Modelo de Bula

PROFISSIONAL DE SAÚDE

rosuvastatina cálcica

CIMED INDÚSTRIA S.A.

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

10 MG e 20 MG

Modelo de Bula

PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

rosuvastatina cálcica

Medicamento genérico, Lei n° 9.787, de 1999.

Apresentações

Comprimidos revestidos de 10 mg: embalagem com 30 e 90 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 20 mg: embalagem com 30 e 90 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 ANOS (vide indicações)

Composição

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
rosuvastatina cálcica .....10,40 mg
(equivalente a 10 mg de rosuvastatina)
Excipientes*q.s.p. ..... 1 comprimido
* lactose monoidratada, celulose microcristalina, fosfato de cálcio tribásico, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:
rosuvastatina cálcica .....20,80 mg
(equivalente a 20 mg de rosuvastatina)
Excipientes*q.s.p. ..... 1 comprimido
* lactose monoidratada, celulose microcristalina, fosfato de cálcio tribásico, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rosuvastatina cálcica comprimido revestido deve ser usado como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada.

Em pacientes adultos com hipercolesterolemia rosuvastatina é indicado para:

· Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista (Fredrickson tipos IIa e IIb). rosuvastatina também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações.

· Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).

· 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.

· Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose.

Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade

Rosuvastatina é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Rosuvastatina cálcica 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).

Rosuvastatina cálcica reduz ainda as razões 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 ao Rosuvastatina cálcica 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	Apo A-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 V) (% 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 rosuvastatina cálcica.
Em um estudo de pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, 435 indivíduos foram tratados com rosuvastatina cálcica comprimido revestido de 20 mg a 80 mg em um desenho de titulação forçada de dose. Todas as doses de rosuvastatina cálcica comprimido revestido 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 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram avaliados quanto à sua resposta a rosuvastatina cálcica comprimido revestido 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 aterosclerose foi avaliada por ultrassom bidimensional da artéria carótida. Neste estudo clínico, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, 984 indivíduos com baixo risco de doença coronária cardíaca (definido como risco Frami gham 10% acima de 10 anos) e com LDL-C médio de 154,5 mg/dL, mas com aterosclerose subclínica detectada por ultrassom da EIMC (espessura íntima-média das artérias carótidas), 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 EIMC 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 EIMC. Houve progressão significativa no grupo placebo (+0,0131 mm/ano; IC 95% 0,0087, 0,0174; p < 0,0001). No grupo rosuvastatina, 52,1% dos pacientes demonstraram uma ausência de progressão da doença (ex.: regressão) comparada com 37,7% dos pacientes do grupo placebo (p=0,0002). A rosuvastatina 40 mg foi bem tolerada e os dados foram consistentes ao perfil de segurança estabelecido para rosuvastatina.
A rosuvastatina cálcica comprimido revestido 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 hipercoles- ter lemia 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 rosuvastatina cálcica 40 mg tiveram uma regressão significativa da aterosclerose para todas as três medidas de ultrassom intravascular (IVUS) avaliadas. No estudo **ASTEROID,** os pacientes tratados com rosuvastatina cálcica comprimido revestido 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 rosuvastatina cálcica comprimido revestido pode reduzir a formação e regredir a placa de ateroma (Nissen Steven E *et al*. Jama 2006; 295: E1-10).

Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia

Em um estudo placebo-controlado, multicêntrico, randomizado e duplo-cego de 12 semanas (n= 176, 97 sexo masculino e 79 sexo feminino) seguido por fase de titulação de dose derosuvastatina, aberto de 40 semanas (n= 173, 96 sexo masculino e 77 sexo feminino), indivíduos de idade entre 10 e 17 anos (estágio Tanner II-V, sexo feminino pelo menos 1 ano após a menarca) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica receberam rosuvastatina 5, 10 ou 20 mg ou placebo diariamente por 12 semanas e em seguida todos receberam rosuvastatina diariamente por 40 semanas. Na entrada do estudo, aproximadamente 30% dos pacientes tinham 10-13 anos e aproximadamente 17%, 18%, 40% e 25% estavam em estágio Tanner II, III, IV e V, respectivamente.
A rosuvastatina reduziu os níveis LDL-C (objetivo primário), colesterol total e ApoB. Os resultados são mostrados na tabela a seguir.

Tabela 3. Efeito modificador da rosuvastatina nos lipídios em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (mínimos quadrados indicam o percentual de mudança do valor basal até a semana 12).

