is excreted unchanged in the faeces in urine. Approximately 5% is excreted unchanged in urine. The plasma elimination half-life is approximately 19 hours.

Linearity: Systemic exposure of rosuvastatin increases in proportion to dose. There are no changes in pharmacokinetic parameters following multiple daily doses.

Special populations:

Age and sex: There was no clinically relevant effect of age or sex on the pharmacokinetics of rosuvastatin in adults. The exposure in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia appears to be similar to or lower than that in adult patients with dyslipidaemia.

Race: Approximate 2-fold elevation in median AUC and Cmax in Asian subjects compared with Caucasians; Asian-Indians show an approximate 1.3-fold elevation in median AUC and Cmax. A population pharmacokinetic analysis revealed no clinically relevant differences in pharmacokinetics between Caucasian and Black groups.

Renal insufficiency: Mild to moderate renal disease had no influence on plasma concentration of rosuvastatin or the N-desmethyl metabolite. Subjects with severe impairment (CrCl <30 ml/min) had a 3-fold increase in plasma concentration and a 9-fold increase in the N-desmethyl metabolite concentration compared to healthy volunteers. Steady-state plasma concentrations of rosuvastatin in subjects undergoing haemodialysis were approximately 50% greater compared to healthy volunteers.

Genetic polymorphisms: In patients with SLCO1B1 (OATP1B1) and/or ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms there is a risk of increased rosuvastatin exposure. Individual polymorphisms of SLCO1B1 c.521CC and ABCG2 c.421AA are associated with a higher rosuvastatin exposure (AUC) compared to the SLCO1B1 c.521TT or ABCG2 c.421CC genotypes. For patients who are known to have these types of polymorphisms, a lower daily dose of Roxutin is recommended.

Paediatric population: Exposure of Rosuvastatin in paediatric patients appears comparable to or lower than that in adult patients. Rosuvastatin exposure was predictable with respect to dose and time over a 2-year period.

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: HMG-CoA reductase inhibitors

ATC code: C10A A07

Mechanism of action

Rosuvastatin is a selective and competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A to mevalonate, a precursor for cholesterol. The primary site of action of rosuvastatin is the liver, the target organ for cholesterol lowering.

Rosuvastatin increases the number of hepatic LDL receptors on the cell-surface, enhancing uptake and catabolism of LDL and it inhibits the hepatic synthesis of VLDL, thereby reducing the total number of VLDL and LDL particles.

Pharmacodynamic effects

Roxutin reduces elevated LDL-cholesterol, total cholesterol and triglycerides and increases HDL-cholesterol. It also lowers ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG and increases ApoA-I. Roxutin also lowers the LDL-C/HDL-C, total C/HDL-C and non-HDL-C/HDL-C and the ApoB/ApoA-I ratios.

Therapeutic indications

Treatment of hypercholesterolaemia

Adults, adolescents and children aged 6 years or older with primary hypercholesterolaemia (type IIa including heterozygous familial hypercholesterolaemia) or mixed dyslipidaemia (type IIb) as an adjunct to diet when response to diet and other non-pharmacological treatments (e.g. exercise, weight reduction) is inadequate.

Adults, adolescents and children aged 6 years or older with homozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to diet and other lipid lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are not appropriate.

Prevention of Cardiovascular Events

Prevention of major cardiovascular events in patients who are estimated to have a high risk for a first cardiovascular event, as an adjunct to correction of other risk factors.

Posology and method of administration

Before treatment initiation the patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet that should continue during treatment. The dose should be individualised according to the goal of therapy and patient response, using current consensus guidelines.

Roxutin may be given at any time of day, with or without food.

Treatment of hypercholesterolaemia

The recommended start dose is 5 or 10 mg orally once daily in both statin naïve or patients switched from another HMG CoA reductase inhibitor. The choice of start dose should take into account the individual patient's cholesterol level and future cardiovascular risk as well as the potential risk for adverse reactions. A dose adjustment to the next dose level can be made after 4 weeks, if necessary. In patients with severe hypercholesterolaemia at high cardiovascular risk who do not achieve their treatment goal on 20 mg, and in whom routine follow-up will be performed. Specialist supervision is recommended when the 40 mg dose is initiated.

Prevention of cardiovascular events

In the cardiovascular events risk reduction study, the dose used was 20 mg daily.

Paediatric population

Paediatric use should only be carried out by specialists.

Children and adolescents 6 to 17 years of age (Tanner Stage <II-V) Heterozygous familial hypercholesterolaemia

In children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia the usual start dose is 5 mg daily.

- In children 6 to 9 years & 10 to 17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolaemia, the usual dose range is 5-10 mg & 5-20 mg orally once daily respectively.

Titration should be conducted according to the individual response and tolerability in paediatric patients. Children and adolescents should be placed on standard cholesterol-lowering diet before rosuvastatin treatment initiation; this diet should be continued during rosuvastatin treatment.

Homozygous familial hypercholesterolaemia

In children 6 to 17 years of age with homozygous familial hypercholesterolaemia, the recommended maximum dose is 20 mg once daily. A starting dose of 5 to 10 mg once daily depending on age, weight and prior statin use is advised. Titration to the maximum dose of 20 mg once daily should be conducted according to the individual response and tolerability in paediatric patients. Children and adolescents should be placed on standard cholesterol-lowering diet before and during rosuvastatin treatment.

Children younger than 6 years

Roxutin is not recommended for use in children younger than 6 years.

Use in the elderly

A start dose of 5 mg is recommended in patients >70 years. No other dose adjustment is necessary in relation to age.

Dosage in patients with renal insufficiency

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment. The recommended start dose is 5 mg in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance <60 mL/min). The 40 mg dose is contraindicated in patients with moderate renal impairment. The use of Roxutin in patients with severe renal impairment is contraindicated for all doses.

Dosage in patients with hepatic impairment

There was no increase in systemic exposure to rosuvastatin in subjects with Child-Pugh scores of 7 or below. Roxutin is contraindicated in patients with active liver disease.

Race

The recommended start dose is 5 mg for patients of Asian ancestry. The 40 mg dose is contraindicated in these patients.

Genetic polymorphisms

Specific types of genetic polymorphisms are known that can lead to increased rosuvastatin exposure. For patients who are known to have such specific types of polymorphisms, a lower daily dose of Roxutin is recommended.

Contraindications

Roxutin is contraindicated:

- in patients with hypersensitivity to rosuvastatin or to any of the excipients.
- in patients with active liver disease including unexplained, persistent elevations of serum transaminases and any serum transaminase elevation exceeding 3 times the upper limit of normal (ULN).
- in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) and patients with myopathy.
- in patients receiving concomitant combination of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- in patients receiving concomitant ciclosporin.
- during pregnancy and lactation and in women of childbearing potential not using appropriate contraceptive measures.

The 40 mg dose is contraindicated in patients with pre-disposing factors for myopathy / rhabdomyolysis. Such factors include:

- moderate renal impairment (creatinine clearance < 60 mL/min)
- hypothyroidism
- personal or family history of hereditary muscular disorders
- previous history of muscular toxicity with another HMG-CoA reductase inhibitor or fibrate- alcohol abuse
- situations where an increase in plasma levels may occur
- Asian patients
- concomitant use of fibrates.

Special warnings and precautions for use

Renal Effects

Proteinuria, detected by dipstick testing and mostly tubular in origin, has been observed in patients treated with higher doses of Roxutin, in particular 40 mg, where it was transient or intermittent in most cases. Proteinuria has not been shown to be predictive of acute or progressive renal disease. The reporting rate for serious renal events in post-marketing use is higher at the 40 mg dose. An assessment of renal function should be considered during routine follow-up of patients treated with a dose of 40 mg.

Skeletal Muscle Effects

Effects on skeletal muscle e.g. myalgia, myopathy and, rarely, rhabdomyolysis have been reported in Roxutin -treated patients with all doses and in particular with doses > 20 mg. Very rare cases of rhabdomyolysis have been reported with the use of ezetimibe in combination with HMG-CoA reductase inhibitors. As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the reporting rate for rhabdomyolysis associated with Roxutin in post-marketing use is higher at the 40 mg dose.

