

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}ROSUVASTATIN

Comprimés de rosuvastatine calcique

Norme maison

5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de rosuvastatine (rosuvastatine calcique)

RÉGULATEUR DU MÉTABOLISME DES LIPIDES



Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
4705 rue Dobrin
Saint-Laurent, Québec
H4R 2P7

Date de révision:
Le 22 juin 2016

Numéro de contrôle de la présentation: 195354

Sivem^{MC} est une marque de commerce de Sivem Produits Pharmaceutiques ULC

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	46

Pr ROSUVASTATIN

Comprimés de rosuvastatine calcique
à 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg	bicarbonate de sodium, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (comprimés de 5 mg), oxyde de fer rouge (comprimés de 10 mg, 20 mg et 40 mg), stéarate de magnésium et triacétine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypercholestérolémie

Adultes

ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) est indiqué comme traitement adjuvant à un régime alimentaire équivalant au moins au régime alimentaire ATP III (recommandations du *National Cholesterol Education Program* [NCEP] des États-Unis : *Adult Treatment Panel III*), pour la réduction d'une valeur élevée du cholestérol total (CT), du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), de l'apolipoprotéine B (apo B), du rapport CT/C-HDL et des triglycérides (TG), de même que pour l'augmentation du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL), lorsque la réponse à un régime alimentaire et à l'exercice seuls a été insuffisante dans des cas d'hyperlipidémie et de dyslipidémie, notamment :

- Hypercholestérolémie primitive (type IIa, y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et l'hypercholestérolémie non familiale grave);
- Dyslipidémie combinée (mixte; type IIb);
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, pour laquelle ROSUVASTATIN est administré soit en monothérapie, soit comme adjuvant à un régime alimentaire et à d'autres traitements hypolipémiants comme l'aphérèse.

Enfants (10 à 17 ans)

ROSUVASTATIN est indiqué comme traitement adjuvant à un régime alimentaire pour la réduction d'une valeur élevée du cholestérol total (CT), du C-LDL et de l'apo B chez les garçons et les filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir **ESSAIS CLINIQUES**), lorsque la réponse à un régime alimentaire seul a été insuffisante.

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs

Chez les patients adultes n'ayant aucun antécédent connu d'événement cardiovasculaire ou vasculaire cérébral, mais présentant au moins deux facteurs de risque classiques de maladie cardiovasculaire (voir **ESSAIS CLINIQUES**), ROSUVASTATIN est indiqué pour réduire le risque :

- d'infarctus du myocarde non mortel;
- d'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel;
- de revascularisation des artères coronaires.

CONTRE-INDICATIONS

ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients de ce produit (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**);
- maladie hépatique évolutive ou élévation persistante inexplicée des transaminases sériques (taux dépassant le triple de la limite supérieure de la normale) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- grossesse ou allaitement;

Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et de la membrane cellulaire). ROSUVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si la conception est très peu probable et uniquement après que la patiente a été informée des risques. Si celle-ci devient enceinte durant le traitement, on doit alors interrompre immédiatement l'administration de ROSUVASTATIN et l'avertir des risques auxquels le fœtus est exposé. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse ne devrait pas avoir d'effet appréciable sur l'issue du traitement prolongé de l'hypercholestérolémie primitive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** — Populations particulières, Grossesse et Allaitement).

- Usage concomitant de cyclosporine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

ROSUVASTATIN à 40 mg est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients asiatiques

- Patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :
 - Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
 - Antécédents de toxicité musculaire associée à la prise d'un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase
 - Prise concomitante d'un fibrate ou de niacine
 - Insuffisance hépatique grave
 - Insuffisance rénale grave ($Cl_{cr} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Insuffisance rénale)
 - Hypothyroïdie
 - Consommation abusive d'alcool
 - Situations pouvant provoquer une augmentation du taux plasmatique de rosuvastatine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique, Populations et états particuliers)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant de commencer un traitement par ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique), il faut essayer de normaliser l'hypercholestérolémie à l'aide d'un régime alimentaire approprié, d'exercices physiques et d'une réduction pondérale chez les patients qui ont un excès de poids. On doit également tenter de traiter les autres troubles médicaux sous-jacents et les facteurs de risque cardiovasculaire associés. Tout patient qui a déjà suivi un traitement par ROSUVASTATIN ou par un autre hypolipidémiant doit en informer son médecin lors de visites ultérieures.

Appareil cardiovasculaire

Co-enzyme Q₁₀ (ubiquinone)

Les taux d'ubiquinone n'ont pas été mesurés lors des essais cliniques sur la rosuvastatine calcique. Une importante diminution des taux d'ubiquinone circulante a été observée chez des patients traités par d'autres statines. On ignore les conséquences cliniques que pourrait avoir une carence prolongée provoquée par les statines, mais d'aucuns ont signalé qu'une diminution du taux d'ubiquinone myocardique pourrait déclencher une insuffisance cardiaque dans les cas limites (voir **RÉFÉRENCES**).

Système endocrinien et métabolisme

Fonction endocrinienne

Les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase perturbent la synthèse du cholestérol et diminuent les taux de cholestérol. De ce fait, ils pourraient théoriquement atténuer la production surrénalienne ou gonadique d'hormones stéroïdes. La rosuvastatine n'a présenté aucun effet sur les taux de cortisol mesurés sans stimulation ni sur le métabolisme thyroïdien évalué par les concentrations plasmatiques de thyrostimuline (TSH). Les réserves de corticostéroïdes et la cortisolémie n'ont pas été réduites chez les patients sous rosuvastatine calcique. Des études cliniques sur d'autres inhibiteurs de

l'HMG Co-A réductase semblent indiquer que ces agents ne réduisent pas les taux plasmatiques de testostérone. Les effets des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés. On ignore, s'il en est, leurs effets sur l'axe hypophyso-gonadique chez les femmes non ménopausées.

Les patients qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien au cours du traitement par la rosuvastatine doivent faire l'objet d'une évaluation adéquate. Il faut d'ailleurs se montrer prudent si l'on administre un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase ou tout autre hypocholestérolémiant à des patients qui reçoivent d'autres médicaments susceptibles de réduire les concentrations d'hormones stéroïdiennes endogènes (p. ex., le kétoconazole, la spironolactone ou la cimétidine).

Glycémie

Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'Hb A_{1c} ont été signalés avec les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase en tant que classe. Chez certains patients présentant un risque élevé de diabète, l'hyperglycémie a été suffisante pour faire évoluer les patients vers un état diabétique. Toutefois, les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur cette faible augmentation du risque. Une surveillance périodique de ces patients est recommandée.

Dans le cadre de l'étude JUPITER, on a observé que la rosuvastatine à 20 mg élève la glycémie dans une mesure suffisante pour déclencher le diabète chez certains sujets auparavant prédiabétiques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Effet sur la lipoprotéine A [Lp(a)]

Chez certains patients, les bienfaits de la réduction des taux de CT et de C-LDL peuvent être partiellement amoindris par une augmentation concomitante des taux de Lp(a). Or selon les connaissances actuelles, l'augmentation des taux de Lp(a) constituerait également un facteur de risque de coronaropathie. Il est donc important d'encourager les patients sous rosuvastatine qui sont exposés à ce risque de continuer à observer les modifications du mode de vie à visée thérapeutique.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Effets hépatiques

ROSUVASTATIN est contre-indiqué dans les cas de maladie hépatique évolutive ou d'élévation persistante inexplicquée des transaminases sériques (taux dépassant le triple de la limite supérieure de la normale).

Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, on recommande d'évaluer la fonction hépatique avant, puis trois mois après l'instauration de la prise de ROSUVASTATIN, ou encore si la dose est augmentée à 40 mg. L'administration de ROSUVASTATIN doit être arrêtée ou la dose réduite si le taux de transaminases dépasse le triple de la limite supérieure de la normale.

La prudence s'impose lorsqu'on administre ROSUVASTATIN ou tout autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase à des patients qui consomment de l'alcool en quantités substantielles ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.

Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée chez un petit nombre de patients sous rosuvastatine (moins de 0,5 %). La plupart des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.

De rares comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas d'insuffisance hépatique mortelle ou non chez des patients ayant reçu des statines, y compris la rosuvastatine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). En cas de lésion hépatique grave accompagnée de symptômes et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère durant le traitement par ROSUVASTATIN, il faut rapidement mettre fin au traitement. L'administration de ROSUVASTATIN ne doit pas être reprise si aucune autre étiologie n'a été découverte.

Insuffisance hépatique

Aucun signe d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine n'a été noté chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, sauf dans les deux cas les plus graves (scores de Child-Pugh de 8 et 9), chez qui l'exposition générale a au moins doublé par rapport à celle des sujets ayant un score de Child-Pugh moins élevé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Insuffisance hépatique).

Effets musculaires

De rares cas de rhabdomyolyse accompagnée d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobinurie ont été signalés avec l'emploi de la rosuvastatine calcique ou d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase.

Des effets sur les muscles squelettiques — myalgie, myopathie et, dans de rares cas, rhabdomyolyse — ont été signalés chez des patients sous rosuvastatine calcique, en particulier à la dose de 40 mg, mais également aux autres doses.

Le risque de myopathie, affection définie par des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'un taux de créatine-kinase (CK) 10 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale, doit être envisagé chez tout patient qui présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaires et (ou) une élévation marquée de la CK. Il faut faire savoir au patient qu'il doit signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables, surtout si ces signes sont accompagnés de malaises ou de fièvre. Le taux de CK doit être mesuré chez tout patient qui présente des signes ou des symptômes évoquant une myopathie. L'administration de ROSUVASTATIN doit être interrompue en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie, de même qu'en cas d'augmentation marquée de la CK ($> 10 \times$ LSN). De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire, caractérisée sur le plan clinique par une faiblesse persistante des muscles proximaux et une hausse de la créatine-kinase sérique, ont été signalés durant le traitement ou après son interruption chez des patients sous statines, dont la rosuvastatine. Des épreuves neuromusculaires et sérologiques additionnelles pourraient être nécessaires, de même qu'un traitement par des immunosuppresseurs.

Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse

La rosuvastatine calcique, comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, ne devrait pas être prescrite, sinon qu'avec prudence, aux patients qui présentent des facteurs de prédisposition à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :

- des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- des antécédents de toxicité musculaire causée par un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase;
- l'utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine;
- l'hypothyroïdie;
- l'alcoolisme;
- la pratique d'exercices physiques extrêmement intenses;
- un âge > 70 ans;
- une insuffisance rénale;
- une insuffisance hépatique;
- un diabète associé à une infiltration graisseuse du foie;
- une intervention chirurgicale ou un traumatisme;
- un état de santé fragile;
- un état susceptible de faire augmenter la concentration plasmatique de l'ingrédient actif (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Populations et états particuliers).

Dans les études sur la rosuvastatine calcique, aucune augmentation de l'effet sur les muscles squelettiques n'a été mise en évidence lorsque cet agent a été administré avec un autre médicament, comme les dérivés de l'acide fibrique (y compris le fénofibrate et le gemfibrozil), l'acide nicotinique, les antifongiques de type azole et les macrolides. Cependant, une augmentation de la fréquence de myosite et de myopathie a été observée chez des patients prenant ces agents en concomitance avec d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase.