Dose (mg)	N	LDL-C	HDL-C	Total-C	TG	Não-HDL-C	ApoB	ApoA-1
Placebo	46	-0,7	6,9	-0,0	5,1	-0,9	-1,7	2,8
5	42	-38,3	4,2	-29,9	0,3	-36,1	-31,7	1,8
10	44	-44,6	11,2	-34,2	-13,6	-43,0	-38,1	5,4
20	44	-50,0	8,9	-38,7	-8,1	-47,5	-40,7	4,0

No final da semana 40, na fase aberta do estudo, aumentou-se gradativamente a dose para no máximo 20 mg uma vez ao dia. Setenta dos 173 pacientes (40,5%) atingiram objetivo de LDL-C menor que 110 mg/dL (2,8 mmol/L).
Após 52 semanas de tratamento do estudo, nenhum efeito no crescimento ou maturação sexual foi detectado (ver item advertências e precauções).
A rosuvastatina também foi avaliada em um estudo aberto, titulação para dose-alvo em 198 crianças de 6 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (88 do sexo masculino e 110 do sexo feminino. Estágio Tanner < II-V). A dose inicial para todos os pacientes foi de 5 mg de

rosuvastatina uma vez ao dia. Pacientes de 6 a 9 anos de idade (n=64) podiam titular uma dose máxima de 10 mg uma vez ao dia e pacientes de 10 a 17 anos de idade (n=134) uma dose máxima de 20 mg uma vez ao dia (Kusters DM *et al*. Journal of Clinical Lipodology 2013;7(5):408-413).
Após o tratamento, 74 dos 197 pacientes (37,6%) nesse estudo atingiram a meta de LDL-C de menos de 110mg/dL (2,8mmol/L). Todos os grupos etários demonstraram reduções estatisticamente significativas no LDL-C comparando aos dados iniciais (Kusters DM *et al*. Journal of Clinical Lipodology 2013;7(5):408-413).
A rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg também alcançaram alterações médias estatisticamente significativas a partir dos dados iniciais para os lipídeos secundários e lipoproteínas variáveis a seguir: HDL-C, TC, não-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Cada uma dessas mudanças foi na direção de melhoria de comportamento dos lipídeos e foi mantida por mais de 2 anos (Kusters DM *et al*. Journal of Clinical Lipodology 2013;7(5):408-413).
Nenhum efeito no crescimento e na maturação sexual foi detectado após 24 meses de tratamento (Kusters DM *et al*. Journal of Clinical Lipodology 2013;7(5):408-413).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas
- Mecanismo de ação

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 coenzima 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 sobre os 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 outros, 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 razão ApoB/ApoA-I.

Propriedades Farmacocinéticas
A rosuvastatina cálcica comprimido revestido 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 ligam-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 Ndesmetila, 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 em adultos A exposição em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia heretozigótica familiar aparenta ser similar ou menor que em adultos com dislipidemia.
- Raça: estudos farmacocinéticos mostram uma elevação de aproximadamente duas vezes na mediana da área sob a curva (ASC) em descendentes asiáticos comparados com caucasianos. 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 sadios.
- 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.
- Polimorfismos genéticos: a disponibilidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a rosuvastatina, envolve OATP1B1 e as proteínas transportadoras BCRP. Em pacientes com polimorfismos genéticos em SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe um risco de maior exposição à rosuvastatina. Polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados com uma exposição (ASC) à rosuvastatina aproximadamente 1,6 ou 2,4 vezes maior, respectivamente, em comparação com os genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC.

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.

Reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas detectadas em animais com níveis de exposição semelhantes aos níveis clínicos foram as seguintes: Em estudos de toxicidade de dose repetida, alterações histopatológicas no fígado, provavelmente devido à ação farmacológica da rosuvastatina, foram observadas em camundongos e ratos, e em menor grau com efeitos na vesícula biliar em cães, mas não em macacos.

A administração oral diária de 0, 20, 60 e 200 mg/kg/dia durante 13 semanas em camundongos da linhagem B6C3F1 (10 machos e 10 fêmeas por grupo experimental) resultou em aumento do peso do fígado (≥ 60 mg/kg/dia) e hipertrofia centrolobular hepática (≥ 60 mg/kg/dia em machos, 200 mg/kg/dia em fêmeas). A exposição plasmática no Nível Sem Efeito Observado (NOEL) foi de 0,7 (machos) e 1,5 (fêmeas) vez a exposição humana na dose máxima recomendada de 40 mg.

A administração oral diária de 0, 2, 6 e 20 mg/kg/dia por 6 meses em ratos da linhagem Sprague Dawley (20 machos e 20 fêmeas por grupo experimental) resultou em aumento reversível do peso do fígado em fêmeas, hipertrofia e aumento da degeneração gordurosa dos hepatócitos perilobulares, fibrose perilobular e focos de alterações celulares em um ou ambos os sexos na dose de 20 mg/kg/dia. A exposição plasmática no Nível Sem Efeito Adverso Observado (NOAEL) foi de 0,7 vez a exposição humana na dose máxima recomendada de 40 mg.