Before Treatment

Roxutin, as with other HMG-CoA reductase inhibitors, should be prescribed with caution in patients with pre-disposing factors for myopathy/rhabdomyolysis. Such factors include:

- renal impairment
- hypothyroidism
- personal or family history of hereditary muscular disorders
- previous history of muscular toxicity with another HMG-CoA reductase inhibitor or fibrate
- alcohol abuse
- age >70 years
- situations where an increase in plasma levels may occur concomitant use of fibrates.

In such patients the risk of treatment should be considered in relation to possible benefit and clinical monitoring is recommended. If CK levels are significantly elevated at baseline (>5xULN) treatment should not be started.

Whilst on Treatment

Patients should be asked to report inexplicable muscle pain, weakness or cramps immediately, particularly if associated with malaise or fever. CK levels should be measured in these patients. Therapy should be discontinued if CK levels are markedly elevated (>5xULN) or if muscular symptoms are severe and cause daily discomfort (even if CK levels are ≤5xULN). If symptoms resolve and CK levels return to normal, then consideration should be given to re-introducing

Roxutin or an alternative HMG-CoA reductase inhibitor at the lowest dose with close monitoring.

In few cases, statins have been reported to induce de novo or aggravate pre-existing myasthenia gravis or ocular myasthenia. Roxutin should be discontinued in case of aggravation of symptoms.

The combination of Roxutin and gemfibrozil is not recommended. The benefit of further alterations in lipid levels by the combined use of Roxutin with fibrates or niacin should be carefully weighed against the potential risks of such combinations. The 40 mg dose is contraindicated with concomitant use of a fibrate.

Roxutin must not be co-administered with systemic formulations of fusidic acid or within 7 days of stopping fusidic acid treatment. In exceptional circumstances, where prolonged systemic fusidic acid is needed, e.g. for the treatment of severe infections, the need for co-administration of Roxutin and fusidic acid should only be considered on a case by case basis and under close medical supervision.

Roxutin should not be used in any patient with an acute, serious condition suggestive of myopathy or predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis.

Severe Cutaneous Adverse Reactions

Severe cutaneous adverse reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which could be life-threatening or fatal, have been reported with rosuvastatin. At the time of prescription, patients should be advised of the signs and symptoms of severe skin reactions and be closely monitored.

If the patient has developed a serious reaction such as SJS or DRESS with the use of Roxutin, treatment with Roxutin must not be restarted in this patient at any time.

Liver Effects

As with other HMG-CoA reductase inhibitors, Roxutin should be used with caution in patients who consume excessive quantities of alcohol and/or have a history of liver disease.

It is recommended that liver function tests be carried out prior to, and 3 months following, the initiation of treatment. Roxutin should be discontinued or the dose reduced if the level of serum transaminases is greater than 3 times the upper limit of normal.

In patients with secondary hypercholesterolaemia caused by hypothyroidism or nephrotic syndrome, the underlying disease should be treated prior to initiating therapy with Roxutin.

Protease Inhibitors

Increased systemic exposure to rosuvastatin has been observed in subjects receiving rosuvastatin concomitantly with various protease inhibitors in combination with ritonavir. Consideration should be given both to the benefit of lipid lowering by use of Roxutin in HIV patients receiving protease inhibitors and the potential for increased rosuvastatin plasma concentrations when initiating and up titrating Roxutin doses in patients treated with protease inhibitors. The concomitant use with certain protease inhibitors is not recommended unless the dose of Roxutin is adjusted.

Lactose Intolerance

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Interstitial Lung Disease

Exceptional cases of interstitial lung disease have been reported with some statins, especially with long-term therapy. Presenting features can include dyspnoea, non-productive cough and deterioration in general health (fatigue, weight loss and fever). If it is suspected a patient has developed interstitial lung disease, statin therapy should be discontinued.

Diabetes Mellitus

Some evidence suggests that statins as a class raise blood glucose and in some patients, at high risk of future diabetes, may produce a level of hyperglycaemia where formal diabetes care is appropriate. This risk, however, is outweighed by the reduction in vascular risk with statins and therefore should not be a reason for stopping statin treatment. Patients at risk

(fasting glucose 5.6 to 6.9 mmol/l, BMI >30 kg/m², raised triglycerides, hypertension) should be monitored both clinically and biochemically according to national guidelines.

Paediatric Population

The evaluation of linear growth (height), weight, BMI (body mass index), and secondary characteristics of sexual maturation by Tanner staging in paediatric patients 6 to 17 years of age taking rosuvastatin is limited to a two-year period.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of co-administered medicinal products on rosuvastatin

Transporter protein inhibitors: Rosuvastatin is a substrate for certain transporter proteins including the hepatic uptake transporter OATP1B1 and efflux transporter BCRP. Concomitant administration of Roxutin with medicinal products that are inhibitors of these transporter proteins may result in increased rosuvastatin plasma concentrations and an increased risk of myopathy.

Ciclosporin: Roxutin is contraindicated in patients receiving concomitant ciclosporin. Concomitant administration did not affect plasma concentrations of ciclosporin.

Protease inhibitors: The concomitant use of Roxutin and some protease inhibitor combinations may be considered after careful consideration of Roxutin dose adjustments based on the expected increase in rosuvastatin exposure.

Gemfibrozil and other lipid-lowering products: Concomitant use of Roxutin and gemfibrozil resulted in a 2-fold increase in rosuvastatin C_{max} and AUC.

Gemfibrozil, fenofibrate, other fibrates and lipid lowering doses (> or equal to 1 g/day) of niacin (nicotinic acid) increase the risk of myopathy when given concomitantly with HMG-CoA reductase inhibitors, probably because they can produce myopathy when given alone. The 40 mg dose is contraindicated with concomitant use of a fibrate. These patients should also start with the 5 mg dose.

Ezetimibe: Concomitant use of 10 mg Roxutin and 10 mg ezetimibe resulted in a 1.2-fold increase in AUC of rosuvastatin in hypercholesterolaemic subjects. A pharmacodynamic interaction, in terms of adverse effects, between Roxutin and ezetimibe cannot be ruled out.

Antacid: The simultaneous dosing of Roxutin with an antacid suspension containing aluminium and magnesium hydroxide resulted in a decrease in rosuvastatin plasma concentration of approximately 50%. This effect was mitigated when the antacid was dosed 2 hours after Roxutin. The clinical relevance of this interaction has not been studied.

Erythromycin: Concomitant use of Roxutin and erythromycin resulted in a 20% decrease in AUC and a 30% decrease in C_{max} of rosuvastatin. This interaction may be caused by the increase in gut motility caused by erythromycin.

Ticagrelor: Ticagrelor might affect renal excretion of rosuvastatin accumulation. In some cases, concomitant use of ticagrelor and rosuvastatin led to renal function decrease, increased CPK level and rhabdomyolysis.

Interactions requiring rosuvastatin dose adjustments: When it is necessary to co-administer Roxutin with other medicinal products known to increase exposure to rosuvastatin, doses of Roxutin should be adjusted. Start with a 5 mg once daily dose of Roxutin if the expected increase in exposure (AUC) is approximately 2-fold or higher. The maximum daily dose of Roxutin should be adjusted so that the expected rosuvastatin exposure would not

likely exceed that of a 40 mg daily dose of Roxutin taken without interacting medicinal products, for example a 20 mg dose of Roxutin with gemfibrozil (1.9-fold increase).

If medicinal product is observed to increase rosuvastatin AUC less than 2-fold, the starting dose need not be decreased but caution should be taken if increasing the Roxutin dose above 20mg.