L'administration de ROSUVASTATIN doit être interrompue temporairement ou définitivement chez tout patient présentant un état aigu grave évoquant la myopathie ou prédisposant à la rhabdomyolyse (p. ex. sepsie, hypotension, chirurgie lourde, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques majeurs ou convulsions non maîtrisées).

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²), les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ont triplé par rapport à celles des sujets sains et, par conséquent, l'administration de 40 mg de ROSUVASTATIN est contre-indiquée chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Insuffisance rénale).

Légère ou modérée, la néphropathie a eu peu d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine de sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale.

Une protéinurie, détectée à la bandelette réactive, et une hématurie microscopique ont été observées chez des patients ayant reçu de la rosuvastatine lors du programme clinique de mise au point de la rosuvastatine calcique, en particulier chez les sujets ayant reçu des doses supérieures au schéma

posologique recommandé (c.-à-d. 80 mg). L'analyse d'urine a révélé des anomalies (protéinurie détectée à la bandelette réactive) chez des patients prenant de la rosuvastatine calcique et d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Ces anomalies étaient plus fréquentes chez les patients ayant reçu 40 mg de rosuvastatine que chez ceux ayant reçu des doses plus faibles de rosuvastatine ou d'une autre statine utilisée comme agent de comparaison. Une protéinurie a été décelée à la bandelette réactive (passant de ~0 à \geq ++) à un moment donné au cours du traitement chez moins de 1 % des patients ayant reçu 10 mg ou 20 mg de rosuvastatine et chez environ 3 % des patients ayant reçu 40 mg de rosuvastatine. Les protéines détectées étaient surtout d'origine tubulaire. Dans la plupart des cas, la protéinurie était transitoire et a diminué ou disparu spontanément pendant la poursuite du traitement. Elle ne s'est pas révélée un facteur prédictif de néphropathie aiguë ou progressive.

Néanmoins, une réduction de la dose peut être envisagée dans les cas de protéinurie persistante inexplicée mise en évidence par les analyses de routine.

Sensibilité/résistance

Hypersensibilité

On a signalé, chez des patients ayant reçu d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, ce qui semble être un syndrome d'hypersensibilité comprenant une ou plusieurs des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome de type lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélique, angéite, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, présence d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, malaise, dyspnée, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, incluant le syndrome de Stevens-Johnson. Mettre fin au traitement en cas d'hypersensibilité présumée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Grossesse

ROSUVASTATIN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Allaitement

On ignore si la rosuvastatine passe dans le lait maternel. Étant donné le risque de réactions indésirables chez les nourrissons, les femmes sous rosuvastatine calcique ne doivent pas allaiter (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (10 à 17 ans)

Comparativement au placebo, des hausses du taux sérique de créatinine kinase (CK) de plus de $10 \times$ LSN ont été observées plus souvent chez les enfants traités par la rosuvastatine calcique, et cette hausse (accompagnée ou non de symptômes musculaires) était plus fréquente à mesure que la dose de rosuvastatine calcique augmentait (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Enfants).

L'évaluation de la croissance linéaire (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et des caractéristiques secondaires de maturation sexuelle selon les stades de Tanner chez les garçons et les filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans atteints

d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par la rosuvastatine calcique était limitée à une période de un an. Bien que la fonction d'endocrinologie, telles les perturbations hormonales, n'ait pas été évaluée, la rosuvastatine calcique n'a pas eu d'effet perceptible sur la croissance ni sur la maturation sexuelle. Les effets sur le cycle menstruel n'ont pas été évalués. Les doses de rosuvastatine calcique supérieures à 20 mg n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population de patients (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Enfants, **ESSAIS CLINIQUES**, Enfants et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Enfants).

On doit conseiller aux adolescentes d'utiliser des méthodes contraceptives appropriées durant un traitement par ROSUVASTATIN (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Cas particuliers, Grossesse).

L'expérience thérapeutique avec la rosuvastatine calcique chez les enfants (âgés de 8 ans et plus) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote se limite à 8 patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les personnes jeunes et les personnes âgées (≥ 65 ans) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Personnes âgées). Toutefois, les personnes âgées peuvent être davantage prédisposées à la myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Effets musculaires, Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse).

Race

D'après les résultats d'études pharmacocinétiques, dont une vaste étude menée en Amérique du Nord, l'exposition médiane à la rosuvastatine chez les sujets asiatiques (sujets d'origine philippine, chinoise, japonaise, coréenne, vietnamienne ou indo-asiatique) est environ deux fois plus élevée que celle que l'on peut observer chez un groupe témoin composé de sujets de race blanche. On doit donc tenir compte de cette augmentation pour décider de la posologie chez les sujets asiatiques, et se rappeler que la dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique, Populations et états particuliers, **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Race).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La rosuvastatine calcique est généralement bien tolérée. Les effets indésirables observés avec l'emploi de la rosuvastatine calcique sont généralement légers et transitoires.

L'expérience avec la rosuvastatine calcique dans les essais cliniques est vaste : 9800 patients traités par rosuvastatine calcique dans des études contrôlées par placebo, et 9855 patients traités par rosuvastatine calcique dans des études contrôlées par traitement actif. Dans l'ensemble, 2,6 % des patients traités par la rosuvastatine calcique et 1,8 % de ceux ayant pris le placebo ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent signalés, à une fréquence de ≥ 1 % et à un taux supérieur à celui attribué au placebo, étaient l'arthralgie, la douleur dans le haut de l'abdomen et l'élévation de la concentration d'alanine aminotransférase (ALT). Les

effets indésirables observés ou signalés dans le cadre des essais à court et à long terme apparaissent ci-dessous.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Adultes

Essais contrôlés à court terme

Les essais contrôlés à court terme ont été menés auprès de 1290 patients ayant participé à des études contrôlées par placebo d'une durée de 6 à 16 semaines (dont 768 ont pris la rosuvastatine) et 11 641 patients ayant participé à des études cliniques contrôlées par placebo et par comparateur actif d'une durée de 6 à 52 semaines (dont 5319 ont pris la rosuvastatine). Dans tous les essais cliniques contrôlés, 3,2 % des patients ont abandonné le traitement par la rosuvastatine calcique en raison des effets indésirables. Ce taux est comparable à celui qui a été signalé dans les études contrôlées par placebo.

Le tableau 1 présente les manifestations indésirables associées au traitement survenues chez plus de 1 % des sujets ayant participé aux études cliniques contrôlées par placebo sur la rosuvastatine.

Tableau 1 — Pourcentage de sujets ayant présenté des manifestations indésirables associées au traitement à une fréquence > 1 %, quel qu'ait été le traitement : ensemble des études contrôlées par placebo.

Système / Effet indésirable	Placebo (%) (n = 367)	Total sous rosuvastatine (%) (n = 768)
Organisme entier		
Douleur abdominale	2,2	1,7
Asthénie	0,5	1,3
Maux de tête	2,2	1,4
Appareil digestif		
Constipation	1,4	1,0
Diarrhée	1,6	1,3
Dyspepsie	1,9	0,7
Flatulence	2,7	1,8
Nausées	1,6	2,2
Appareil locomoteur		
Myalgie	0,5	1,6
Système nerveux		
Étourdissements	1,6	0,5
Insomnie	1,9	0,4

Essais contrôlés à long terme sur la morbidité et la mortalité

Dans l'étude JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) (voir Partie II : **ESSAIS CLINIQUES**), menée auprès de 17 802 participants traités par la rosuvastatine calcique à 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou ayant pris un placebo (n = 8901), la rosuvastatine calcique à 20 mg a été généralement bien tolérée. Les sujets ont été suivis en moyenne pendant deux ans.

Dans cette étude, 5,6 % des sujets traités par la rosuvastatine calcique et 5,5 % de ceux ayant pris un placebo ont abandonné le traitement en raison d'une manifestation indésirable. Les manifestations indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon de l'étude étaient : la myalgie, l'arthralgie, la douleur abdominale et la constipation. L'effet indésirable associé au médicament qui a été signalé chez 1 % et plus des patients, à un taux supérieur ou égal à celui observé sous placebo, était la myalgie (2,4 % chez les patients traités par la rosuvastatine calcique, 2,0 % chez ceux ayant pris un placebo).

Les manifestations indésirables se manifestant en cours de traitement, peu importe leur causalité, à une fréquence de 1 % et plus et à un taux supérieur à celui attribué au placebo chez les participants de l'étude JUPITER sont présentés au Tableau 2.

Tableau 2 — Pourcentage de sujets ayant présenté des manifestations indésirables en cours de traitement, peu importe la causalité, à une fréquence ≥ 1 % et supérieure à celle observée sous placebo : étude JUPITER

Système ou appareil / Manifestation indésirable	Placebo (%) (n = 8901)	Total sous rosuvastatine à 20 mg (%) (n = 8901)
Sang		
Anémie	2,1	2,2
Système cardiaque		
Palpitations	0,9	1,0
Appareil digestif		
Diarrhée	4,6	4,7
Constipation	3,0	3,3
Nausées	2,3	2,4
Troubles généraux		
Œdème périphérique	3,0	3,7
Fatigue	3,5	3,7
Système hépatobiliaire		
Lithiase biliaire	0,9	1,0
Infections		
Voies urinaires	8,6	8,7
Rhinopharyngite	7,2	7,6
Bronchite	7,1	7,2
Sinusite	3,7	4,0
Grippe	3,6	4,0
Voies respiratoires inférieures	2,7	2,9
Gastro-entérite	1,7	1,9

Système ou appareil / Manifestation indésirable	Placebo (%) (n = 8901)	Total sous rosuvastatine à 20 mg (%) (n = 8901)
Zona	1,4	1,6
Blessures		
Contusion	1,4	1,7
Épreuves de laboratoire		
Élévation du taux d'ALT	1,0	1,4
Élévation de la glycémie	0,7	1,0
Métabolisme		
Diabète	2,5	3,0
Appareil musculosquelettique		
Douleur dorsale	6,9	7,6
Myalgie	6,6	7,6
Arthrite	5,6	5,8
Arthralgie	3,2	3,8
Spasmes musculaires	3,2	3,6
Arthrose	1,4	1,8
Bursite	1,3	1,5
Douleur au cou	1,0	1,1
Ostéoporose	0,8	1,0
Néoplasmes		
Carcinome basocellulaire	0,9	1,0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	2,3	2,5
Système rénal		
Hématurie	2,0	2,4
Protéinurie	1,3	1,4
Appareil respiratoire		
Épistaxis	0,8	1,0

Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques (< 1 %)

Dans tous les essais cliniques, la fréquence des manifestations indésirables dont la relation avec le médicament est considérée comme possible, probable ou certaine est la suivante :

Peu courantes ($\geq 0,1$ % et < 1 %) : Prurit, éruptions cutanées, urticaire, arthralgie, faiblesse musculaire, arthrite, constipation, nausées, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique, élévation de la concentration d'ALT, élévation de la concentration de créatine phosphokinase, élévation du taux d'enzymes hépatiques, élévation de la créatinine, paresthésie, tremblements, douleur généralisée, protéinurie, sinusite, insomnie, fonction hépatique anormale, vertige, diabète

Rares ($\geq 0,01$ % et $< 0,1$ %) : Myopathie (y compris la myosite), rhabdomyolyse et réactions d'hypersensibilité y compris l'œdème de Quincke.