A administração oral diária de 0, 1, 3 ou 6 mg/kg/dia durante 12 meses em cães da raça Beagle (4 machos e 4 fêmeas por grupo experimental) resultou em hemorragia discreta e reversível da lâmina própria da mucosa na dose de 6 mg/kg/dia. A exposição plasmática no NOAEL foi 3 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada de 40 mg.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A rosuvastatina cálcica comprimido revestido é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Fígado
Como outros inibidores da HMG-CoA redutase, rosuvastatina cálcica comprimido revestido deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes do início, 12 semanas após o início, no caso de qualquer elevação de dose e periodicamente, conforme indicado clinicamente.

Sistema musculoesquelético
Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados efeitos musculoesqueléticos, como mialgia, 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. Pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia devem ter os seus níveis de creatinoquinase (CK) medidos. O tratamento com rosuvastatina cálcica comprimido revestido 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.

Houve relatos muito raros de uma miopatia necrotizante imunomediada caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatinoquinase sérica durante o tratamento ou após a descontinuação de estatinas, incluindo a rosuvastatina. Testes neuromusculares e sorológicos adicionais podem ser necessários. Tratamento com agentes imunossupressores podem ser requeridos.

Estatinas podem, em casos raros, induzir ou agravar miastenia gravis ou miastenia ocular (vide seção 9. Reações Adversas), incluindo relatos de recorrência quando a mesma ou uma diferente. estatina for 8 administrada. Rosuvastatina deve ser usado com cautela em pacientes com essas condições e deve ser descontinuado se elas forem induzidas ou agravadas.

Nos estudos com rosuvastatina cálcica comprimido revestido não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos 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.

A rosuvastatina cálcica comprimido revestido deve ser prescrita com precaução em pacientes com fatores de pré-disposição para miopatia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos (vide 6. Interações Medicamentosas e 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

O uso de rosuvastatina cálcica comprimido revestido 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).

Diabetes Mellitus

Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado em pacientes tratados com rosuvastatina um aumento dos níveis de HbA1c e de glicose sérica e, em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de para o desenvolvimento do diabetes mellitus (vide 9. Reações Adversas).

Raça
Estudos de farmacocinética mostraram um aumento na exposição em pacientes descendentes asiáticos comparados com pacientes caucasianos (vide 8. Posologia e Modo de Usar e 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade

A avaliação do crescimento linear (altura), peso, índice de massa corpórea e características secundárias de maturidade sexual pelo estágio de Tanner em pacientes pediátricos que utilizam rosuvastatina, é limitada ao período de dois anos (vide 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).
Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes idosos, crianças, pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, ver item “Posologia e Modo de Usar”.

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

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Gravidez
O uso de rosuvastatina cálcica comprimido revestido não é recomendado em mulheres grávidas. Rosuvastatina cálcica comprimido revestido deve ser descontinuado assim que a gestação for identificada. Entretanto, a necessidade de terapia contínua e o benefício-risco individual em pacientes com risco muito alto de eventos cardiovasculares devem ser considerados.
Dados publicados sobre o uso de estatinas em mulheres no primeiro trimestre de gravidez não identificaram risco significante de más-formações congênitas graves associado ao medicamento após ajuste estatístico para corrigir potenciais efeitos causados por fatores de confusão como idade materna, diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, uso de tabaco e uso de álcool. As limitações do estudo incluem a dependência da codificação médica para definir a presença de uma malformação, a falta de controle para certos fatores de confusão, como o índice de massa corporal, o uso de dispensação de prescrição como verificação para o uso da estatina e a falta de informações sobre abortos espontâneos. Devido ao mecanismo de ação de rosuvastatina cálcica comprimido revestido, existe um risco potencial de reações adversas no feto.

Lactação

A amamentação é contraindicada durante o tratamento com rosuvastatina cálcica comprimido revestido. Dados limitados de relatórios publicados indicam que rosuvastatina cálcica comprimido revestido está presente no leite humano. Em decorrência do mecanismo de ação de rosuvastatina cálcica comprimido revestido, existe um risco potencial de reações adversas no lactente. Não há informação disponível sobre os efeitos do medicamento no lactente ou na produção de leite.

Dados em Animais

Em estudos de reprodução animal, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento em ratas ou coelhas grávidas, que receberam rosuvastatina por via oral durante o período de organogênese, em doses que resultaram em exposições sistêmicas equivalentes às exposições humanas na dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 40 mg/dia, com base em Área Sob a Curva ASC e superfície corporal (mg/m²), respectivamente.

Em ratas fêmeas (Sprague Dawley, 24 animais por grupo) que receberam 5, 15 e 50 mg/kg/dia de rosuvastatina antes do acasalamento até o dia 7 de gestação, observou-se redução no peso corporal fetal (filhotes fêmeas) e atraso na ossificação com a dose de 50 mg/kg/dia (10 vezes a exposição humana na Dose Máxima Recomendada para Humanos (DMRH) de 40 mg/dia com base na ASC).