The following medical product/combinations did not have a clinically significant effect on the AUC ratio of rosuvastatin at coadministration:

Aleglitazar 0.3 mg 7 days dosing; Fenofibrate 67 mg 7 days TID dosing; Fluconazole 200mg 11 days OD dosing; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 days BID dosing; Ketoconazole 200 mg 7 days BID dosing; Rifampin 450 mg 7 days OD dosing; Silymarin 140 mg 5 days TID dosing.

Effect of rosuvastatin on co-administered medicinal products

Vitamin K antagonists: As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the initiation of treatment or dosage up-titration of Roxutin in patients treated concomitantly with vitamin K antagonists (e.g. warfarin or another coumarin anticoagulant) may result in an increase in International Normalised Ratio (INR). Discontinuation or down-titration of Roxutin may result in a decrease in INR. In such situations, appropriate monitoring of INR is desirable.

Oral contraceptive/hormone replacement therapy (HRT): Concomitant use of Roxutin and an oral contraceptive resulted in an increase in ethinyl estradiol and norgestrel AUC of 26% and 34%, respectively. These increased plasma levels should be considered when selecting oral contraceptive doses.

Other medicinal products:

Digoxin: Based on data from specific interaction studies no clinically relevant interaction with digoxin is expected.

Fusidic Acid: The risk of myopathy, including rhabdomyolysis may be increased by the concomitant administration of systemic fusidic acid with statins. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving this combination.

If treatment with systemic fusidic acid is necessary, Roxutin treatment should be discontinued throughout the duration of the fusidic acid treatment.

Paediatric population: The extent of interactions in the paediatric population is not known.

Fertility, pregnancy and lactation

Roxutin is contraindicated in pregnancy and lactation.

Women of child bearing potential should use appropriate contraceptive measures.

Since cholesterol and other products of cholesterol biosynthesis are essential for the development of the foetus, the potential risk from inhibition of HMG-CoA reductase outweighs the advantage of treatment during pregnancy. If a patient becomes pregnant during use of this product, treatment should be discontinued immediately.

Rosuvastatin is excreted in the milk of rats. There are no data with respect to excretion in milk in humans.

Undesirable effects

Based on data from clinical studies and extensive post-marketing experience, the following table presents the adverse reaction profile for rosuvastatin. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class (SOC).

The frequencies of adverse reactions are ranked according to the following convention: Common ($\geq 1/100$ to $<1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1000$); Very rare ($<1/10,000$); Not known (cannot be estimated from the available data).

Adverse reactions based on data from clinical studies and post-marketing experience

Blood and lymphatic system disorders

Rare: Thrombocytopenia

Immune sysdisorders

Rare: Hypersensitivity reactions including angioedema

Endocrine disorders

Common: Diabetes mellitus

Psychiatric disorders

Not Known: Depression

Nervous system disorders

Very Rare: Polyneuropathy Memory loss

Not Known : Peripheral neuropathy Sleep disturbances (including insomnia and nightmares)

Myasthenia gravis

Eye disorders

Not Known : Ocular myasthenia

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Not Known : Cough, Dyspnoea

Gastro-intestinal disorders

Common: Constipation, Nausea, Abdominal pain

Rare: Pancreatitis

Not Known : Diarrhoea

Hepatobiliary disorders

Rare: Increased hepatic transaminases

Very Rare: Jaundice Hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Pruritus, Rash, Urticaria

Not Known : Stevens-Johnson syndrome, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Musculo-skeletal and connective tissue disorders

Common: Myalgia

Rare : Myopathy (including myositis) Rhabdomyolysis Lupus-like syndrome Muscle rupture

Very Rare: Arthralgia

Not known : Tendon disorders, sometimes complicated by rupture Immune-mediated necrotising myopathy

Renal and urinary disorders

Very Rare: Haematuria

Reproductive system and breast disorders

Very Rare: Gynaecomastia

General disorders And administration site conditions

Common: Asthenia

Not Known: Oedema

Paediatric population: Creatine kinase elevations >10xULN and muscle symptoms following exercise or increased physical activity were observed more frequently in a 52-week clinical trial of children and adolescents compared to adults. In other respects, the safety profile of rosuvastatin was similar in children and adolescents compared to adults.

Overdose

There is no specific treatment in the event of overdose. In the event of overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required. Liver function and CK levels should be monitored. Haemodialysis is unlikely to be of benefit.

Storage:

Do not store above 25°C. Protect from light and moisture.

Keep out of reach of children.

Prescription only medicine.

Date of Review/Publication: 02/2026.

If you have any questions/query about this product or would like to report an adverse reaction, contact us by phone / email / Grievance Submission Form : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com / <https://grievance.blissgvs.com>

ROXUTIN 5/10/20/40

Comprimés de Rosuvastatine BP

Composition: Chaque comprimé pelliculé contient :

Rosuvastatine Calcium Ph.Eur.

équivalent à la Rosuvastatine 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg

Excipients q.s.p.

Couleur approuvée utilisée

Excipients à effet notoire: Lactose monohydraté

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes environ 5 heures après l'administration orale. La biodisponibilité absolue est d'environ 20%.

Distribution : La rosuvastatine est largement absorbée par le foie, qui est le principal site de synthèse du cholestérol et de clairance du C-LDL. Le volume de distribution de rosuvastatine est d'environ 134 L. Environ 90% de la rosuvastatine sont liées aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Métabolisme : La rosuvastatine subit un métabolisme limité (environ 10%). Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites appelés N-desméthyle et lactone. Le métabolite N-desméthyle est environ 50% moins active que la rosuvastatine, tandis que la forme lactone est considérée comme cliniquement inactive. La rosuvastatine représente plus de 90% de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase en circulation.

Excrétion : Environ 90% de la dose de rosuvastatine sont excrétées sous forme inchangée dans les fèces dans l'urine. Environ 5% sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures.

Linéarité : L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose. Il n'y a eu aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques après l'administration de plusieurs doses quotidiennes.

Populations particulières :

Age et sexe : Il n'y a eu aucun effet cliniquement pertinent par rapport à l'âge ou le sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition chez les enfants et les adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote semble être similaire ou inférieure à celle observée chez les patients adultes présentant une dyslipidémie.

Race : Augmentation d'environ 2 fois de l'ASC et de la Cmax médianes chez les sujets asiatiques par rapport aux sujets caucasiens ; les Indiens d'Asie montrent une augmentation d'environ 1,3 fois de l'ASC et de la Cmax médianes.

Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement significativement dans la pharmacocinétique entre le groupe caucasien et le groupe de race noire.

Insuffisance rénale : l'insuffisance rénale légère à modérée n'a eu aucune influence sur la concentration plasmatique de rosuvastatine ou du métabolite N-desméthyle. Les sujets présentant une insuffisance sévère (ClCr <30 ml/min) présentaient une augmentation de la concentration plasmatique de 3 fois et une augmentation de la concentration du métabolite N-desméthyl de 9 fois par rapport aux volontaires en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de rosuvastatine à l'état d'équilibre chez les sujets sous hémodialyse étaient environ 50% fois élevées que chez les volontaires en bonne santé.

Polymorphismes génétiques : Chez les patients présentant les polymorphismes génétiques SLCO1B1 (OATP1B1) et / ou ABCG2 (BCRP), il existe un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels de SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition plus élevée à la rosuvastatine (ASC) que les génotypes SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC pour les patients qui sont connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Roxutin est recommandée.

Population pédiatrique : Exposition à la rosuvastatine chez des patients pédiatriques semblent comparable ou inférieure à celle chez les patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible quant à la dose et la durée sur une période de 2 ans.

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Code ATC : C10A A07

Mécanisme d'action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme limitant les taux qui convertit la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol. Le site primaire d'action de la rosuvastatine est le foie, l'organe cible pour abaisser le taux de cholestérol.

La rosuvastatine augmente le nombre de récepteurs hépatiques LDL à la surface des cellules, ce qui améliore l'absorption et le catabolisme des LDL et elle inhibe la synthèse hépatique des VLDL, réduisant ainsi le nombre total de particules VLDL et LDL.