Les manifestations indésirables additionnelles ci-dessous ont été signalées dans des essais cliniques contrôlés, quelle qu'en ait été la cause :

Lésion accidentelle, douleur dorsale et thoracique, syndrome grippal, infection, infection urinaire, diarrhée, flatulence, gastro-entérite, hypertonie, bronchite, intensification de la toux, rhinite et pharyngite.

La rosuvastatine calcique n'a eu aucun effet néfaste sur le cristallin dans les études cliniques contrôlées de longue durée.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases hépatiques et de la créatine-kinase (CK) a été observée chez un petit nombre de patients sous rosuvastatine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques).

L'analyse d'urine a révélé des anomalies (protéinurie détectée à la bandelette réactive) chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine calcique et d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Les protéines détectées étaient surtout d'origine tubulaire. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou a disparu spontanément avec la poursuite du traitement et ne s'est pas révélée un facteur prédictif de néphropathie aiguë ou évolutive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Troubles rénaux).

Dans l'étude JUPITER, l'apparition de cas de diabète, un paramètre d'évaluation secondaire précisé dans le protocole de l'étude, a été signalée plus fréquemment chez les patients traités par la rosuvastatine calcique (2,8 %) que chez ceux ayant pris un placebo (2,3 %). En outre, une légère augmentation du nombre de sujets dont la glycémie à jeun s'est élevée à un taux $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) a été notée dans le groupe traité par la rosuvastatine calcique dont la plupart affichaient déjà un risque élevé de présenter du diabète. Une élévation de 0,1 % du taux moyen d'HbA_{1c} a été attribuée à la rosuvastatine calcique, par comparaison au placebo. La relation de cause à effet entre les statines et le diabète n'a pas été établie de façon définitive.

Enfants (10 à 17 ans)

Le profil d'innocuité de la rosuvastatine calcique chez les enfants (garçons et filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) est comparable à celui observé chez les adultes, quoique des hausses de la CK $> 10 \times$ LSN (accompagnées ou non de symptômes musculaires) aient été observées plus souvent chez les enfants dans le cadre d'une étude clinique.

La rosuvastatine calcique a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo portant sur des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Durant la phase à double insu de 12 semaines (n = 176), les patients ont été randomisés pour prendre la rosuvastatine calcique à 5 mg, 10 mg ou 20 mg, ou un placebo. Une hausse de la CK de plus de $10 \times$ LSN a été observée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par la rosuvastatine calcique (2 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 des 46 patients sous placebo.

Une myopathie a été rapportée chez 2 patients du groupe rosuvastatine calcique, un sous 10 mg et un sous 20 mg. Durant la phase ouverte de l'étude à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif (n = 173), on a augmenté à 20 mg la dose de rosuvastatine calcique de 122 des 173 patients; après quoi, la CK de 4 d'entre eux (2,3 %) a augmenté pour atteindre un taux $> 10 \times$ LSN (accompagnée ou non de symptômes musculaires). Tous les patients chez qui la CK avait augmenté ont soit poursuivi le traitement, soit l'ont repris après une interruption.

Une myalgie a été signalée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par la rosuvastatine calcique (1 sous 5 mg, 1 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 enfant sur 46 qui prenait le placebo durant la phase à double insu de 12 semaines. Durant la phase ouverte de l'étude de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, 5 enfants traités par la rosuvastatine calcique sur 173 (2,9 %) ont eu une myalgie.

Le changement moyen du taux d'ALT et d'AST par rapport au départ était légèrement plus important dans le groupe rosuvastatine calcique que dans le groupe placebo; ce changement n'était cependant pas considéré significatif sur le plan clinique. Le taux d'ALT d'un patient a augmenté pour atteindre plus de $3 \times$ LSN, mais est retourné aux valeurs normales après l'interruption du traitement.

Deux cas de dépression ont été signalés chez des enfants traités par la rosuvastatine calcique à 20 mg. Dans l'un de ces cas, le chercheur a établi une relation de cause à effet avec le traitement.

Les manifestations indésirables signalées dans la population adulte n'ont pas toutes été observées dans les essais cliniques menés chez les enfants. Cependant, les mêmes mises en garde et précautions en matière d'emploi du médicament et de manifestations indésirables en vigueur chez les adultes s'appliquent chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Étant donné que les effets indésirables survenant après la commercialisation sont signalés volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision, ni d'établir un lien de cause à effet avec le médicament. Outre les manifestations indésirables susmentionnées, les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées pendant la phase de pharmacovigilance de la rosuvastatine calcique, peu importe l'évaluation de la causalité.

Effets sur les muscles squelettiques : Très rares : arthralgie, myopathie nécrosante à médiation immunitaire

Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, le nombre de cas de rhabdomyolyse signalés au cours de la phase de pharmacovigilance est plus élevé chez les patients ayant reçu la dose approuvée la plus forte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Effets musculaires).

Troubles hématologiques : Des cas de thrombocytopénie ont été signalés avec la rosuvastatine calcique.

Troubles hépatobiliaires : Très rares : ictère, hépatite

Troubles du système nerveux : Très rares : perte de mémoire; fréquence inconnue : neuropathie périphérique

Troubles endocriniens : augmentation de la glycémie à jeun et des taux d'Hb A_{1c} signalée avec la rosuvastatine calcique

Autres : Rares : pancréatite; Très rares : gynécomastie

Les effets indésirables suivants ont été signalés à l'emploi de certaines statines :

Troubles du sommeil, incluant insomnie et cauchemars.

Troubles de l'humeur, incluant dépression.

Cas d'insuffisance hépatique, parfois mortelle, parfois non.

Des cas de dysfonction érectile ont été signalés à l'emploi de statines.

Pneumopathie interstitielle : De très rares cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés, en particulier pendant un traitement au long cours. Si on soupçonne l'apparition d'une pneumopathie interstitielle, on doit mettre fin au traitement par statine.

De rares cas d'insuffisance cognitive (p. ex. pertes de mémoire, oublis, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associée à l'emploi des statines ont été signalés après la commercialisation. Ces manifestations, observées avec toutes les statines, sont généralement bénignes et réversibles à l'arrêt du traitement. La période précédant leur apparition est variable (1 jour à plusieurs années), tout comme leur durée (médiane de 3 semaines).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Dans les essais cliniques sur la rosuvastatine calcique, il n'y a eu aucun signe d'effets accrus sur les muscles squelettiques lors de l'administration concomitante de rosuvastatine et de tout autre médicament. Cependant, tous les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, y compris la rosuvastatine calcique, peuvent entraîner une augmentation liée dose-dépendante des taux sériques de transaminases et de CK. Une hausse de la fréquence de myosite et de myopathie a été observée chez des patients prenant d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase en concomitance avec de la cyclosporine, des dérivés de l'acide fibrique (notamment le gemfibrozil), de l'acide nicotinique, des antifongiques de type azole ou des macrolides.

Inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀

Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement importante entre la rosuvastatine (en tant que substrat, inhibiteur ou inducteur) et le cytochrome P₄₅₀. Par conséquent, l'administration conjointe de rosuvastatine et de médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ risque peu d'entraîner une interaction médicament-médicament. Comme le démontrent certaines études portant sur des inhibiteurs connus du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A (kétoconazole, fluconazole), l'élimination de la rosuvastatine ne dépend pas assez de cette isoenzyme pour qu'on observe une interaction clinique.

Inhibiteurs des protéines de transport

La rosuvastatine constitue un substrat pour certaines protéines de transport, dont les transporteurs hépatocytaires d'influx OATP1B1 et d'efflux BCRP. L'administration concomitante de ROSUVASTATIN et d'inhibiteurs de ces protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et, partant, du risque de myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Considérations posologiques dans des cas particuliers et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Interactions médicament-médicament [Tableau 3]).

Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides

L'administration concomitante de fénofibrate et de rosuvastatine calcique à 10 mg n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de l'un ou de l'autre de ces médicaments. En outre, on n'a pas observé de myopathie ni de hausse marquée de la CK (taux supérieur à 10 fois la LSN) dans une étude menée chez 128 patients ayant reçu 10 mg, 20 mg ou 40 mg de rosuvastatine calcique en association avec de la niacine à libération prolongée, ou dans une deuxième étude menée chez 103 patients ayant reçu 5 mg ou 10 mg de rosuvastatine calcique en concomitance avec du fénofibrate. D'après les données susmentionnées, aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été observée. Aucune donnée n'est disponible dans le cas des autres fibrates.

D'après les rapports de pharmacovigilance, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) administrée à des doses modifiant le bilan lipidique peuvent accroître le risque de myopathie s'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, probablement parce qu'ils peuvent eux-mêmes provoquer une myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Effets musculaires, Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse). Par conséquent, l'administration concomitante de fibrates devrait être évitée.

Traitements concomitants n'entraînant pas d'interaction cliniquement significative

Chélateurs des acides biliaires : ROSUVASTATIN peut être administré avec un chélateur des acides biliaires (p. ex. la cholestyramine).

Ézétimibe : L'administration concomitante d'ézétimibe et de rosuvastatine calcique a entraîné une hausse de 19 % de l'ASC de la rosuvastatine. Cette légère hausse n'est pas jugée importante sur le plan clinique.

Kétoconazole : La coadministration de kétoconazole et de rosuvastatine calcique n'entraîne aucune variation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Érythromycine : La coadministration d'érythromycine et de rosuvastatine calcique entraîne une légère baisse des concentrations plasmatiques de rosuvastatine. Cette réduction n'est pas cliniquement significative.

Fluconazole : La coadministration de fluconazole et de rosuvastatine calcique entraîne une augmentation de 14 % de l'ASC de la rosuvastatine. Cette légère hausse n'est pas cliniquement significative.

Digoxine : L'administration concomitante de digoxine et de rosuvastatine calcique n'entraîne pas d'interaction cliniquement significative.

Rifampine : L'administration concomitante de rifampine et de rosuvastatine calcique n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Autres médicaments : Bien qu'aucune étude portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses n'ait été menée, la rosuvastatine calcique a été étudiée chez plus de 5300 patients dans des essais cliniques. Plusieurs d'entre eux prenaient divers médicaments, notamment des antihypertenseurs (bêtabloquants, bloqueurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et diurétiques), des antidiabétiques (biguanides, sulfonyles, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et thiazolidinediones) et des agents d'hormonothérapie substitutive. Or, aucune interaction d'importance clinique n'a été notée.

Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau 3 se base soit sur des comptes rendus d'observation ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 3 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Immunosuppresseurs (y compris la cyclosporine)	Des patients ayant subi une transplantation cardiaque ont reçu de la rosuvastatine calcique (10 mg ou 20 mg) au moins 6 mois après l'intervention. La médication concomitante comprenait de la cyclosporine, de la prednisone et de l'azathioprine. Les résultats ont montré que la pharmacocinétique de la cyclosporine n'a pas été modifiée par la rosuvastatine. Toutefois, la cyclosporine a fait augmenter l'exposition générale à la rosuvastatine de 11 fois (C_{max}) et de 7,1 fois (ASC_{0-24}) comparativement aux données historiques compilées chez des sujets sains.	L'administration concomitante de ROSUVASTATIN et de cyclosporine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Inhibiteurs de la protéase	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique et de divers inhibiteurs de la protéase, y compris plusieurs en association avec le ritonavir, à des volontaires en bonne santé a entraîné les variations suivantes des concentrations plasmatiques de rosuvastatine : Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg (<i>qd</i> pendant 8 jours), rosuvastatine calcique 10 mg (dose unique); hausse de l' ASC_{0-24} moyenne de la rosuvastatine d'environ 3,1 fois. Siméprévir 150 mg (<i>qd</i> pendant 7 jours), rosuvastatine calcique 10 mg (dose unique); hausse de la C_{max} de la rosuvastatine d'environ 3,2 fois et de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,8 fois. Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg (<i>bid</i> pendant 17 jours), rosuvastatine calcique 20 mg (<i>qd</i> pendant 7 jours); hausse de l' ASC_{0-24} moyenne de la rosuvastatine d'environ 2,1 fois. Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg (<i>bid</i> pendant 7 jours), rosuvastatine calcique 10 mg (<i>qd</i> pendant 7 jours); hausse de l' ASC_{0-24} moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,5 fois. Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg (<i>bid</i> pendant 11 jours), rosuvastatine calcique 10 mg (dose unique); hausse de l' ASC_{0-24} moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,4 fois. Fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg (<i>qd</i> pendant 8 jours), rosuvastatine calcique 10 mg (dose unique); aucune variation significative de l' ASC_{0-24} moyenne de la rosuvastatine.	En administration concomitante avec l'atazanavir/le ritonavir ou le siméprévir, la dose de ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour. En administration concomitante avec le lopinavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le tipranavir/ritonavir, la dose de ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Gemfibrozil	La coadministration d'une seule dose de rosuvastatine (10 mg) à des volontaires sains prenant du gemfibrozil (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de la C_{max}	En raison d'un risque accru observé de myopathie/rhabdomyolyse, un traitement associant ROSUVASTATIN et le gemfibrozil

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
	et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine de 2,2 et de 1,9 fois, respectivement.	doit être évité. S'ils sont utilisés ensemble, la dose de ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour.
Clopidogrel	L'administration concomitante de ROSUVASTATIN à 20 mg (dose unique) avec le clopidogrel à 300 mg (dose d'attaque), suivie de 75 mg après 24 heures, a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 2 fois.	En administration concomitante avec le clopidogrel, la dose de ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Eltrombopag	Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose unique de 5 mg de rosuvastatine calcique et, pendant 10 jours, d'une dose quotidienne de 75 mg d'eltrombopag, a entraîné une augmentation de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,6 fois.	En administration concomitante avec l'eltrombopag, la dose de ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Dronédarone	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique et de dronédarone (400 mg <i>bid</i>) a entraîné une augmentation de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,4 fois.	En administration concomitante avec le dronédarone, la dose de ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Itraconazole	Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg de rosuvastatine calcique et, pendant 5 jours, d'une dose quotidienne de 200 mg d'itraconazole, a entraîné une augmentation de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 1,4 fois.	En administration concomitante avec l'itraconazole, la dose de ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Anticoagulants coumariniques	Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, la coadministration de ROSUVASTATIN et d'un coumarinique (p. ex. warfarine) est susceptible d'entraîner une augmentation du rapport normalisé international (RNI) par rapport à l'emploi d'un coumarinique seul. Chez des sujets sains, la coadministration de 40 mg de rosuvastatine (pendant 10 jours) et de 25 mg de warfarine (une seule dose) a entraîné un RNI _{max} et une ASC du RNI plus élevés en moyenne que l'administration de warfarine seule. La coadministration de rosuvastatine calcique à 10 mg et à 80 mg à des patients soumis à un traitement stable par la warfarine a entraîné une augmentation cliniquement importante du RNI (> 4; au départ : 2-3). On ignore le mécanisme de ce phénomène, mais il s'agit probablement d'une interaction pharmacodynamique avec la warfarine, car aucune variation pertinente de la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des médicaments n'a été observée.	Il est recommandé de surveiller le RNI des patients sous coumariniques lors de l'instauration ou de l'interruption du traitement par la rosuvastatine ou après un ajustement posologique. Par ailleurs, le traitement par la rosuvastatine n'a été associé à aucun saignement ni variation du RNI chez des patients ne prenant pas d'anticoagulant.

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	La prise simultanée de rosuvastatine calcique et d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium en suspension a fait baisser environ de moitié la concentration plasmatique de rosuvastatine.	La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été examinée. Toutefois, l'effet a été atténué lorsque l'antiacide a été administré 2 heures après la rosuvastatine calcique. Cette interaction ne devrait pas être cliniquement pertinente si ce genre d'antiacide n'est pris que rarement. Si un patient prend souvent des antiacides, on doit lui conseiller de prendre ROSUVASTATIN à un moment de la journée où son besoin d'antiacide est peu probable.
Acide fusidique	Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'a été menée. Comme avec les autres statines, des effets liés aux muscles, dont la rhabdomyolyse, ont été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance lorsque la rosuvastatine et l'acide fusidique ont été administrés en concomitance.	L'administration concomitante de ROSUVASTATIN avec l'acide fusidique doit être évitée. Il peut être approprié d'interrompre temporairement le traitement par ROSUVASTATIN si l'emploi de l'acide fusidique est nécessaire.
Contraceptifs oraux	Lorsque la rosuvastatine calcique (40 mg) a été coadministrée avec un contraceptif oral représentatif (éthinyloestradiol [35 µg] et norgestrel [180 µg les jours 1 à 7, 215 µg les jours 8 à 15, 250 µg les jours 16 à 21]), aucune diminution de l'efficacité contraceptive n'a été observée. Par ailleurs, une augmentation des concentrations plasmatiques (ASC) d'éthinyloestradiol (26 %) et de norgestrel (34 %) est survenue.	Cette augmentation des taux plasmatiques est à considérer lors du choix de la dose de contraceptifs oraux.

La dose de ROSUVASTATIN doit être ajustée lorsque d'autres agents qui augmentent l'exposition à la rosuvastatine doivent être administrés en concomitance. Ainsi, si l'on prévoit une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine supérieure ou égale à environ 2 fois, on commencera par une dose quotidienne de ROSUVASTATIN de 5 mg. La dose maximale quotidienne de ROSUVASTATIN doit être ajustée de telle sorte que l'exposition à la rosuvastatine n'excède pas celle à laquelle devrait donner lieu l'administration d'une dose quotidienne de 40 mg de ROSUVASTATIN en l'absence d'interaction médicamenteuse (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Interactions médicament-médicament [Tableau 3]).

Aucune étude d'interactions médicament-médicament n'a été menée chez les enfants (garçons et filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Interactions médicament-aliments

ROSUVASTATIN se prend avec ou sans aliments (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-herbes médicinales

Baicaline : L'administration concomitante de baicaline (50 mg *tid* pendant 14 jours) et de rosuvastatine calcique (dose unique de 20 mg) a entraîné une diminution de 47 % de l'ASC de la rosuvastatine.

Silymarine (constituant du chardon Marie) : L'administration concomitante de silymarine (140 mg *tid* pendant 5 jours) et de rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) n'a entraîné aucune variation des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les patients doivent suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard au moins équivalent à la diète ATP III (recommandations du *National Cholesterol Education Program* [NCEP] des États-Unis : *Adult Treatment Panel III*) avant de commencer à prendre ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique). Le régime alimentaire doit se poursuivre durant la prise de ROSUVASTATIN. Dans les cas appropriés, il convient d'instaurer un programme de contrôle du poids et d'exercice physique.

Avant de commencer la prise de ROSUVASTATIN, on doit exclure les causes secondaires de l'hyperlipidémie et effectuer un bilan lipidique.

ROSUVASTATIN se prend le matin ou le soir, avec ou sans aliments.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes

Hypercholestérolémie

La gamme posologique de ROSUVASTATIN est de 5 à 40 mg par voie orale, une fois par jour. Chez la plupart des patients, la dose initiale de ROSUVASTATIN recommandée est de 10 mg par voie orale, une fois par jour. La dose de 10 mg suffit à assurer une bonne maîtrise de la lipidémie chez la plupart des patients. Au besoin, la posologie peut être ajustée à intervalles de 2 à 4 semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte au bout de 2 à 4 semaines et se maintient durant un traitement prolongé.

On peut envisager une dose initiale de 5 mg de ROSUVASTATIN une fois par jour dans le cas des patients qui ont besoin d'une réduction moins marquée du C-LDL ou qui ont des facteurs prédisposant à la myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Effets musculaires).

Dans le cas des patients qui passent à ROSUVASTATIN après avoir pris un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase, il convient d'amorcer le traitement à une dose de 10 mg, même si le sujet prenait auparavant une forte dose de l'autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase. En présence d'une hypercholestérolémie grave, on peut envisager une dose de 20 mg de rosuvastatine chez ces patients.

On peut envisager de commencer le traitement à une dose de 20 mg chez les patients atteints d'hypercholestérolémie grave (notamment d'hypercholestérolémie familiale). Ces patients doivent être suivis de près.

La dose de 40 mg une fois par jour ne doit être employée que dans les cas d'hypercholestérolémie graves si l'effet désiré n'est pas obtenu avec la dose de 20 mg et si les patients n'ont pas de facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La consultation d'un spécialiste est recommandée quand le traitement par ROSUVASTATIN à la dose de 40 mg est instauré.

La dose de ROSUVASTATIN doit être individualisée selon les valeurs initiales du C-LDL, du rapport CT/C-HDL et/ou des triglycérides, de sorte que les valeurs lipidiques cibles recommandées soient atteintes avec la plus faible dose possible.

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs

Il a été observé qu'une dose de 20 mg, administrée une fois par jour, abaisse le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Considérations posologiques dans des cas particuliers

Insuffisance hépatique

La gamme posologique habituelle s'applique aux cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, en présence d'insuffisance hépatique grave, une exposition générale accrue a été observée; la dose de ROSUVASTATIN ne doit donc pas dépasser 20 mg une fois par jour chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques et Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale

La gamme posologique habituelle s'applique aux cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Une exposition générale accrue a été observée chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), la dose de ROSUVASTATIN doit être initialement de 5 mg, et ne pas dépasser 10 mg une fois par jour (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Troubles rénaux, Insuffisance rénale).

Race

Chez les patients asiatiques, la dose initiale de ROSUVASTATIN est de 5 mg une fois par jour. Prendre en considération la possibilité d'une augmentation de l'exposition générale au moment de décider du traitement. La dose maximale de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières, Race).

Enfants (10 à 17 ans)

Chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale recommandée de ROSUVASTATIN est de 5 mg une fois par jour, par voie orale. La dose de ROSUVASTATIN doit être individualisée selon les valeurs initiales du C-LDL et l'objectif thérapeutique recommandé. La dose quotidienne maximale pour cette population de patients est de

10 mg.

L'innocuité et l'efficacité des doses de rosuvastatine calcique supérieures à 20 mg n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population.

L'expérience thérapeutique avec la rosuvastatine calcique chez les enfants (âgés de 8 ans et plus) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote se limite à 8 patients. L'emploi de rosuvastatine calcique dans cette population doit être supervisé par un spécialiste (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Cas particuliers, Enfants).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières, Personnes âgées).