Em ratas grávidas (Sprague Dawley, 24 animais por grupo, acasalamento em tempo controlado) que receberam 2, 10 e 50 mg/kg/dia de rosuvastatina a partir do dia 7 de gestação até o dia 21 de lactação (desmame), foi observado uma diminuição na sobrevivência dos filhotes com a dose de 50 mg/kg/dia (dose equivalente a 12 vezes a DMRH de 40 mg/dia com base na superfície corporal).

Em coelhas grávidas (Japanese White, 17 animais por grupo) que receberam 0,3, 1 e 3 mg/kg/dia, por via oral, de rosuvastatina a partir do dia 6 até o dia 18 de gestação, observou-se redução na viabilidade fetal e aumento da mortalidade materna com a dose de 3 mg/kg/dia (dose equivalente à DMRH de 40 mg/dia com base na superfície corporal). Também foram observados perda de peso materna, hipoatividade, mortalidade e alterações em órgãos como fígado, vesícula biliar, rins, bexiga, estômago, além de músculos como os intercostais e cardíacos. Toxicidades semelhantes foram observadas em um estudo investigativo realizado em coelhos machos com dose de 5 mg/kg/dia (dose aproximadamente equivalente à DMRH de 40 mg/dia, com base na área de superfície corporal).
A rosuvastatina atravessa a placenta em ratos e coelhos, sendo encontrada no tecido fetal e no líquido amniótico em 3% e 20%, respectivamente, da concentração plasmática materna após uma dose única por gavagem oral de 25 mg/kg de rosuvastatina no dia 16 de gestação em ratos. Em coelhos, a distribuição no tecido fetal foi de 25% da concentração plasmática materna após uma dose única por gavagem oral de 1 mg/kg no dia 18 de gestação.

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos (Sprague Dawley, sendo 50 machos e 50 fêmeas em cada grupo), foram administradas doses de 2, 20, 60 ou 80 mg/kg/dia de rosuvastatina por gavagem oral, foi observado que a incidência de pólipos estromais uterinos aumentou significativamente em fêmeas que receberam a dosagem de 80 mg/kg/dia, com uma exposição sistêmica 20 vezes maior que a exposição humana na dose de 40 mg/dia de rosuvastatina com base na ASC. O aumento da incidência de pólipos não foi observado em doses mais baixas.

Em um estudo de carcinogenicidade de 107 semanas em camundongos (B6C3F1, sendo 51 machos e 51 fêmeas em cada grupo), aos quais foram administradas doses de 10, 60 ou 200 mg/kg/dia de rosuvastatina por gavagem oral, foi observada uma incidência aumentada de adenoma/carcinoma hepatocelular na dose de 200 mg/kg/dia, com exposições sistêmicas 20 vezes maiores que a exposição humana na dose de 40 mg/dia com base na ASC. O aumento da incidência de tumores hepatocelulares não foi observado em doses mais baixas.

Mutagenicidade

A rosuvastatina não foi mutagênica ou clastogênica, com ou sem ativação metabólica, no teste de Ames realizado com Salmonella typhimurium e Escherichia coli, no ensaio de linfoma de camundongo, e no ensaio de mutação cromossômica em células pulmonares de hamster chinês. A rosuvastatina foi negativa no teste de micronúcleo in vivo em camundongos.

Toxicidade Reprodutiva

Em estudos de fertilidade em ratos (Sprague Dawley), que receberam doses de 5, 15 e 50 mg/kg/dia administrada por gavagem oral sendo 24 machos e 24 fêmeas em cada grupo), os machos foram tratados por 9 semanas antes e durante o acasalamento, e as fêmeas foram tratadas 2 semanas antes do acasalamento e durante o acasalamento até o dia 7 de gestação. Nenhum efeito adverso na fertilidade