Effets pharmacodynamiques

Roxutin diminue le taux élevé de cholestérol LDL, de cholestérol total et de triglycérides et augmente le taux de cholestérol HDL. Il abaisse également le taux d'ApoB, C-non-HDL, C-VLDL, TG-VLDL et augmente le taux d'ApoA-I. Roxutin abaisse également le taux de C-LDL/C-HDL, le taux de C total/C-HDL, le taux de cholestérol non-HDL/C-HDCL et les rapports ApoB/ApoA-I.

Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypercholestérolémie

Les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans et plus présentant une hypercholestérolémie primaire (type IIa, y compris hypercholestérolémie familiale hétérozygote) ou une dyslipidémie mixte (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et à d'autres traitements non pharmacologiques (p.ex. exercice, perte de poids) est inadéquate.

Les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans et plus présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (p.ex. aphérèse des LDL) ou si ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires

La prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients qui sont estimés présenter un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'une correction d'autres facteurs de risque.

Posologie et mode d'administration

Avant le début du traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi au cours du traitement. La dose doit être individualisée selon l'objectif du traitement et la réponse du patient, à l'aide des lignes directrices consensuelles en vigueur.

Roxutin peut être administré à n'importe quelle heure de la journée, avec ou sans nourriture.

Traitement de l'hypercholestérolémie

La dose de départ recommandée est de 5 ou 10 mg par voie orale une fois par jour chez les patients n'ayant jamais reçu de statine ou chez les patients passant d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

Le choix de la dose de départ doit tenir compte du taux de cholestérol du patient et du risque cardiovasculaire futur ainsi que du risque potentiel d'effets indésirables. Un ajustement posologique à la dose suivante peut être fait après 4 semaines, si nécessaire. Chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque cardiovasculaire élevé qui n'atteignent pas l'objectif de leur traitement avec 20 mg, et chez qui un suivi de routine sera effectué. Une surveillance spécialisée est recommandée lorsque la dose de 40 mg est administrée.

Prévention des événements cardiovasculaires

Dans l'étude de réduction du risque d'événements cardiovasculaires, la dose utilisée était de 20 mg par jour.

Population pédiatrique

L'utilisation chez des patients pédiatriques ne doit être faite que par des spécialistes.

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (Stade de Tanner < II à V) Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les enfants et les adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose de départ habituelle est de 5 mg par jour.

- Chez les enfants de 6 à 9 et de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la gamme posologique habituelle est de 5 à 10 mg par voie orale une fois par jour respectivement.

L'ajustement doit être effectué en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance chez les patients pédiatriques. Les enfants et les adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'instauration du traitement par rosuvastatine ; ce régime doit être poursuivi au cours du traitement par rosuvastatine.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez les enfants de 6 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. Une dose de départ de 5 à 10 mg une fois par jour en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation préalable de statines est recommandée. Le titrage jusqu'à la dose maximale de 20 mg une fois par jour doit être effectué en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance chez les patients pédiatriques. Les enfants et les adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant au cours du traitement par rosuvastatine.

Enfants de moins de 6 ans

Roxutin n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants de moins de 6 ans.

Utilisation chez les personnes âgées

Une dose de départ de 5 mg est recommandée chez les patients >70 ans. Aucun autre ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose de départ recommandée est de 5 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'utilisation de Roxutin chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée pour toutes les doses.

Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Il n'y a eu aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine chez les sujets présentant des scores de Child-Pugh de 7 ou moins. Roxutin est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie du foie active.

Race

La dose de départ recommandée est de 5 mg pour les patients d'origine asiatique. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients.

Polymorphismes génétiques

Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour pouvoir entraîner une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Pour les patients qui sont connus pour avoir des types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Roxutin est recommandée.

Contre-indications

Roxutin est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients.
- chez les patients présentant une maladie du foie active, y compris une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et les patients souffrant de myopathie.
- Chez les patients recevant une combinaison concomitante de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir - chez les patients recevant de la ciclosporine en concomitance.
- Pendant la grossesse et la lactation et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées.

La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie / rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou fibrate - Abus d'alcool
- situations dans lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire
- patients asiatiques
- utilisation concomitante de fibrates.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée au moyen de bandelettes réactives et essentiellement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités avec des doses plus élevées de Roxutin, en particulier avec la dose de 40 mg, où elle était transitoire ou intermittente dans la plupart des

cas. La protéinurie ne prédisait pas une maladie rénale aiguë ou progressive. Le nombre de rapports d'événements rénaux graves au cours de l'utilisation post-commercialisation est plus élevé avec la dose de 40 mg. Une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée pendant le suivi de routine des patients traités avec une dose de 40 mg.

Effets sur les muscles squelettiques

Des effets sur le muscle squelettique, p.ex. une myalgie, une myopathie et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse ont été rapportés chez les patients traités avec Roxutin à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. De très rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés avec l'utilisation d'ézétimide en combinaison avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le nombre de rapports de rhabdomyolyse associée à Roxutin lors de l'utilisation post-commercialisation est plus élevé avec la dose de 40 mg.

Avant le traitement

Roxutin, comme d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie / rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- insuffisance rénale
- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou fibrate
- Abus d'alcool
- > 70 ans
- situations dans lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire lors de l'utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le risque du traitement doit être considéré en fonction des avantages possibles et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LSN) le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement

Il faut demander aux patients de rapporter immédiatement toute douleur, faiblesse ou crampe musculaire inexplicable, en particulier si elle est associée à un malaise ou à une fièvre. Il faut mesurer les taux de CK chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux de CK sont considérablement élevés (> 5 x LSN) ou si les symptômes musculaires sont graves et provoquent une gêne quotidienne (même si les taux de CK sont $\leq$ 5 x LSN).

Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK reviennent à la normale, il convient d'envisager la réintroduction de Roxutin ou d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase à la dose la plus faible, tout en exerçant une surveillance étroite.

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient la myasthénie grave ou la myasthénie oculaire préexistante. Roxutin doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes.

La combinaison de Roxutin et de gemfibrozil n'est pas recommandée. Les avantages d'autres altérations dans les taux de lipides en raison de l'utilisation combinée de Roxutin et de fibrates ou de niacine doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentielles de telles combinaisons. La dose de 40 mg est contre-indiquée avec l'utilisation concomitante d'un fibrate.

Roxutin ne doit pas être co-administrée avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque l'utilisation prolongée d'un acide fusidique systémique est nécessaire, p.ex. pour le traitement des infections graves, le besoin d'une co-administration de Roxutin et d'acide fusidique ne doit être envisagé qu'en fonction des cas et sous surveillance médicale étroite.

Roxutin ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une condition grave et aiguë évoquant une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse

Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), potentiellement mortelles ou fatales, ont été rapportées avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées graves et être étroitement suivis.

Si le patient a développé une réaction grave telle que le syndrome de Stevens-Johnson ou DRESS lors de l'utilisation de Roxutin, le traitement par Roxutin ne doit à aucun moment être repris par ce patient.

Effets sur le foie

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, Roxutin doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et / ou ont des antécédents de maladie du foie.

Il est recommandé d'effectuer des tests de la fonction hépatique avant et 3 mois après l'initiation du traitement. Roxutin doit être interrompu ou la dose réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale.

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie secondaire causée par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant l'initiation du traitement par Roxutin.

Inhibiteurs de la protéase

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez des sujets recevant la rosuvastatine en concomitance avec divers inhibiteurs de la protéase en combinaison avec le ritonavir. Il faut envisager les avantages de l'abaissement des lipides avec l'utilisation de Roxutin chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de la

protéase et le potentiel d'une augmentation des concentrations plasmatiques de Roxutin lors de l'initiation et de l'augmentation des doses de Roxutin chez les patients traités avec des inhibiteurs de la protéase. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de la protéase n'est pas recommandée sauf si la dose de Roxutin est ajustée.