Polymorphismes génétiques

Il a été démontré que les génotypes SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC et ABCG2 (BCRP) c.421AA sont associés à une exposition à la rosuvastatine (ASC) plus élevée que celle observée chez les patients porteurs des génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Par conséquent, la dose maximale de ROSUVASTATIN recommandée chez les patients porteurs du génotype c.521CC ou c.421AA est de 20 mg une fois par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique, Populations et états particuliers).

Traitement concomitant

La rosuvastatine constitue un substrat pour certaines protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (incluant la rhabdomyolyse) est plus élevé lorsque ROSUVASTATIN est administré en concomitance avec certains médicaments qui, en raison d'interactions avec ces protéines de transport (p. ex. la cyclosporine et certains inhibiteurs de la protéase, y compris les associations de ritonavir et d'atazanavir, de darunavir, de lopinavir et/ou de tipranavir, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine. Lorsque cela est possible, il faut envisager l'utilisation d'un autre genre de médicament et, au besoin, l'abandon temporaire du traitement par ROSUVASTATIN. S'il est impossible d'éviter l'administration de ces médicaments avec ROSUVASTATIN, il faut évaluer avec soin les bienfaits et les risques associés au traitement concomitant et aux ajustements posologiques de ROSUVASTATIN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique, Populations et états particuliers).

SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique du surdosage. En cas de surdosage, un traitement symptomatique s'impose ainsi que des interventions de soutien au besoin. L'hémodialyse n'améliore pas l'élimination de la rosuvastatine de façon appréciable.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Énantiomériquement pure, ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) est un hypolipidémiant de synthèse puissant qui inhibe de manière sélective et compétitive la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG Co-A) réductase, c'est-à-dire l'enzyme qui catalyse la conversion de l'HMG Co-A en mévalonate, étape limitante qui a lieu au début de la biosynthèse du cholestérol.

Des études ont montré que la rosuvastatine calcique abaisse les taux plasmatiques de cholestérol et de lipoprotéines en inhibant l'HMG Co-A réductase et la synthèse du cholestérol dans le foie, et en augmentant le nombre de récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL) à la surface des cellules hépatiques, ce qui a pour effet de stimuler la capture et le catabolisme des LDL. De plus, la rosuvastatine calcique inhibe la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), ce qui réduit le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

Pharmacodynamie

Des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont établi que des taux élevés de C-LDL, de faibles taux de C-HDL et des taux plasmatiques élevés de TG favorisent l'athérosclérose chez l'humain et constituent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Certaines études ont également montré que le rapport C-total/C-HDL est le paramètre qui permet le mieux de prévoir une coronaropathie. Au contraire, l'augmentation des taux de C-HDL est associée à une diminution du risque cardiovasculaire. Il a été démontré que les pharmacothérapies qui abaissent les taux de C-LDL ou de TG en augmentant simultanément le C-HDL donnent lieu à des réductions dans la mortalité et la morbidité cardiovasculaires.

Voir aussi **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** – Pharmacologie humaine.

Pharmacocinétique

Absorption

ROSUVASTATIN se prend par voie orale. Après quoi, la rosuvastatine, le principe actif, est rapidement absorbée. Elle atteint sa concentration plasmatique maximale 3 à 5 heures après l'administration.

La concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose de rosuvastatine. La biodisponibilité absolue de la rosuvastatine est d'environ 20 %. L'administration de doses répétées ne donne lieu à aucune accumulation du médicament. ROSUVASTATIN peut être administré avec ou sans aliments. La prise du médicament le matin ou le soir ne modifie pas le taux d'absorption de la rosuvastatine, ni sa capacité à réduire le C-LDL.

Distribution

La rosuvastatine subit une extraction de premier passage au niveau du foie, principal organe de la synthèse du cholestérol et de l'élimination du C-LDL. À l'état d'équilibre, le volume de distribution moyen de la rosuvastatine est d'environ 134 litres. La rosuvastatine est liée à environ 90 % aux

protéines plasmatiques, à l'albumine surtout. Cette liaison est réversible et indépendante des concentrations plasmatiques.

Métabolisme

La rosuvastatine est peu métabolisée : environ 10 % d'une dose radiomarquée est récupérée sous forme de métabolites. Le métabolite principal est la *N*-desméthylrosuvastatine, formée principalement par le CYP2C9. Dans des études *in vitro*, on a démontré que ce composé comptait pour la moitié environ de l'activité inhibitrice de la rosuvastatine sur l'HMG Co-A réductase. Plus de 87 % de l'activité inhibitrice sur l'HMG Co-A réductase dans la circulation est attribuable à la substance mère.

Excrétion

Après l'administration d'une dose par voie orale, la rosuvastatine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces (90 %), et le reste dans l'urine. La partie récupérée dans les fèces se compose du médicament absorbé, des métabolites dans la bile et du médicament non absorbé. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de la rosuvastatine est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec la dose.

Populations et états particuliers

Enfants (10 à 17 ans)

L'âge ou le sexe n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. La pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les enfants de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote était comparable à celle des volontaires adultes. Après l'administration d'une dose unique de rosuvastatine calcique à 10 mg, les valeurs de la C_{max} dans deux études menées auprès de volontaires adultes en bonne santé étaient de 5,8 ng/mL ($n = 12$) et de 3,8 ng/mL ($n = 18$) comparativement à 6,3 ng/mL ($n = 6$) chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Les valeurs de l' $ASC_{(0-t)}$ chez les volontaires adultes en bonne santé étaient de 45,9 ng•h/mL ($n = 12$) et de 31,6 ng•h/mL ($n = 18$) comparativement à 52,2 ng•h/mL chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Race

Une analyse de la pharmacocinétique de la rosuvastatine dans la population n'a révélé aucune différence importante sur le plan clinique entre les groupes de race blanche, de race noire, les hispanophones et les afro-caribéens. Cependant, des études de la pharmacocinétique de la rosuvastatine, dont une menée en Amérique du Nord, ont montré, chez les sujets asiatiques, une augmentation de l'exposition médiane (ASC et C_{max}) correspondant à peu près au double de celle observée dans le groupe témoin composé de sujets de race blanche (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Race).

Polymorphismes génétiques

L'élimination des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, dont la rosuvastatine, fait intervenir les protéines de transport OATP1B1 et BCRP. Chez les patients porteurs des polymorphismes SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), l'exposition à la rosuvastatine pourrait être plus élevée. Par rapport à ce qu'on observe dans le cas des génotypes SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2

c.421CC, les polymorphismes individuels de SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une hausse d'environ 1,7 fois et 2,4 fois, respectivement, de l'exposition à la rosuvastatine (ASC).

Dysbêtalipoprotéinémie primitive (hyperlipoprotéinémie de type III selon Fredrickson)

Dans le cadre d'une étude multicentrique croisée à double insu, 32 patients (27 ayant le génotype E2/E2 et 4 présentant une mutation [Arg145Cys] de l'apo E) répartis aléatoirement ont reçu soit 10 mg, soit 20 mg de rosuvastatine pendant 6 semaines, afin de traiter leur dysbêtalipoprotéinémie (de type III, selon Fredrickson). L'administration de la rosuvastatine a entraîné une diminution du C-nonHDL (critère d'évaluation primaire) de 48 % avec la dose de 10 mg (IC₉₅ % : 45,6 – 56,7) et de 56 % (IC₉₅ % : 48,5 – 61,4) avec la dose de 20 mg. Toujours à raison de 10 mg et de 20 mg, l'administration de la rosuvastatine a également réduit le CT (34 % et 48 %), les TG (40 % et 43 %), le C-VLDL et le C-IDL (47 % et 56 %), le C-LDL (54 % et 57 %), le cholestérol des particules résiduelles (56 % et 65 %), l'apo E (43 % et 43 %), tout en augmentant le C-HDL (10 % et 11 %). Les effets de la rosuvastatine sur la morbidité et la mortalité n'ont pas été étudiés dans cette population de patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un contenant bien fermé à l'abri de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) se présente sous forme de comprimés dosés à 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg.

Conditionnement

- | | |
|-------|--|
| 5 mg | Comprimé jaune, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « R » au-dessus de « 114 » sur un côté et « rph » sur l'autre. Offert en flacons de 30, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 16 et 30 comprimés. |
| 10 mg | Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « R » au-dessus de « 113 » sur un côté et « rph » sur l'autre. Offert en flacons de 30, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 16 et 30 comprimés. |
| 20 mg | Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « R » au-dessus de « 112 » sur un côté et « rph » sur l'autre. Offert en flacons de 30, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 16 et 30 comprimés. |
| 40 mg | Comprimé rose, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « R 111 » sur un côté et « rph » sur l'autre. Offert en flacons de 30, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 16 comprimés. |

Composition

Chaque comprimé contient 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de rosuvastatine sous forme de rosuvastatine calcique, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : bicarbonate de soude, cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage contient : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (comprimés à 5 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 10 mg, 20 mg et 40 mg) et triacétine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

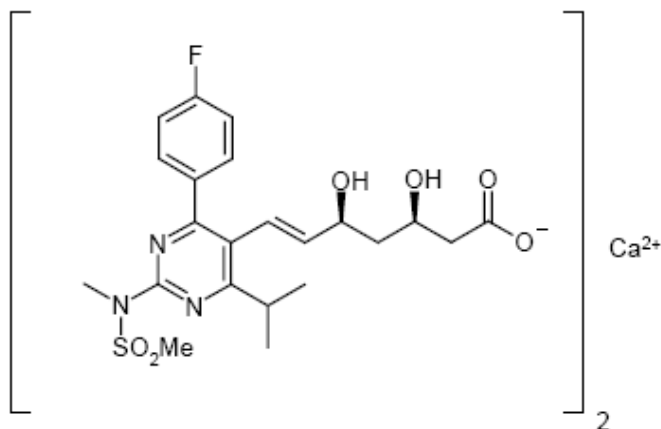
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Rosuvastatine calcique

Dénomination systématique : Bis (*E*)-7-[4-(4-fluorophényl)-6-isopropyl-2-[méthyl(méthylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-énoate de calcium

Formule et masse moléculaires : $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$ et 1001,14

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La rosuvastatine calcique est une poudre blanche à jaunâtre, modérément soluble dans l'eau et le méthanol, et légèrement dans l'éthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de rosuvastatine à 20 mg — ROSUVASTATIN et Crestor[®] — mesurés dans une étude croisée de bioéquivalence avec répartition aléatoire comprenant deux traitements et deux séquences, menée à l'insu en deux périodes chez des hommes (n = 31) à jeun en bonne santé. Les résultats de cette étude indiquent que ROSUVASTATIN à 20 mg est bioéquivalent à Crestor[®] à 20 mg.

Rosuvastatine (1 × 20 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques**	Intervalle de confiance (IC _{90%})
ASC _T (ng•h/mL)	74,08 82,09 (43 %)	72,31 80,29 (43 %)	102,46	95,63 – 109,77
ASC _I (ng•h/mL)	77,94 85,72 (42 %)	75,35 83,43 (46 %)	103,44	96,94 – 110,38
C _{max} (ng/mL)	88,33 9,86 (46 %)	86,27 9,66 (49 %)	102,39	94,76 – 110,63
t _{max} [§] (h)	4,19 (2,00 – 5,50)	3,80 (1,00 – 5,00)		
t _{1/2} [#] (h)	18,36 (36,10)	17,85 (32,34)		

* Comprimés ROSUVASTATIN à 20 mg (fabriqués par Sivem Produits Pharmaceutiques ULC).