foi observado com a administração de 50 mg/kg/dia (exposições sistêmicas até 10 vezes a exposição humana na dose de 40 mg/dia com base na ASC).
Nos testículos de cães tratados com rosuvastatina a 30 mg/kg/dia por um mês, foram observadas células espermáticas gigantes. Células espermáticas gigantes também foram observadas em macacos após 6 meses de tratamento com rosuvastatina a 30 mg/kg/dia, além de vacuolização do epitélio dos túbulos seminíferos. As exposições em cães foram 20 vezes e, em macacos, 10 vezes a exposição humana na dose de 40 mg/dia com base na superfície corporal.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido (rosuvastatina cálcica 10 mg)
Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido (rosuvastatina cálcica 20 mg)
Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio. comprimido (rosuvastatina cálcica 10 mg e 20 mg)
Informe a seu paciente de que a doação de sangue é contraindicada durante o tratamento com rosuvastatina para hipercolesterolemia familiar, devido ao potencial risco que essa condição de base pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Efeito de medicamentos coadministrados sobre a rosuvastatina
Dados in vitro e in vivo indicam que a rosuvastatina não tem interação clinicamente significativa com o citocromo P450 (como um substrato, inibidor ou indutor). A rosuvastatina é um substrato para determinadas proteínas transportadoras, incluindo o transportador hepático de captação OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de ROSUVASTATINA com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia (vide Tabela 4, 8. Posologia e Modo de Usar e 5.Advertências e Precauções).
Interações que requerem ajuste da dose de rosuvastatina (vide também Tabela 4).
Quando é necessária a coadministração de ROSUVASTATINA com outros medicamentos que conhecidamente aumentam a exposição à rosuvastatina, a dose de ROSUVASTATINA deve ser ajustada. É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com rosuvastatina.
Se for observado que o medicamento aumenta a área sobre a curva (ASC) da rosuvastatina em aproximadamente 2 vezes ou mais, a dose inicial de rosuvastatina não deve exceder 5 mg uma vez ao dia. A dose máxima diária de rosuvastatina deve ser ajustada para que a exposição esperada à rosuvastatina não venha a exceder a dose diária de 40mg de rosuvastatina administrado sem medicamentos que possam interagir, por exemplo, uma dose de 5 mg de rosuvastatina com ciclosporina (aumento de 7,1 vezes na exposição), uma dose de 10 mg de rosuvastatina com ritonavir/atazanavir combinados (aumento de 3,1 vezes) e uma dose de 20 mg de rosuvastatina com genfibrozila (aumento de 1,9 vezes).
Se for observado que o medicamento aumenta a ASC da rosuvastatina em menos de duas vezes, a dose inicial não precisa ser diminuída, mas deve-se ter cuidado ao aumentar a dose de rosuvastatina acima de 20 mg.
Inibidores de protease: A coadministração de rosuvastatina com certos inibidores de protease ou combinação de inibidores de protease pode aumentar a exposição à rosuvastatina (ASC) em até 7 vezes (consulte a Tabela 4). O ajuste da dose é necessário dependendo do nível de efeito na exposição à rosuvastatina (vide 8. Posologia e Modo de Usar e 5. Advertências e Precauções).
–

Tabela 4. Efeito da coadministração de medicamentos sobre a exposição de rosuvastatina (ASC; em ordem decrescente de magnitude) de ensaios clínicos publicados.

Aumento de 2 vezes ou maior que 2 vezes na ASC da rosuvastatina		
Esquema posológico da droga coadministrada	**Esquema posológico de rosuvastatina**	**Alteração na ASC de Rosuvastatina***
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400mg- 100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) uma vez ao dia por 15 dias	10 mg, dose única	7,39 vezes ↑
ciclosporina 75 mg, duas vezes ao dia a 200 mg duas vezes ao dia, 6 meses	10 mg uma vez ao dia, 10 dias	7,1 vezes ↑
darolutamida 600 mg duas vezes ao dia, 5 dias	5 mg, dose única	5,2 - vezes ↑
belumosudil 200 mg, uma vez ao dia por 8 dias	10 mg, dose única administrada em 2 dias diferentes	4,6 vezes ↑
regorafenibe 160 mg uma vez ao dia, 14 dias	5 mg, dose única	3,8-vezes ↑
enasidenibe 100 mg, uma vez ao dia por 28 dias	10 mg, dose única	3,4 vezes ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia, 8 dias	10 mg, dose única	3,1- vezes ↑
roxadustate 200 mg dia sim, dia não	10 mg, dose única	2.9 vezes ↑
simeprevir 150 mg uma vez ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	2,8 vezes ↑
momelotinibe 200 mg, uma vez ao dia, por 5 dias	10 mg, dose única	2,7 vezes ↑
velpatasvir 100 mg uma vez ao dia	10 mg, dose única	2,69 -vezes ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg/dasabuvir 400 mg duas vezes ao dia	5 mg, dose única	2,59 vezes ↑
Teriflunomida	Não disponível	2.51 vezes ↑

grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg uma vez ao dia	10 mg, dose única	2,26 vezes ↑
glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg uma vez ao dia por 7 dias	5mg uma vez ao dia	2,2 vezes ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, 17 dias	20 mg uma vez ao dia, 7 dias	2,1 - vezes ↑
Capmatinibe 400 mg duas vezes ao dia	10 mg, dose única	2,08 vezes ↑
tafamidis 61 mg duas vezes ao dia nos Dias 1 e 2, seguido de uma vez ao dia nos Dias 3 a 9	10 mg, dose única	1,97 vezes ↑
fostamatinibe 100 mg duas vezes ao dia	20 mg, dose única	1,96 vezes ↑
febuxostate 120 mg uma vez ao dia	10 mg, dose única	1,9 vezes
genfibrozila 600 mg duas vezes ao dia, 7 dias	80 mg, dose única	1,9 - vezes ↑
Aumento menor que 2 vezes na ASC da rosuvastatina		
Esquema posológico da droga coadministrada	**Esquema posológico de rosuvastatina**	**Alteração na ASC de rosuvastatina***
eltrombopag 75 mg uma vez ao dia, 5 dias	10 mg dose única	1,6 vezes ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	10 mg uma vez ao dia, 7 dias	1,5 vezes ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg duas vezes ao dia, 11 dias	10 mg, dose única	1,4 vezes↑
dronedarona 400 mg, duas vezes ao dia	Não disponível	1,4 vezes ↑
itraconazol 200 mg uma vez ao dia, 5 dias	10 mg ou 80 mg, dose única	1,4 vezes ↑
ezetimiba 10 mg uma vez ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia, 14 dias	1,2 vezes ↑
Diminuição da ASC da rosuvastatina		
Esquema posológico da droga coadministrada	**Esquema posológico de rosuvastatina**	**Alteração na ASC de rosuvastatina***
eritromicina 500 mg quatro vezes ao dia, 7 dias	80 mg, dose única	20 ↓
baicalina 50 mg três vezes ao dia, 14 dias	20 mg, dose única	47% ↓

* Os dados apresentados como alteração em X vezes representam uma proporção simples entre a coadministração e a rosuvastatina isoladamente.
Os dados fornecidos em % de variação representam a % de diferença em relação à rosuvastatina isoladamente.
O aumento é indicado como "↑", e a diminuição como "↓".
ASC = área sob a curva

Os seguintes medicamentos/combinações não tiveram um efeito clinicamente significativo na relação ASC da rosuvastatina na coadministração: aleglitazar 0,3 mg, por 7 dias; fenofibrato 67 mg três vezes ao dia, por 7 dias; fluconazol 200 mg uma vez ao dia, por 11 dias; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, por 8 dias; cetoconazol 200 mg duas vezes ao dia, por 7 dias; rifampicina 450 mg uma vez ao dia, por 7 dias; silimarina 140 mg três vezes ao dia, por 5 dias.

A modelagem farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) prevê que não há interação medicamentosa clinicamente relevante entre o clopidogrel e a rosuvastatina quando utilizado um regime posológico de clopidogrel com dose de ataque de 300 mg, seguida de dose de manutenção de 75 mg uma vez ao dia.

Interação com outros medicamentos
- **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 **rosuvastatina**. A relevância clínica desta interação não foi estudada.
- **ácido fusídico:** estudos de interação com rosuvastatina e ácido fusídico não foram conduzidos.
Assim como com outras estatinas, eventos musculares relacionados incluindo rabdomiólise foram relatados na experiência pós-comercialização com a administração concomitante de rosuvastatina e ácido fusídico. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados e a suspensão temporária do tratamento com rosuvastatina pode ser apropriada.

- ticagrelor: Foi demonstrado que o ticagrelor aumenta a área sob a curva (ASC) da rosuvastatina em 2,3 vezes, o que pode resultar em risco aumentado de miopatia. Devem ser considerados os benefícios da prevenção de eventos cardiovasculares adversos maiores através da utilização de rosuvastatina e os riscos associados ao aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina.

Efeito da rosuvastatina sobre medicamentos coadministrados

- **varfarina:** a farmacocinética da varfarina não é significativamente afetada após a coadministração com **rosuvastatina**. Entretanto, como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a coadministração 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.
- **fenofibratos / derivados do ácido fíbrico:** embora nenhuma interação farmacocinética entre rosuvastatina e fenofibrato tinha sido observada, uma interação farmacodinâmica pode ocorrer. A genfibrozila, o fenofibrato e outros ácidos fíbricos, incluindo o ácido nicotínico, podem aumentar o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (vide 5. Advertências e Precauções).
- **ciclosporina:** a coadministração de **rosuvastatina** com ciclosporina não resultou em alterações significativas na concentração plasmática da ciclosporina.
- **outros medicamentos:** não houve interações clinicamente significativas com contraceptivo oral, digoxina, ezetimiba ou fenofibrato.