Intolérance au lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un problème de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier avec un traitement à long terme. Les symptômes peuvent inclure : dyspnée, toux non productive et détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). S'il est soupçonné qu'un patient a développé une pneumopathie interstitielle, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète sucré

Certaines preuves suggèrent que les statines, en tant que classe, augmentent le taux de sucre et que, chez certains patients présentant un risque de développer un diabète, elles peuvent entraîner un niveau d'hyperglycémie où des soins diabétiques formels sont appropriés. Cependant, ce risque l'emporte sur la réduction du risque vasculaire avec les statines et, par conséquent, ne devrait pas être une raison pour arrêter le traitement par statine. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², élévation des triglycérides, hypertension) doivent être surveillés sur le plan clinique et biochimique conformément aux lignes directrices nationales.

Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance linéaire (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et des caractéristiques secondaires de la maturation sexuelle selon les stades de Tanner chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans prenant de la rosuvastatine est limitée à une période de deux ans.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effet des médicaments co-administrés sur la rosuvastatine

Inhibiteurs de protéines de transport : La rosuvastatine est un substrat de certaines protéines de transport, y compris le transporteur d'absorption hépatique OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Roxutin et de médicaments qui sont des inhibiteurs de ces protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie.

Ciclosporine : Roxutin est contre-indiqué chez les patients recevant de la ciclosporine en concomitance. L'administration concomitante n'a pas affectée les concentrations plasmatiques de ciclosporine.

Inhibiteurs de la protéase : L'utilisation concomitante de Roxutin et de certaines combinaisons d'inhibiteurs de la protéase peut être envisagée après un examen attentif des

ajustements de la dose de Roxutin sur la base de l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine.

Gemfibrozil et autres produits hypolipidémiants : L'utilisation concomitante de Roxutin et de gemfibrozil a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine de 2 fois.

Le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et les doses hypolipidémiants (> ou égale à 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent produire une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'utilisation concomitante d'un fibrate. Le traitement de ces patients doit également être initié à la dose de 5 mg.

Ézétimibe : L'utilisation concomitante de 10 mg de Roxutin

et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de

l'ASC de la rosuvastatine de 2 fois chez les sujets hypercholestérolémiques. Une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre Roxutin et l'ézétimibe ne peut être exclue.

Antiacide : L'administration simultanée de Roxutin et d'une suspension antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a entraîné une diminution de la concentration plasmatique de la rosuvastatine d'environ 50%. Cette effet a été réduit lorsque l'antiacide a été administré 2 heures après Roxutin. La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Érythromycine : L'utilisation concomitante de Roxutin et d'érythromycine a entraîné une diminution de l'ASC de la rosuvastatine 20% et une diminution de la C_{max} de Roxutin de 30%. Cette interaction peut être causée par l'augmentation de la motilité intestinale provoquée par l'érythromycine.

Ticagrélor : Le ticagrélor pourrait affecter l'excrétion rénale de la rosuvastatine, dans certains cas, l'utilisation concomitante de ticagrélor et de rosuvastatine a entraîné une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse.

Interactions nécessitant des ajustements de la dose de rosuvastatine : Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer Roxutin avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, les doses de Roxutin doivent être ajustées. Il faut commencer avec une dose de 5 mg de Roxutin une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois ou plus. La dose quotidienne maximale de Roxutin doit être ajustée de manière à ce que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne dépasse probablement pas celle d'une dose quotidienne de 40 mg de Roxutin prise sans médicaments interagissants, par exemple une dose de 20 mg de Roxutin avec du gemfibrozil (augmentation de 1,9 fois).

Si l'on observe que le médicament augmente l'ASC de la rosuvastatine de moins de 2 fois, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose initiale. Cependant, il faut faire preuve de prudence si la dose de Roxutin est augmentée à plus de 20 mg.

Les médicaments et les combinaisons suivantes n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur le rapport de l'ASC de la rosuvastatine lors de la co-administration :

Aléglitazar 0,3 mg, administration pendant 7 jours ; Fénofibrate 67 mg, administration TID pendant 7 jours ; Fluconazole 200 mg, administration OD pendant 11 jours ; Fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg, administration BID pendant 8 jours ; Kétoconazole 200 mg, administration BID pendant 7 jours ; Rifampine 450 mg, administration OD pendant 7 jours ; Silymarin 140 mg, administration TID pendant 5 jours.

Effet de la rosuvastatine sur les médicaments co-administrés

Antagonistes de la vitamine K : Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'instauration du traitement ou l'augmentation posologique de Roxutin chez les patients traités en concomitance avec des antagonistes de la vitamine K (p.ex. warfarine ou un autre anticoagulant coumarin) peut entraîner une augmentation du rapport international normalisé (RIN). L'arrêt ou la diminution de la dose de Roxutin peut entraîner une diminution du RIN. Dans de telles situations, une surveillance appropriée du RIN est souhaitable.

Contraceptif oral / thérapie de substitution hormonale (TSH) : L'utilisation concomitante de Roxutin et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel de 26% et 34%, respectivement. Ces augmentations des concentrations plasmatiques doivent être prises en compte lors de la sélection des doses du contraceptif oral.

Autres médicaments :

Digoxine : Sur la base des données provenant des études d'interaction spécifique, aucune interaction cliniquement pertinente avec la digoxine n'est attendue.

Acide fusidique : Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Il y a eu des rapports de rhabdomyolyse (y compris des cas fatals) chez des patients recevant cette combinaison.

Si un traitement par acide fusidique systémique est requis, le traitement par Roxutin doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique.

Population pédiatrique : L'étendu de ces interactions dans la population pédiatrique n'est pas connu.

Fertilité, grossesse et allaitement

Roxutin est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives appropriées.

Comme le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont importants pour le développement du fœtus, le risque potentiel provenant de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase l'emporte sur les avantages du traitement pendant la grossesse. Si une patiente devient enceinte pendant l'utilisation de ce produit, le traitement doit être immédiatement interrompu.

La rosuvastatine est excrétée dans le lait des rates. Il n'existe aucune donnée en ce qui concerne l'excrétion dans le lait des humains.

Effets indésirables

Sur la base des données provenant des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation considérable, le tableau suivant présente le profil des effets indésirables de la rosuvastatine. Les effets indésirables indiqués ci-dessous sont classés en fonction de la fréquence et de la classe de système organique.

Les fréquences des effets indésirables sont classées en fonction de la convention suivante : Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Effets indésirables basés sur les données provenant des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Rare : Thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire

Rare : Réactions d'hypersensibilité y compris œdème de Quincke

Troubles endocriniens

Fréquent : Diabète sucré

Troubles psychiatriques

Fréquence indéterminée : Dépression

Troubles du système nerveux

Très rare : Polyneuropathie Perte de mémoire

Fréquence indéterminée : Neuropathie périphérique Troubles du sommeil (y compris insomnie et cauchemars) Myasthénie grave

Troubles oculaires

Fréquence indéterminée : Myasthénie oculaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquence indéterminée : Toux, Dyspnée

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : Constipation, Nausée, Douleur abdominale

Rare : Pancréatite

Fréquence indéterminée : Diarrhée

Troubles hépatobiliaires

Rare : Augmentation des transaminases hépatiques

Très rare : Jaunisse, Hépatite

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : Prurit, Éruption cutanée, Urticaire

Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson, Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent : Myalgie

Rare : Myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse Syndrome lupoïde Rupture musculaire

Très rare : Arthralgie

Fréquence indéterminée : Troubles du tendon, parfois compliqués par une rupture Myopathie nécrosante à médiation immunitaire

Troubles rénaux et urinaires

Très rare : Hématurie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Très rare : Gynécomastie

Troubles généraux et conditions au site d'administration

Fréquent : Asthénie

Fréquence indéterminée : Œdème

Population pédiatrique : Des élévations de la créatinine kinase $> 10 \times$ LSN et des symptômes musculaires après un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines portant sur des enfants et des adolescents que celui portant sur des adultes. À d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par rapport à chez les adultes.

Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, le patient doit être traité de manière symptomatique et des mesures de soutien doivent être instaurées, au besoin. La fonction hépatique et les taux de CK doivent être surveillés. Il est peu probable que l'hémodialyse ne soit bénéfique.

Conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

Médicament délivré sur ordonnance seulement.

Date de publication / révision: 02/2026.

Pour toute question concernant ce produit ou pour signaler un effet indésirable, veuillez nous contacter par téléphone / e-mail ou via le formulaire de réclamation : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com / <https://grievance.blissgvs.com>

ROXUTIN 5/10/20/40

Comprimidos de Rosuvastatina BP

Composição: Cada comprimido revestido por película contém:

Rosuvastatina Cálcio Ph.Eur.

equivalente a Rosuvastatina 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg

Excipientes	q.s.
-------------	------

Cor aprovada usada

Excipientes com efeito conhecido: Monohidrato de lactose

Propriedades farmacocinéticas

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

Distribuição: A rosuvastatina é amplamente absorvida pelo fígado, que é o principal local de síntese do colesterol e de depuração do LDL-C. O volume de distribuição da rosuvastatina é de aproximadamente 134 l. Aproximadamente 90% da rosuvastatina está ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

Metabolismo: A rosuvastatina sofre metabolismo limitado (aproximadamente 10%). Os principais metabólitos identificados são os metabólitos N-desmetil e lactona. O metabólito N-desmetil é aproximadamente 50% menos ativo que a rosuvastatina, enquanto a forma lactona é considerada clinicamente inativa. A rosuvastatina é responsável por mais de 90% da atividade inibidora da HMG-CoA redutase circulante.

Excreção: Aproximadamente 90% da dose de rosuvastatina é excretada inalterada nas fezes na urina. Aproximadamente 5% é excretado na urina sob a forma de fármaco inalterado. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 19 horas.

Linearidade: A exposição sistêmica da rosuvastatina aumenta proporcionalmente à dose. Não ocorrem alterações nos parâmetros farmacocinéticos após múltiplas doses diárias.

Populações especiais:

Idade e sexo: Não ocorreu efeito clinicamente relevante da idade ou sexo na farmacocinética da rosuvastatina em adultos. A exposição em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica parece ser semelhante ou menor do que em pacientes adultos com dislipidemia.

Raça: Elevação aproximada de 2 vezes na mediana da AUC e C_{máx}. em indivíduos asiáticos em comparação aos caucasianos; os indianos-asiáticos mostram uma elevação aproximada de 1,3 vezes na mediana da AUC e C_{máx}. Uma análise farmacocinética populacional não revelou diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética entre os grupos caucasianos e negros.

Insuficiência renal: A doença renal leve a moderada não teve influência na concentração plasmática de rosuvastatina ou do metabólito N-desmetil. Os indivíduos com disfunção grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) tiveram um aumento de 3 vezes na concentração plasmática e um aumento de 9 vezes na concentração do metabólito N-desmetil em comparação aos voluntários saudáveis. As concentrações plasmáticas de rosuvastatina no estado estacionário em indivíduos submetidos à hemodiálise foram aproximadamente 50% superiores em comparação aos voluntários saudáveis.

Polimorfismos genéticos: Em pacientes com polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP), existe o risco de aumento da exposição à rosuvastatina. Os polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados a uma maior exposição à rosuvastatina (AUC) em comparação aos genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Para os pacientes que apresentam esses tipos de polimorfismos, é recomendada uma dose diária de Roxutin menor.

População pediátrica: Exposição de Rosuvastatina em pacientes pediátricos parece comparável ou menor do que em pacientes adultos. A exposição à rosuvastatina foi previsível em relação à dose e ao tempo ao longo de um período de 2 anos.

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da HMG-CoA redutase

Código ATC: C10A A07

Mecanismo de ação

A rosuvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitante da taxa responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A em mevalonato, um precursor do colesterol. O principal local de ação da rosuvastatina é no fígado, o órgão alvo para a redução do colesterol.

A rosuvastatina aumenta o número de receptores hepáticos de LDL 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.

Efeitos farmacodinâmicos

Roxutin reduz o aumento de colesterol LDL, de colesterol total e de triglicerídeos e aumenta o colesterol HDL. Também reduz a ApoB, C-não-HDL, C-VLDL, TG-VLDL e aumenta a ApoA-I. Roxutin também reduz as proporções de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL e C-não-HDL/C-HDL e ApoB/ApoA-I.

Indicações terapêuticas

Tratamento da hipercolesterolemia

Adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior 6 anos com hipercolesterolemia primária (tipo IIa, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica)

ou dislipidemia mista (tipo IIb) como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (p.e., exercício físico, redução de peso) for inadequada.

Adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante à dieta e outros tratamentos de redução de lipídios (p.e., aférese de LDL) ou se tais tratamentos não forem apropriados.

Prevenção de Eventos Cardiovasculares

Prevenção de eventos cardiovasculares graves em pacientes com alto risco estimado de um primeiro evento cardiovascular, como complemento à correção de outros fatores de risco.

Posologia e modo de administração

Antes de iniciar o tratamento, o paciente deve ser colocado em uma dieta padrão para redução do colesterol, a qual deve continuar durante o tratamento. A dose deve ser individualizada de acordo com o objetivo do tratamento e a resposta do paciente, usando o consenso das diretrizes atuais.

Roxutin 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 ao dia, tanto em pacientes sem tratamento prévio com estatinas como em pacientes que mudaram de outro tratamento.

Inibidores da HMG-CoA redutase. A escolha da dose inicial deve ter em consideração o nível de colesterol individual do paciente e o risco cardiovascular futuro, bem como o risco potencial de reações adversas. Um ajuste de dose para o próximo nível de dose pode ser feito após 4 semanas, caso seja necessário. Em pacientes com hipercolesterolemia grave com alto risco cardiovascular que não atingem sua meta de tratamento com 20 mg e nos quais será realizado acompanhamento de rotina. Recomenda-se a supervisão de um especialista quando for iniciada a dose de 40 mg.

Prevenção de Eventos Cardiovasculares

No estudo de redução de risco de eventos cardiovasculares, a dose utilizada foi de 20 mg ao dia.

População pediátrica

O uso pediátrico deve ser realizado apenas por especialistas.

Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade (Estágio Tanner <II-V) Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

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

- Em crianças de 6 a 9 e 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose usual é de 5-10 mg e 5-20mg por via oral uma vez ao dia, respectivamente.

Em pacientes pediátricos, a titulação deve ser conduzida de acordo com a resposta individual e tolerabilidade. As crianças e adolescentes devem ser colocados em uma dieta padrão para

redução de colesterol antes de iniciar o tratamento com rosuvastatina; essa dieta deve ser continuada durante o tratamento com rosuvastatina.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Em crianças de 6 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a dose máxima recomendada é de 20 mg uma vez ao dia. É recomendada uma dose inicial de 5 a 10 mg uma vez ao dia, dependendo da idade, peso e uso prévio de estatinas. Em pacientes pediátricos, a titulação para a dose máxima de 20 mg uma vez ao dia deve ser conduzida de acordo com a resposta individual e tolerabilidade. As crianças e adolescentes devem ser colocados em uma dieta padrão para redução de colesterol antes de durante o tratamento com rosuvastatina.

Crianças abaixo dos 6 anos de idade

Roxutin não é recomendado para uso em crianças menores de 6 anos idade.

Uso em idosos

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg em pacientes >70 anos. Nenhum outro ajuste de dose é necessário em relação à idade.

Posologia em pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção renal leve a moderada. A dose inicial recomendada é de 5 mg em pacientes com disfunção renal moderada (depuração da creatinina <60 ml/min). A dose de 40 mg é contraindicada em pacientes com disfunção renal moderada. O uso de Roxutin em pacientes com disfunção renal grave é contraindicado para todas as doses.