† Comprimés Crestor[®] à 20 mg (fabriqués par AstraZeneca), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne (min-max)

** Fondé sur une évaluation des moindres carrés

Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de rosuvastatine à 40 mg — ROSUVASTATIN et Crestor® — mesurés dans une étude croisée de bioéquivalence avec répartition aléatoire comprenant deux traitements et deux séquences, menée à l'insu en deux périodes chez des hommes (n = 30) à jeun en bonne santé. Les résultats de cette étude indiquent que ROSUVASTATIN à 40 mg est bioéquivalent à Crestor® à 40 mg.

Rosuvastatine (1 × 40 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques**	Intervalle de confiance (IC ₉₀ %)
ASC _T (ng•h/mL)	137,13 150,04 (43 %)	142,95 156,65 (44 %)	95,94	89,50 – 102,84
ASC _I (ng•h/mL)	144,63 157,86 (41 %)	151,50 165,11 (41 %)	95,46	88,94 – 102,46
C _{max} (ng/mL)	141,96 159,13 (52 %)	147,99 170,12 (56 %)	95,92	85,91 – 107,11
t _{max} [§] (h)	4,31 (1,00 – 5,00)	4,41 (1,00 – 5,00)		
t _{1/2} [#] (h)	17,59 (49,70)	16,98 (38,04)		

* Comprimés ROSUVASTATIN à 40 mg (fabriqués par Sivem Produits Pharmaceutiques ULC).

† Comprimés Crestor® à 40 mg (fabriqués par AstraZeneca), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne (min-max)

** Fondé sur une évaluation des moindres carrés

Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

Hypercholestérolémie

Adultes

Il a été démontré que la baisse du taux de cholestérol total, de C-LDL et d'apo B ainsi que du ratio CT/C-HDL réduit le risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires.

Une amélioration significative du bilan lipidique par l'administration de rosuvastatine calcique a été notée dans diverses affections dyslipidémiques. La rosuvastatine calcique est hautement efficace pour réduire le CT et le C-LDL, les triglycérides et l'apolipoprotéine B de même que pour augmenter le C-HDL dans les cas d'hypercholestérolémie primaire (en présence ou non d'hypertriglycéridémie), d'hypercholestérolémie familiale et non familiale, d'hyperlipidémie mixte et en présence de diabète non insulino-dépendant (DNID). La rosuvastatine calcique réduit également les ratios C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, C-non HDL/C-HDL et apo B/apo A1.

Le Tableau 4 présente les réductions des valeurs de cholestérol total, de C-LDL, de TG et de ratio CT/C-HDL ainsi que les augmentations du C-HDL observées lors d'une étude sur la relation dose-réponse. Ces données peuvent servir de guide pour le traitement de l'hypercholestérolémie légère à modérée.

Tableau 4 — Relation dose-réponse dans des cas d'hypercholestérolémie légère à modérée (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs de départ).

Dose de rosuvastatine calcique (mg/jour)	n	CT	C-LDL	TG	C-HDL	CT/C-HDL	Apo B
Placebo	13	-5	-7	-3	3	-8	-3
5	17	-33	-45	-35	13	-41	-38
10	17	-36	-52	-10	14	-43	-42
20	17	-40	-55	-23	8	-44	-46
40	18	-46	-63	-28	10	-51	-54

Études sur la gamme posologique

Dans les essais cliniques, la rosuvastatine calcique (5 à 40 mg/jour) a corrigé les anomalies lipidiques dans une grande variété d'affections hyperlipidémiques et dyslipidémiques.

Dans une étude sur la gamme posologique, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée (types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), la rosuvastatine calcique (administrée en dose quotidienne unique pendant 6 semaines) a significativement réduit le cholestérol total (33 %-46 %), le C-LDL (45 %-63 %), le rapport CT/C-HDL (41 %-51 %), l'apo B (38 %-54 %) et les TG (10 %-35 %) et augmenté le C-HDL (8 %-14 %) dans toute la gamme posologique. Environ 60 % de la réduction du C-LDL à 6 semaines a été atteinte dans la première semaine de traitement, tandis que 90 % de la réduction du C-LDL était atteinte au bout des 2 premières semaines de traitement.

Enfants (10 à 17 ans)

Dans une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines (n = 176, soit 97 garçons et 79 filles), suivie d'une phase ouverte de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif (n = 173, soit 96 garçons et 77 filles), des patients de 10 à 17 ans (stade de Tanner II-V, au moins un an après l'apparition des premières règles chez les filles) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote¹ ont pris 5, 10 ou 20 mg de rosuvastatine calcique ou un placebo tous les jours pendant 12 semaines, puis la cohorte entière a pris la rosuvastatine calcique tous les jours pendant 40 semaines. À l'inscription, environ 30 % des patients étaient âgés de 10 à 13 ans, et environ 17 %, 18 %, 40 % et 25 % en étaient au stade de Tanner II, III, IV et V, respectivement.

¹ Définie comme une anomalie génétique du récepteur des LDL ou de l'apo B étayée par une analyse de l'ADN ou par occurrence d'hypercholestérolémie familiale chez un parent du premier degré (c.-à-d. C-LDL > 4,9 mmol/L chez un adulte qui ne prend pas de statine, ou C-LDL > 2,5 mmol/L chez un adulte qui prend une statine; C-LDL > 4,1 mmol/L chez un enfant de moins de 18 ans qui ne prend pas de statine, ou C-LDL > 2,1 mmol/L chez un enfant de moins de 18 ans qui prend une statine).

La majorité des enfants, qui répondaient aux critères d'inclusion à l'étude présentaient, au départ, un C-LDL \geq 4,9 mmol/L ou $>$ 4,1 mmol/L et des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée.

Durant la phase à double insu de 12 semaines, la rosuvastatine calcique a significativement réduit le taux de C-LDL, de cholestérol total et d'apo B. Les résultats sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5 — Effets hypolipidémiants de rosuvastatine calcique chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (changement en pourcentage selon la moyenne des moindres carrés entre le départ et la 12^e semaine)

Dose de rosuvastatine calcique (mg/jour)	n	C-LDL*	C-HDL	C-total*	TG	C-non HDL *	Apo B *	Apo A 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

* $p < 0,001$ p/r au placebo pour toutes les doses de rosuvastatine calcique

¹ Définie comme une anomalie génétique du récepteur des LDL ou de l'apo B étayée par une analyse de l'ADN ou par occurrence d'hypercholestérolémie familiale chez un parent du premier degré (c.-à-d. C-LDL $>$ 4,9 mmol/L chez un adulte qui ne prend pas de statine, ou C-LDL $>$ 2,5 mmol/L chez un adulte qui prend une statine; C-LDL $>$ 4,1 mmol/L chez un enfant de moins de 18 ans qui ne prend pas de statine, ou C-LDL $>$ 2,1 mmol/L chez un enfant de moins de 18 ans qui prend une statine).

À la fin de la phase à double insu de 12 semaines, 12 %, 41 % et 41 % des patients traités par la rosuvastatine calcique à 5, 10 et 20 mg, respectivement, ont atteint des valeurs du C-LDL de moins de 2,8 mmol/L (110 mg/dL).

À la fin de la phase ouverte de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, la posologie atteignant un maximum de 20 mg une fois par jour, les valeurs du C-LDL de 70 patients sur 173 (40,5 %) étaient de moins de 2,8 mmol/L (110 mg/dL).

L'efficacité prolongée de rosuvastatine calcique dans le traitement des enfants n'a pas fait l'objet d'études et, en conséquence, la réduction de la mortalité et de la morbidité à l'âge adulte n'a pas démontrée.

Durant la phase à double insu de 12 semaines, une hausse de la CK $>$ $10 \times$ LSN a été observée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par la rosuvastatine calcique (2 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 des 46 patients sous placebo. Une myopathie a été rapportée chez 2 patients du groupe rosuvastatine calcique, un sous 10 mg et un sous 20 mg. Durant la phase ouverte de l'étude de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, on a augmenté à 20 mg la dose de rosuvastatine calcique de 122 des 173 patients; après quoi, la CK de 4 d'entre eux (2,3 %) a augmenté pour atteindre un taux de plus de $10 \times$ LSN (accompagnée ou non de symptômes musculaires). Tous les patients chez qui la CK avait augmenté ont soit poursuivi le traitement, soit l'ont repris après une interruption.

Une myalgie a été signalée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par la rosuvastatine calcique (1 sous 5 mg, 1 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 enfant sur 46 qui prenait le placebo durant la phase à double insu de 12 semaines. Durant la phase ouverte de l'étude de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, 5 enfants traités par la rosuvastatine calcique sur 173 (2,9 %) ont eu une myalgie.

Après 52 semaines de traitement dans le cadre de l'étude, bien que la fonction d'endocrinologie, telles les perturbations hormonales, n'ait pas été évaluée, la rosuvastatine calcique n'a pas eu d'effet perceptible sur la croissance ni sur la maturation sexuelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Cas particuliers, Enfants).

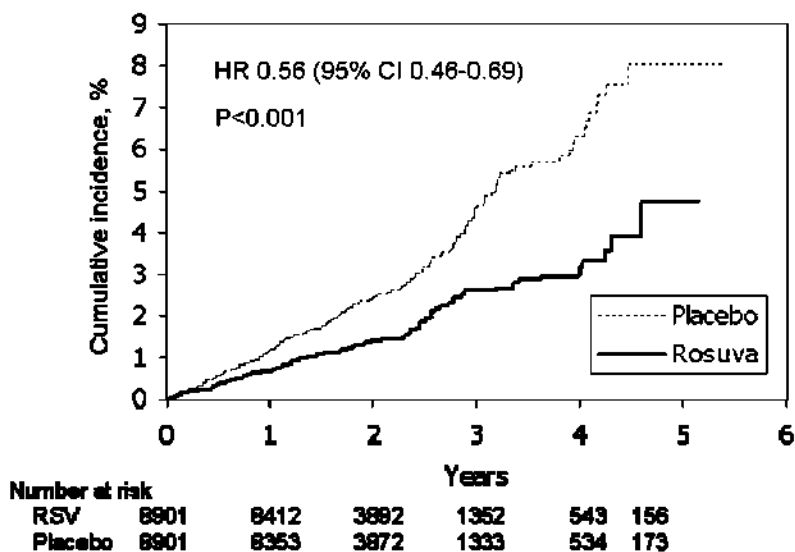
Prévention des événements cardiovasculaires majeurs

Dans l'étude JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), 89 846 sujets n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire ont été recrutés et 17 802 d'entre eux (19,8 %) ont été randomisés à double insu pour recevoir la rosuvastatine calcique à 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou un placebo (n = 8901). Les participants ont été suivis pendant une période médiane de 1,9 an. Les principaux motifs d'exclusion des sujets étaient une concentration de C-LDL $\geq 3,3$ mmol/L (52 %) ou un taux de protéine C-réactive à haute sensibilité (hsCRP) < 2 mg/L (36 %). La population de l'étude était composée de 11 001 hommes (≥ 50 ans) et de 6801 femmes (≥ 60 ans) qui n'avaient aucun antécédent de maladie cardiovasculaire et qui présentaient des concentrations de C-LDL et de hsCRP $< 3,3$ mmol/L et ≥ 2 mg/L, respectivement. Environ 50 % de ces sujets entraient dans la catégorie de risque intermédiaire de Framingham (entre 10 et 20 %), et moins de 10 % se situaient dans la catégorie de risque élevé (> 20 %). La population englobait également un fort pourcentage de sujets présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une hypertension (58 %), une faible concentration de C-HDL (23 %), un tabagisme (16 %), des antécédents familiaux de coronaropathie prématurée (12 %) ou un état prédiabétique (31 %). La plupart des sujets présentaient 2 (49 %) ou 3 (22 %) facteurs de risque coronarien au départ. L'étude JUPITER a été interrompue avant terme par le *Data Safety Monitoring Board* (soit le comité de surveillance des données sur l'innocuité) parce que les sujets traités par la rosuvastatine calcique répondaient déjà aux règles d'arrêt prescrites au préalable concernant l'efficacité.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était combiné; il évaluait le temps écoulé avant la première apparition de l'un ou l'autre des événements cardiovasculaires suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel, angine de poitrine instable ou intervention de revascularisation artérielle.