Em estudos clínicos, **rosuvastatina** foi coadministrado com agentes anti-hipertensivos, agentes antidiabéticos e terapia de reposição hormonal. esses estudos não demonstraram evidência de interações adversas clinicamente significativas.
Apesar de estudos clínicos terem demonstrado que **rosuvastatina** em monoterapia não reduz a concentração de cortisol plasmático basal ou prejudique a reserva adrenal, deve-se ter cautela se **rosuvastatina** for administrado concomitantemente com fármacos que podem diminuir os níveis ou a atividade de hormônios esteroidais endógenos, tais como cetoconazol, espironolactona e cimetidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.
A rosuvastatina tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
A rosuvastatina é apresentada da seguinte maneira:

- **rosuvastatina 10 mg:** comprimido rosa, circular, biconvexo e liso.
- **rosuvastatina 20 mg:** comprimido rosa, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de Usar
A rosuvastatina deve ser administrado por via oral, a qualquer hora do dia, com ou sem a ingestão de alimentos.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
Posologia
A faixa de dose usual é de 10 mg a 40 mg, por via oral, uma vez ao dia. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose de rosuvastatina cálcica comprimido deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas.
Adultos:
- Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose: a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Uma dose inicial de 5 mg está disponível para populações especiais de pacientes quando necessário. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou aqueles pacientes que necessitam atingir metas agressivas de redução de LDL-C, 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 e adolescentes de 6 a 17 anos de idade:
Em crianças de 6 a 9 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica a dose usual é de 5 mg a 10 mg uma vez ao dia por via oral. A segurança e eficácia de doses maiores que 10 mg não foram estudadas nessa população.
Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica a dose usual é de 5 mg a 20 mg uma vez ao dia por via oral. A segurança e eficácia de doses maiores que 20 mg não foram estudadas nessa população.
A dose deve ser apropriadamente titulada para atingir o objetivo do tratamento.
Populações especiais:
- Idosos: utiliza-se a faixa de dose habitual.
- Pacientes com insuficiência renal: a faixa de dose habitual se aplica a pacientes com insuficiência
renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose de rosuvastatina cálcica comprimido não deve exceder 10 mg uma vez ao dia (ver item "Propriedades Farmacocinéticas") **.**
Pacientes com insuficiência hepática: a faixa de dose habitual se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica a rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado (ver item "Propriedades Farmacocinéticas").
- Raça: a dose inicial de 5 mg de rosuvastatina cálcica comprimido deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos. Tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em descendentes asiáticos (ver itens "Propriedades Farmacocinéticas" e "Advertências e Precauções"). O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes descendentes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg.
- Polimorfismo genético: genótipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC e ABCG2 (BCRP) c.421AA têm mostrado serem associados com um aumento da exposição à rosuvastatina (ASC) em comparação com SLCO1B1 c.521TT e ABCG2 c.421CC. Para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA, recomenda-se uma dose máxima de 20 mg de rosuvastatina cálcica comprimido, uma vez ao dia (vide 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas e 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).
- Terapia concomitante: a rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (por exemplo, OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) é maior quando rosuvastatina cálcica comprimido é administrado concomitantemente com certos medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina devido às interações com essas proteínas transportadoras (por exemplo, ciclosporina e alguns inibidores de protease, incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir, e/ou tipranavir, vide 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas). É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com rosuvastatina cálcica comprimido. Sempre que possível, medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a interrupção temporária da terapia com rosuvastatina cálcica comprimido. Em situações em que a coadministração destes medicamentos com rosuvastatina cálcica comprimido é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes da posologia de rosuvastatina cálcica comprimido devem ser cuidadosamente considerados (vide 6. Interações Medicamentosas).
- Interações que requerem ajuste de dose
Vide item 6. Interações Medicamentosas.
Conduta em caso de esquecimento de dose
Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de rosuvastatina cálcica comprimido, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual. Nunca deve ser tomada uma dose dobrada para compensar uma dose perdida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A rosuvastatina cálcica comprimido é geralmente bem tolerado. Os eventos adversos observados com rosuvastatina cálcica comprimido são geralmente leves e transitórios. Em estudos clínicos controlados, menos de 4% dos pacientes tratados com rosuvastatina cálcica comprimido foram retirados dos estudos devido a eventos adversos. Esta taxa de retirada foi comparável à relatada em pacientes recebendo placebo.
Reação comum (≥1/100, < 1/10): cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náusea e dor abdominal.
Reação incomum (≥1/1000, <1/100): prurido, exantema e urticária.
Reação rara (≥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 musculoesqueléticos: 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. Foi observado aumento da HbA1c em pacientes tratados com rosuvastatina cálcica comprimido. Foram observados testes de análise de urina anormais (teste de fita reagente positivo para proteinúria) em um pequeno número de pacientes tomando rosuvastatina cálcica comprimido 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, rosuvastatina cálcica comprimido mostrou não ter efeitos nocivos ao cristalino.
Nos pacientes tratados com rosuvastatina cálcica comprimido, não houve danos na função adrenocortical.
O evento adverso faringite (rosuvastatina 9,0% vs placebo 7,6%) e outros eventos respiratórios como infecções das vias aéreas superiores (rosuvastatina 2,3% vs placebo 1,8%), rinite (rosuvastatina 2,2% *vs* placebo 2,1%) e sinusite (rosuvastatina 2,0% vs placebo 1,8%), foram relatados em estudos clínicos, independentemente da causalidade.
Experiência pós-comercialização
Em adição às relatadas acima, as seguintes reações adversas têm sido relatadas durante a comercialização de rosuvastatina cálcica comprimido:
Distúrbios oculares
Frequência desconhecida; miastenia ocular.
Distúrbios hematológicos
Frequência desconhecida: trombocitopenia.
Distúrbios hepatobiliares
Muito raras: icterícia e hepatite.
Rara: aumento das transaminases hepáticas.
Distúrbios musculoesqueléticos
Muito raras: artralgia.
Frequência desconhecida: miopatia necrotizante imunomediada.
Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a frequência relatada para rabdomiólise no uso pós-comercialização é maior com as doses mais altas administradas.
Distúrbios do sistema nervoso
Muito raras: perda de memória.
Frequência desconhecida: neuropatia periférica, miastenia gravis.
Distúrbios psiquiátricos
Frequência desconhecida: depressão e distúrbios do sono (incluindo insônia e pesadelos).
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas
Frequência desconhecida: ginecomastia.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Frequência desconhecida: erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), erupção liquenóide medicamentosa.
Crianças e adolescentes de 6 – 17 anos de idade
O perfil de segurança de rosuvastatina cálcica comprimido é semelhante em crianças ou adolescentes e adultos embora elevações de CK > 10 x LSN e sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física, que se resolveram mesmo com a continuação do tratamento, foram observados com maior frequência nos estudos clínicos com crianças e adolescentes. Entretanto, as mesmas precauções e advertências para os pacientes adultos são também aplicáveis para crianças e adolescentes (vide 5. Advertências e Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS
Registro: 1.4381.0225