Posologia em pacientes com disfunção hepática

Não ocorreu aumento na exposição sistêmica à rosuvastatina em indivíduos com escores de Child-Pugh igual ou menor que 7. Roxutin é contraindicado em pacientes com doença hepática ativa.

Raça

Para pacientes de ascendência asiática a dose inicial recomendada é de 5 mg. A dose de 40 mg é contraindicada nesses pacientes.

Polimorfismos genéticos

São conhecidos tipos específicos de polimorfismos genéticos que podem levar ao aumento da exposição à rosuvastatina. Para os pacientes que apresentam tais tipos de polimorfismos, é recomendada uma dose diária de Roxutin menor.

Contraindicações

Roxutin é contraindicado:

- em pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina ou a qualquer um dos excipientes.

- em pacientes com doença hepática ativa, incluindo elevações persistentes, inexplicáveis das transaminases séricas e de qualquer aumento das transaminases séricas excedendo 3 vezes o limite superior do normal (LSN).
- em pacientes com disfunção renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) pacientes com miopatia.
- em pacientes recebendo combinação concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- em pacientes recebendo ciclosporina concomitante.
- durante a gravidez e amamentação e, em mulheres com potencial para engravidar que não usam medidas contraceptivas adequadas

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

- disfunção renal moderada (depuração da creatinina <60ml/minuto)
- hipotireoidismo
- história pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários
- história prévia de toxicidade muscular com outro inibidor da HMG-CoA redutase ou fibrato
- abuso de álcool
- situações em que pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos
- Pacientes asiáticos
- uso concomitante de fibratos.

Advertências e precauções especiais de uso

Efeitos Renais

Proteinúria, detectada por teste de fita reagente e de origem principalmente tubular, foi observada em pacientes tratados com doses mais altas de Roxutin, em particular 40 mg, onde foi transitória ou intermitente na maioria dos casos. Não foi demonstrado que a proteinúria seja preditiva de doença renal aguda ou progressiva. A taxa de notificação de eventos renais graves no uso pós-comercialização é maior na dose de 40 mg. Deve-se considerar uma avaliação da função renal durante o acompanhamento de rotina de pacientes tratados com uma dose de 40 mg.

Efeitos no Músculo Esquelético

Os efeitos no músculo esquelético, p.e., mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise foram relatados em pacientes tratados com Roxutin em todas as doses e, em particular, em doses >20 mg. Foram relatados casos muito raros de rabdomiólise com o uso de ezetimiba em combinação com inibidores da HMG-CoA redutase. Assim como ocorre com outros

inibidores da HMG-CoA redutase, a taxa de notificação de rabdomiólise associada ao Roxutin no uso pós-comercialização é maior na dose de 40 mg.

Antes do Tratamento

Roxutin, assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, deve ser prescrito com cautela em pacientes com fatores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- disfunção renal
- hipotireoidismo
- história pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários
- história prévia de toxicidade muscular com outro inibidor da HMG-CoA redutase ou fibrato
- abuso de álcool
- idade >70 anos
- situações em que pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos no uso concomitante de fibratos.

Em tais pacientes, o risco do tratamento deve ser considerado em relação ao possível benefício, e a monitorização clínica é recomendada. Se os níveis de CK basal forem significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$), o tratamento não deve ser iniciado.

Durante o Tratamento

Os pacientes devem ser solicitados a relatar imediatamente dores musculares inexplicáveis, fraqueza ou câibras, principalmente se associadas a mal-estar ou febre. Os níveis de CK devem ser medidos nesses pacientes. O tratamento deve ser interrompido caso os níveis de CK estejam marcadamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) ou se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (mesmo se os níveis de CK foram $\leq 5 \times \text{LSN}$). Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK retornarem ao normal, deve-se considerar a reintrodução de Roxutin ou um inibidor alternativo da HMG-CoA redutase na dose mais baixa com monitoramento rigoroso.

Em poucos casos, foi relatado que as estatinas induzem de novo ou agravam miastenia gravis ou a miastenia ocular preexistentes. Roxutin deve ser descontinuado em caso de agravamento dos sintomas.

A combinação de Roxutin e genfibrozila não é recomendada. O benefício de alterações adicionais nos níveis lipídicos pelo uso combinado de Roxutin com fibratos ou niacina deve ser cuidadosamente ponderado em relação aos riscos potenciais de tais combinações. A dose de 40 mg é contraindicada com o uso concomitante de um fibrato.

Roxutin não deve ser coadministrado com formulações sistêmicas de ácido fusídico ou dentro de 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, quando o ácido fusídico sistêmico prolongado é necessário, p.e., para o tratamento de infecções graves, a necessidade de coadministração de Roxutin e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob supervisão médica cuidadosa.

Roxutin não deve ser usado em qualquer paciente com uma condição aguda e grave sugestiva de miopatia ou que predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rhabdomiólise.

Reações Adversas Cutâneas Graves

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves com rosuvastatina, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), as quais podem ser potencialmente fatais ou fatais. No momento da prescrição, os pacientes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves e devem ser monitorados de perto.

Se um paciente desenvolver reações graves, tais como SSJ ou DRESS com o uso de Roxutin, o tratamento com Roxutin não deve ser reiniciado neste paciente em nenhum momento.

Efeitos Hepáticos

Assim como os outros inibidores da HMG-CoA redutase, Roxutin deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou têm histórico de doença hepática.

Recomenda-se realizar os testes de função hepática antes e 3 meses após o início do tratamento. Roxutin deve ser descontinuado ou a dose reduzida se o nível de transaminases séricas for maior que 3 vezes o limite superior do normal.

Em pacientes com hipercolesterolemia secundária causada por hipotireoidismo ou síndrome nefrótica, a doença subjacente deve ser tratada antes de iniciar o tratamento com Roxutin.

Inibidores da Protease

Foi observado o aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em indivíduos recebendo rosuvastatina concomitantemente com vários inibidores da protease em combinação com ritonavir. Deve-se considerar tanto o benefício da redução de lipídios pelo uso de Roxutin em pacientes com HIV recebendo inibidores da protease como o potencial de aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina ao iniciar e aumentar as doses de Roxutin em pacientes tratados com inibidores da protease. O uso concomitante com certos inibidores da protease não é recomendado, a menos que a dose de Roxutin seja ajustada.

Intolerância à Lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Doença Pulmonar Intersticial

Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial foram relatados com algumas estatinas, especialmente com o tratamento de longa duração. As características de apresentação podem incluir dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado geral de saúde (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de que um paciente desenvolveu doença pulmonar intersticial, a terapia com estatinas deve ser descontinuada.

Diabetes Mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas, como classe, aumentam a glicose no sangue e, em alguns pacientes, com alto risco de diabetes no futuro, podem produzir um nível de hiperglicemia onde o tratamento formal do diabetes é apropriado. Este risco, no entanto, é superado pela redução do risco vascular com estatinas e, portanto, não deve ser uma razão para interromper o tratamento com estatinas. Pacientes em risco (glicose em jejum de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC >30 kg/m², triglicerídeos elevados, hipertensão) devem ser monitorados clínica e bioquimicamente de acordo com as diretrizes nacionais.

População Pediátrica

A avaliação do crescimento linear (altura), peso, IMC (índice de massa corporal) e características secundárias da maturação sexual pelo estadiamento de Tanner em pacientes pediátricos de 6 a 17 anos de idade tomando rosuvastatina é limitada a um período de dois anos.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos dos medicamentos coadministrados na rosuvastatina

Inibidores das proteínas transportadoras: A rosuvastatina é um substrato para certas proteínas transportadoras, incluindo o transportador de captação hepática OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de Roxutin com medicamentos inibidores destas proteínas de transporte pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina e num risco aumentado de miopatia.

Ciclosporina: Roxutin é contraindicado em pacientes recebendo ciclosporina concomitante. A administração concomitante não afetou as concentrações plasmáticas de ciclosporina.