Le traitement par la rosuvastatine calcique a significativement abaissé le risque d'événements cardiovasculaires ($p < 0,001$). Au moment où l'étude a prématurément pris fin (au terme d'un suivi médian de 1,9 an – le suivi le plus long ayant été de 5 ans), 142 et 252 événements s'étaient produits dans les groupes rosuvastatine calcique et placebo, respectivement, soit une réduction du risque relatif de 44 % et une réduction du risque absolu de 1,23 % (voir Figure 1). Les bienfaits ont pu s'observer au cours des 6 premiers mois du traitement ($p = 0,029$).

Figure 1 – Temps écoulé avant la première apparition d'un événement cardiovasculaire majeur



Le Tableau 6 présente les résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal combiné et à chacun des événements le composant. La rosuvastatine calcique a significativement abaissé le risque d'infarctus du myocarde non mortel ($p < 0,0001$), d'AVC non mortel ($p = 0,004$) et d'intervention de revascularisation artérielle ($p = 0,034$). Aucune différence thérapeutique significative sur le plan statistique n'a été notée entre la rosuvastatine calcique et le placebo pour ce qui est des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations en raison d'une angine de poitrine instable.

Tableau 6 – Nombre de premières apparitions des événements du paramètre d'évaluation principal combiné, selon le groupe de traitement (population en IT)

	Rosuvastatine calcique n = 8901 n (%)	Rosuvastatine calcique n = 8901 n (%)	Réduction du risque relatif (IC _{95%}) ^{**}	Réduction du risque absolu (%)	NPT pendant 1,9 an
PRINCIPAL PARAMÈTRE (combiné)	142 (1,6)	252 (2,83)	44 % (31, 54)	1,23	81
ÉVÉNEMENTS COMPOSANT LE PARAMÈTRE PRINCIPAL					
Décès d'origine CV*	29 (0,33)	37 (0,42)	22 % (-27, 52)	0,09	1112
AVC non mortel	30 (0,34)	57 (0,64)	48 % (18, 66)	0,30	329
IM non mortel	21 (0,24)	61 (0,69)	66 % (44, 79)	0,45	222
Angine de poitrine instable	15 (0,17)	27 (0,30)	45 % (-4, 71)	0,13	741
Revascularisation artérielle	47 (0,53)	70 (0,79)	33 % (3, 54)	0,26	387

* Les décès d'origine CV désignent les IM mortels, les AVC mortels, les morts subites et les autres décès dont la cause a été jugée CV.

** Les nombres négatifs traduisent une élévation du risque.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IC = intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde; IT = intention de traiter; NPT = nombre de patients à traiter.

La rosuvastatine calcique a significativement abaissé le risque de survenue des événements composant le paramètre d'évaluation secondaire combiné de l'infarctus mortel et non mortel (risque relatif 0,46, IC à 95 % 0,30-0,70, $p < 0,0002$) (6 événements mortels et 62 événements non mortels chez les sujets sous placebo, par rapport à 9 événements mortels et à 22 événements non mortels chez les sujets traités par la rosuvastatine calcique) de même que le risque de survenue des événements composant le paramètre d'évaluation secondaire combiné de l'AVC mortel et non mortel (risque relatif 0,52, IC à 95 % 0,34-0,79, $p = 0,002$) (6 événements mortels et 58 événements non mortels chez les sujets sous placebo, par rapport à 3 événements mortels et à 30 événements non mortels chez ceux traités par la rosuvastatine calcique).

En général, la réduction du risque observée était semblable chez les nombreux sous-groupes définis au préalable selon les critères suivants au moment de l'admission des sujets à l'étude : l'âge, le sexe, la race, le tabagisme, les antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée, l'indice de masse corporelle, les concentrations de C-LDL et de C-HDL, le taux sérique de triglycérides, la glycémie à jeun ($< 5,6$ mM et $\geq 5,6$ mM), le syndrome métabolique et le taux de hsCRP (supérieur ou inférieur à la médiane de 4,2 mg/L).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

La rosuvastatine calcique réduit les taux élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL et de TG et augmente le C-HDL dans les cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et homozygote, d'hypercholestérolémie non familiale et de dyslipidémie mixte. Dans ces affections, la rosuvastatine calcique réduit aussi les taux d'apo B, de cholestérol non HDL (C-non HDL), de cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (C-VLDL), des triglycérides des lipoprotéines de très basse densité (TG-VLDL), diminue les rapports C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, C-non HDL/C-HDL, apo B/apo A I et augmente les taux d'apo A I.

La réponse au traitement par la rosuvastatine calcique apparaît dans la première semaine. Habituellement, la réponse atteint 90 % de sa valeur maximale au bout de 2 semaines et, en règle générale, la réponse maximale est obtenue en 4 semaines. Chez les sujets d'études cliniques, cette réponse s'est maintenue pendant un suivi atteignant jusqu'à 1 an.

Pharmacologie animale

On a montré que la rosuvastatine inhibe l'HMG Co-A réductase dans des microsomes isolés à partir du foie de rat et d'humain. Comme dans le cas des autres statines, l'inhibition est compétitive avec l'HMG-CoA, mais non avec le NADPH. La constante d'inhibition (K_i) de la rosuvastatine, mesurée à l'aide d'un fragment cloné d'HMG Co-A réductase humaine (représentant le domaine catalytique), est estimée à 0,1 nM. L'inhibition du domaine catalytique s'est aussi révélée compétitive avec l'HMG-CoA, mais non avec le NADPH. Parmi les métabolites de la rosuvastatine décelés chez les humains et les espèces animales, seule la *N*-desméthyl-rosuvastatine a produit une inhibition notable de l'HMG Co-A réductase, de 2 à 7 fois inférieure à celle que produit la substance mère.

Dans les préparations primaires d'hépatocytes, on a constaté que la rosuvastatine inhibe la synthèse du cholestérol à partir de l'acétate. La CI_{50} de la rosuvastatine est environ 7 fois plus faible que celle de l'agent de comparaison le plus rapproché, l'atorvastatine, et 40 fois plus faible que celle de la pravastatine. La rosuvastatine n'a pas inhibé la synthèse du cholestérol à partir du mévalonate (produit de l'HMG Co-A réductase), ce qui montre qu'elle n'a pas d'effet sur les enzymes de la voie des stérols en aval de l'HMG Co-A réductase. La rosuvastatine agit de façon hautement sélective au niveau des hépatocytes, par rapport à diverses cellules non hépatiques, y compris les myoblastes humains. Des études sur le taux de captage initial de la rosuvastatine par des hépatocytes de rat ont permis de définir une composante de haute affinité du captage, la K_m étant de 9 mM. De plus, par rapport aux autres statines, la rosuvastatine est peu métabolisée par les enzymes dépendantes du cytochrome P_{450} . La puissance comparativement élevée de l'effet de la rosuvastatine dans les hépatocytes résulte peut-être de la combinaison d'une haute affinité pour le site actif de l'enzyme, du transport actif et du faible taux de métabolisme. La haute sélectivité de cet agent pour les cellules hépatiques cadre avec son coefficient de partage octanol-eau, ainsi qu'avec des données indiquant un mécanisme de transport actif dans les hépatocytes.

Une inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol par la rosuvastatine a été notée chez le rat après son administration par voie orale. À des doses de 1 et de 5 mg/kg, l'HMG Co-A réductase hépatique était inhibée de 50 % à 80 %. Le captage de la rosuvastatine plasmatique était plus élevé dans le foie que dans tout autre tissu. D'ailleurs, l'inhibition hépatique maximale après l'administration par voie orale coïncidait avec le pic de concentration plasmatique de la

rosuvastatine. Par rapport à celle des autres statines, l'action de la rosuvastatine sur la synthèse hépatique du cholestérol est relativement longue.

Chez le chien, les taux plasmatiques de mévalonate ont été rapidement réduits après l'administration de rosuvastatine par voie orale. La dose requise pour obtenir la moitié de la réduction maximale du mévalonate mesurée 4 heures après l'administration était semblable à la dose nécessaire pour inhiber 50 % du cholestérol hépatique chez le rat. L'administration de 3 mg/kg de rosuvastatine une fois par jour pendant 14 jours chez le chien a provoqué une diminution progressive du cholestérol total pouvant atteindre 26 %. Des effets hypocholestérolémiants stables ont aussi été observés chez le chien à des doses de 0,03 à 0,1 mg/kg de rosuvastatine pendant 3 mois. Par ailleurs, on a observé une réduction des taux sériques de cholestérol et de lipoprotéines par la rosuvastatine chez le macaque cynomolgus. La rosuvastatine a réduit les VLDL et les LDL de façon dose-dépendante et réduit le taux de production de VLDL chez deux souches de souris transgéniques hyperlipidémiques. Chez le lapin WHHL génétiquement hyperlipidémique, la rosuvastatine a réduit le taux de cholestérol total et de cholestérol LDL, diminuant également l'étendue et l'ampleur des lésions aortiques athéroscléreuses.