Registrado por: **CIMED INDÚSTRIA S.A.**
Avenida Angélica, 2.248, 6º andar, conjunto 61,
Consolação - São Paulo - SP
CEP: 01228-200 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Produzido por: **CIMED INDÚSTRIA S.A.**
Pouso Alegre – MG
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Modelo de Bula

PROFISSIONAL DE SAÚDE

OU
USO SOB PRESCRIÇÃO.

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)
0800 704 46 47
cimedremedios.com.br

Modelo de Bula

PROFISSIONAL DE SAÚDE

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	N° do expediente	Assunto	Data do Expediente	N° do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/06/2019	0533090/19-4	10459- GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2019	0533090/19-4	10459- GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2019	. Para quê este medicamento é indicado? .Como este medicamento funciona? .Quando não devo usar este medicamento? .O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este medicamento pode me causar? . O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? . Indicações . Resultados de eficácia . Características farmacológicas . Contraindicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose	VP/VPS	-10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 -20 MG COM REV CT BL AL AL X 30-
13/07/2020	2262616/20-6	10452 -GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/07/2020	2262616/20-6	10452 -GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/07/2020	Interações medicamentosas III- Dizeres Legais	VP/VPS	-10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 -20 MG COM REV CT BL AL AL X 30
19/11/2020	4079455/20-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2020	4079455/20-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2020	9. Reações Adversas	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30

									10 MG COM REV CT BL AL AL X 90 20 MG COM REV CT BL AL AL X 90
22/02/2022	0654513/22-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/02/2022	0654513/22-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/02/2022	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III) DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VP VPS	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 10 MG COM REV CT BL AL AL X 90 20 MG COM REV CT BL AL AL X 90
05/05/2023	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/2023	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/2023	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5 – Advertências e Precauções; 6 – Interações medicamentosas; 9 – Reações adversas.	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 10 MG COM REV CT BL AL AL X 90 20 MG COM REV CT BL AL AL X 90
19/03/2024	0340744/24-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/03/2024	0340744/24-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/03/2024	VP 3 - Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5 - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres legais VPS 5 - Advertências e precauções; 7 - Cuidados de armazenamento do medicamento; Dizeres legais.	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 10 MG COM REV CT BL AL AL X 90 20 MG COM REV CT BL AL AL X 90
10/07/2024	0939818/24-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/07/2024	0939818/24-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/07/2024	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6 – Interações medicamentosas;	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 10 MG COM REV CT BL

									AL AL X 90 20 MG COM REV CT BL AL AL X 90
10/04/2025	0496405/25-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/04/2025	0496405/25-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/04/2025	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 10 MG COM REV CT BL AL AL X 90 20 MG COM REV CT BL AL AL X 90
19/12/2025	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2025	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2025	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 3. Características Farmacológicas. 4 – Contraindicações. 5 – Advertências e Precauções 6 – Interações Medicamentosas	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 10 MG COM REV CT BL AL AL X 90 20 MG COM REV CT BL AL AL X 90