Inibidores da protease: O uso concomitante de Roxutin e algumas combinações de inibidores da protease pode ser considerado após consideração cuidadosa dos ajustes de dose de Roxutin com base no aumento esperado na exposição à rosuvastatina.

Genfibrozila e outros produtos hipolipemiantes: O uso concomitante de Roxutin e genfibrozila resultou em um aumento de 2 vezes na C_{máx.} e AUC da rosuvastatina.

Genfibrozila, fenofibrato, outros fibratos e doses hipolipemiantes (> ou igual a 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico) aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase, provavelmente porque podem produzir miopatia quando administrados isoladamente. A dose de 40 mg é contraindicada com o uso concomitante de um fibrato. Estes pacientes também devem começar com a dose de 5 mg.

Ezetimiba: O uso concomitante de 10 mg de Roxutin e 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 1,2 vezes na AUC da rosuvastatina em indivíduos hipercolesterolêmicos. Não se pode descartar uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre Roxutin e ezetimiba.

Antiácido: A administração simultânea de Roxutin com uma suspensão antiácida contendo hidróxido de alumínio e magnésio resultou numa diminuição na concentração plasmática de rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efeito foi atenuado quando o antiácido foi administrado 2 horas após Roxutin. A relevância clínica desta interação não foi estudada.

Eritromicina: O uso concomitante de Roxutin e eritromicina resultou numa redução de 20% na AUC e numa redução de 30% na C_{máx.} de rosuvastatina. Essa interação pode ser causada pelo aumento da motilidade intestinal causada pela eritromicina.

Ticagrelor: O ticagrelor pode afetar a excreção renal da rosuvastatina, de acúmulo. Em alguns casos, o uso concomitante de ticagrelor e rosuvastatina levou à diminuição da função renal, ao aumento do nível de CPK e à rabdomiólise.

Interações que requerem ajustes de dose de rosuvastatina: Quando for necessário coadministrar Roxutin com outros medicamentos conhecidos por aumentar a exposição à rosuvastatina, as doses de Roxutin devem ser ajustadas. Iniciar com uma dose de 5 mg uma vez ao dia de Roxutin se o aumento esperado na exposição (AUC) for aproximadamente 2 vezes ou mais. A dose diária máxima de Roxutin deve ser ajustada de modo que a exposição esperada à rosuvastatina não exceda a de uma dose diária de 40 mg de Roxutin tomada sem medicamentos que interajam, por exemplo, uma dose de 20 mg de Roxutin com genfibrozila (aumento de 1,9 vezes).

Caso seja observado que o medicamento aumenta a AUC da rosuvastatina em menos de 2 vezes, a dose inicial não precisa de ser diminuída, mas deve-se ter cautela ao aumentar a dose de Roxutin acima de 20 mg.

Os seguintes produtos/combinações medicamentosas não tiveram efeito clinicamente significativo na razão AUC da rosuvastatina na coadministração:

Aleglitazar 0,3 mg, dosagem de 7 dias; Fenofibrato 67 mg, dosagem de 7 dias, três vezes ao dia; Fluconazol 200 mg, dosagem de 11 dias, uma vez ao dia; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, dosagem de 8 dias, duas vezes ao dia; Cetoconazol 200 mg, dosagem de 7 dias, duas vezes ao dia; Rifampicina 450 mg, dosagem de 7 dias, uma vez ao dia; Silimarina 140 mg, dosagem de 5 dias, três vezes ao dia.

Efeito da rosuvastatina nos medicamentos coadministrados

Antagonistas da vitamina K: Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, o início do tratamento ou o aumento da dosagem de Roxutin em pacientes tratados concomitantemente com antagonistas da vitamina K (p.e., varfarina ou outro anticoagulante cumarínico) pode resultar num aumento na Razão Normalizada Internacional (INR). A descontinuação ou redução da dose de Roxutin pode resultar em uma diminuição da INR. Nessas situações, é desejável o monitoramento adequado da INR.

Terapia de reposição hormonal/contraceptiva oral (TRH): O uso concomitante de Roxutin e um contraceptivo oral resultou num aumento na AUC do etinilestradiol e do norgestrel de 26% e 34%, respectivamente. O aumento destes níveis plasmáticos deve ser considerado ao selecionar as doses de contraceptivos orais.

Outros medicamentos:

Digoxina: Com base nos dados de estudos de interação específicos, não é esperada interação clinicamente relevante com a digoxina.

Ácido Fusídico: O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistêmico com estatinas. Houve notificações de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em pacientes a receber esta combinação.

Se o tratamento com ácido fusídico sistêmico for necessário, o tratamento com Roxutin deve ser descontinuado durante a duração do tratamento de ácido fusídico.

População pediátrica: A extensão das interações na população pediátrica não é conhecida.

Fertilidade, gravidez e lactação

Roxutin é contraindicado na gravidez e na lactação.

As mulheres com potencial para engravidar devem usar medidas contraceptivas adequadas.

Como o colesterol e os restantes 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. Se uma paciente engravidar durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

A rosuvastatina é excretada no leite materno de fêmeas de rato. Não existem dados sobre a excreção no leite materno em humanos.

Efeitos indesejáveis

Com base nos dados dos estudos clínicos e na extensa experiência de pós-comercialização, a tabela a seguir apresenta o perfil de reações adversas da rosuvastatina. As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência e a classe de sistemas de órgãos (SOC).

As frequências das reações adversas são classificadas de acordo com a seguinte convenção: Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); Incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas baseadas nos dados de estudos clínicos e na experiência pós-comercialização

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Raros: Trombocitopenia

Distúrbios do sistema imunitário

Raros: Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema

Distúrbios endócrinos

Comum: Diabetes mellitus

Distúrbios psiquiátricos

Desconhecido: Depressão

Distúrbios do sistema nervoso

Muito Raros: Polineuropatia Perda de memória

Desconhecido: Neuropatia periférica Distúrbios do sono (incluindo insônia e pesadelos)
Miastenia gravis

Distúrbios oculares

Desconhecido: Miastenia ocular

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Desconhecido: Tosse, Dispneia

Distúrbios gastrointestinais

Comuns: Constipação, Náuseas, Dor abdominal

Raros: Pancreatite

Desconhecido: Diarreia

Distúrbios hepatobiliares

Raros: Aumento das transaminases hepáticas

Muito Raros: Icterícia Hepatite

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Incomuns: Prurido, Erupção Cutânea, urticária

Desconhecido: Síndrome de Stevens-Johnson, Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Comuns: Mialgia

Raros: Miopatia (incluindo miosite) Rabdomiólise Síndrome semelhante ao lúpus Ruptura muscular

Muito Raros: Artralgia

Desconhecido: Distúrbios dos tendões, às vezes complicados por ruptura Miopatia necrotizante imunomediada

Distúrbios renais e urinários

Muito Raros: Hematúria

Distúrbios do sistema reprodutor e da mama

Muito Raros: Ginecomastia

Perturbações gerais e condições no local de administração

Comuns: Astenia

Desconhecido: Edema

População pediátrica: As elevações de creatina quinase >10xULN e os sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física foram observados com maior frequência em crianças e adolescentes em comparação aos adultos num ensaio clínico de 52 semanas. Noutros aspectos, o perfil de segurança da rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes em comparação aos adultos.

Superdosagem

Não existe tratamento específico em caso de superdosagem. Caso ocorra uma superdosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e devem ser instituídas as medidas de suporte, conforme necessário. A função hepática e os níveis de CK devem ser monitorados. É improvável que a hemodiálise seja benéfica.

Conservação

Não armazenar acima de 25°C. Proteger da luz e da umidade.

Manter fora do alcance das crianças.

Medicamento de prescrição médica apenas.

Data de publicação/revisão: 02/2026.

Se tiver alguma dúvida sobre este medicamento ou se desejar comunicar uma reação adversa, contacte-nos via telefone/e-mail/Formulário de Reclamação : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com / <https://grievance.blissgvs.com>