Les effets de la rosuvastatine observés *in vitro* et chez les modèles animaux cadrent avec l'inhibition de l'HMG Co-A réductase hépatique comme mode d'action principal.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Une faible toxicité aiguë de la rosuvastatine a été observée chez des rats et des chiens ayant reçu des doses uniques par voies orale et intraveineuse. Aucune mortalité n'a été observée chez le rat aux doses de 1000 mg/kg ou de 2000 mg/kg par voie orale. Aucun effet lié au traitement n'est survenu à ces deux doses, si ce n'est une perte pondérale à la dose de 2000 mg/kg. La principale manifestation clinique observée chez les chiens des deux sexes recevant 1000 mg/kg ou 2000 mg/kg par voie orale consistait en des vomissements le jour du traitement. Une variation des paramètres biochimiques (augmentation des enzymes plasmatiques et baisse des lipides) et hématologiques (augmentation des leucocytes) a été notée chez des chiens recevant des doses orales allant jusqu'à 2000 mg/kg. La dose de 500 mg/kg par voie intraveineuse a été létale chez 1 rat sur 1. Cependant, 2 rats recevant 250 mg/kg par voie intraveineuse ont présenté une légère hypopnée et de la faiblesse peu après l'administration, sans autre effet. Les résultats sont résumés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 — Études sur la toxicité aiguë de la rosuvastatine par voies orale et intraveineuse

Animal	Voie d'administration	Doses pour un ou les deux sexes (mg/kg)	Décès
Rat	Orale	1000 et 2000	0/1 à 1000 mg/kg; 0/2 à 2000 mg/kg
Rat	Intraveineuse	250 et 500	1/1 à 500 mg/kg; 0/2 à 250 mg/kg
Rat	Orale	1000 et 2000	0/12 à 1000 mg/kg; 0/12 à 2000 mg/kg
Chien	Orale	1000 et 2000	0/2 à 1000 mg/kg; 0/2 à 2000 mg/kg

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Les lésions aux organes cibles d'importance occasionnées par des doses multiples de rosuvastatine lors d'études sur la toxicité chez le rat (14 jours à 6 mois), la souris (2 à 13 semaines), le macaque cynomolgus (30 jours à 6 mois), le chien (14 jours à 12 mois) et le lapin (étude de toxicité sur le développement) sont résumées dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 — Rosuvastatine : Organes cibles touchés lors d'études chez l'animal

Souris	Rat	Macaque cynomolgus	Chien	Lapin
Foie : poids accru et hypertrophie centrolobulaire	Foie : poids accru, éosinophilie, nécrose périportale et hypertrophie intralobulaire des canaux biliaires, augmentation des enzymes plasmatiques hépatiques	Testicule : diminution de l'épithélium spermatogène avec vacuolisation	Foie : augmentation des enzymes plasmatiques hépatiques	Muscles striés : foyers de dégénérescence et de nécrose dans le myocarde périvasculaire et le tissu musculaire squelettique
Estomac (non glandulaire)** : hyperplasie de l'épithélium pavimenteux et hyperkératose de la muqueuse du cardia	Estomac (non glandulaire)** : hyperplasie de l'épithélium pavimenteux et hyperkératose de la muqueuse du cardia	Rein : nécrose épithéliale des tubules corticaux et régénération	Vésicule biliaire : hémorragie, œdème et/ou infiltration de cellules inflammatoires dans le chorion de la muqueuse	
Vésicule biliaire* : hémorragie, œdème et/ou infiltration de cellules inflammatoires dans le chorion de la muqueuse			Cristallin*** : opacités ponctuées ou striées dans la partie antérieure du cristallin	
			Cerveau* : œdème, hémorragie et nécrose partielle des plexus choroïdes	
			Testicule : dégénérescence et atrophie tubulaires	

* Changements survenus après l'administration de doses élevées et intolérables (250 mg/kg/jour [vésicule biliaire de souris], 90 mg/kg/jour [cerveau de chien]).

** Structure anatomique unique, non pertinente chez l'humain.

*** N'est pas une conséquence de la médication prolongée.

Le tableau 9 résume les changements néfastes importants observés lors d'études de toxicité chronique chez la souris (104 semaines), le rat (6 mois), le chien (12 mois), le macaque cynomolgus (6 mois) et le lapin (étude de toxicité sur le développement).

Tableau 9 — Rosuvastatine : Changements néfastes importants lors d'études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique

Espèces/résultats	Dose sans effet (mg/kg/jour)	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	Limite pour la dose sans effet néfaste observable : 40 mg	
			C _{max} ajustée en fonction de la liaison aux protéines (ng/mL)	ASC (ajustée en fonction de la liaison aux protéines) (ng•h/mL)
<u>Souris</u>				
Cancer du foie	60	200	19	4,9
<u>Rat</u>				
Hyperkératose du cardia	> 20	> 20	12	4
Taux plasmatiques d'enzymes hépatiques	> 20	> 20	12	4
Nécrose hépatocellulaire	2	6	0,44	0,3
Nécrose musculaire	80 (étude de 2 ans)	80 (étude de 13 semaines)	26	6,5
Polypes utérins	60	80	23	5
<u>Chien</u>				
Taux plasmatiques d'enzymes hépatiques	3	6	3,9	4
Atrophie hépatocellulaire	3	6	3,9	4
Hémorragie et œdème de la vésicule biliaire	3	6	3,9	4
Opacité oculaire	15	30	19	2,4
Dégénérescence des tubules testiculaires	30	90	33	20
<u>Singe</u>				
Dégénérescence des tubules testiculaires	10	30	2,3	4
Nécrose des tubules rénaux	10	30	2,3	4
<u>Lapin</u>				
Nécrose musculaire	1*	3*	0,2**	Non disponible

* Études de tératologie chez le lapin. **Exposition déterminée à partir d'une étude toxicocinétique distincte.

Le profil toxicologique de la rosuvastatine semble analogue à celui qui a été observé avec les autres statines. Il découle de sa principale action pharmacologique, c.-à-d. l'inhibition de l'HMG Co-A réductase, qui entraîne une baisse de la synthèse du cholestérol.

Pouvoir cancérogène/mutagène

Dans une étude de 104 semaines sur le pouvoir cancérogène, des rats ont reçu des doses de 2, 20, 60 ou 80 mg/kg/jour. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de polypes utérins a été notée uniquement chez les femelles ayant reçu la dose de 80 mg/kg/jour. Cette dose a produit une ASC₀₋₂₄ environ 8 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. L'augmentation de l'incidence de polypes observée aux doses de 2, 20 et 60 mg/kg/jour n'a pas été statistiquement différente de celle observée dans le groupe témoin qui n'a pas reçu de rosuvastatine. La dose de 60 mg/kg/jour a produit une ASC₀₋₂₄ environ 5 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. L'apparition de polypes utérins chez les rates âgées est bien connue. On les considère comme des tumeurs bénignes ou des lésions qualifiées de non cancéreuses chez l'humain.

Dans une étude de 107 semaines sur le pouvoir cancérogène, des souris ont reçu 10, 60, 200 ou 400 mg/kg/jour. La dose de 400 mg/kg/jour a été mal tolérée, ce qui a entraîné la fin précoce de ce volet de l'étude. Une augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires a été observée à 200 mg/kg/jour, tandis qu'une augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires a été observée aux doses de 60 et de 200 mg/kg/jour. La dose de 200 mg/kg/jour a entraîné une ASC₀₋₂₄ environ 37 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. Aucune augmentation de la fréquence de tumeurs hépatocellulaires n'a été observée à la dose de 10 mg/kg/jour. La dose de 60 mg/kg/jour a entraîné une ASC₀₋₂₄ environ 4,9 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. La survenue de ces manifestations hépatocellulaires est connue chez les rongeurs traités par des statines, sans que de tels effets n'aient été observés chez des humains.

In vitro, la rosuvastatine n'a pas présenté de propriété mutagène ou clastogène, avec ou sans activation métabolique, dans le test de Ames sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, les lymphomes de souris L-5178y±, de même que l'épreuve des aberrations chromosomiques dans les cellules pulmonaires de hamster chinois. Le test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris s'est avéré négatif pour la rosuvastatine.

Études de tératologie et de reproduction

La toxicité de la rosuvastatine (50 mg/kg/jour) sur la reproduction a été évaluée lors d'études sur la fertilité ainsi que sur le développement prénatal et postnatal. De légères réductions du gain pondéral maternel et de la consommation alimentaire ont été observées à la dose de 50 mg/kg/jour. La rosuvastatine n'a eu aucun effet néfaste sur l'accouplement, la fertilité des deux sexes, l'implantation et le maintien de la gestation, la morphologie et la survie des petits, lors de l'étude de fertilité effectuée à la dose de 50 mg/kg/jour. Dans une étude d'appréciation visuelle prénatal et postnatale chez des rates recevant ≤ 75 mg/kg/jour, la survie des rejetons à la naissance a baissé aux doses de 125 et 150 mg/kg/jour, de même qu'au début de la lactation à 75 et 100 mg/kg/jour. Dans l'étude principale sur le développement prénatal et postnatal, la rosuvastatine n'a montré aucun effet néfaste sur la durée de la gestation, la mise bas et la lactation, chez les femelles des deux générations prenant la dose élevée de 50 mg/kg/jour. Faute de données sur les valeurs d'exposition plasmatique (ASC)

des rates gravides, les comparaisons avec l'humain ont été effectuées d'après la dose reçue. Une dose de 50 mg/kg/jour revient à 90 fois la dose de 40 mg administrée à un humain de 70 kg.

Le potentiel de la rosuvastatine à causer des effets toxiques sur le développement a été examiné chez des rates gravides recevant jusqu'à 100 mg/kg/jour et chez des lapines gravides recevant jusqu'à 3 mg/kg/jour. Il a été démontré que la rosuvastatine n'était ni embryofœtotoxique ni tératogène chez le rat. Lorsqu'une dose de 3 mg/kg/jour, toxique pour la mère, a été administrée à des lapines, l'examen des fœtus n'a révélé aucun signe de mortalité fœtale ni d'effet tératogène.

Dans l'ensemble, la rosuvastatine n'a présenté aucun effet toxique sur la reproduction ou le développement.

RÉFÉRENCES

1. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL *et al.* The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:527-531.
2. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:322-9.
3. Davidson M, Ma P, Stein EA, Gotto A, Raza A, Chitra R, Hutchinson H. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with Type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;89:268-75.
4. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR *et al.* HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000;153:263-72.
5. Kannel W. The Framingham Study: ITS 50 Year Legacy and Future Promise. *J Atheroscler Thromb* 2000;6:60-6.
6. Kinoshian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and Coronary Heart Disease: Predicting Risks by Levels and Ratios. *Ann Intern Med* 1994;121:641-47.
7. Laaskonen R, Ojala JP, Tikanen MJ, Himberg JJ. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:313-7.
8. Martin PD, Dane AL, Nwose OM, *et al.* No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: A new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(10):1116-21.
9. Martin PD, Kemp J, Dane AL, *et al.* No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(12):1352-7.
10. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(5):472-7.
11. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Cantarini MV. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2003;25:2215-24.
12. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, *et al.* Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001;87(Suppl):28B-32B.

13. Olsson AG, Pears J, McKellar J, Mizan J, Raza A. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001;88(5):504-8.
14. Pasternak RC et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):564-72.
15. Ridker PM, Danielson ED, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
16. Rubins H, Robins SS, Collins D *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
17. Monographie de CRESTOR[®] (rosuvastatine calcique), AstraZeneca Canada Inc. Numéro de contrôle de la présentation : 181392. Dernière révision : 21 avril 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}ROSUVASTATIN

rosuvastatine calcique

Comprimés de 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ROSUVASTATIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ROSUVASTATIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ROSUVASTATIN :

Le médecin vous a prescrit ce médicament pour vous aider à abaisser votre taux de cholestérol et celui d'autres lipides (comme les triglycérides) présents dans le sang, ainsi que pour réduire votre risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

ROSUVASTATIN peut être prescrit aux enfants et aux adolescents de 10 à 17 ans qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (une affection héréditaire qui entraîne un taux de cholestérol élevé dans le sang) en vue d'abaisser le taux de cholestérol. Durant un traitement avec ROSUVASTATIN, l'enfant/adolescent doit faire l'objet d'une supervision de la part des soignants adultes (qui doivent lire les renseignements fournis ci-dessous avant que l'enfant/adolescent commence un traitement avec ROSUVASTATIN).

Les effets de ROSUVASTATIN :

La rosuvastatine fait partie d'une classe des médicaments appelés « statines » ou, plus spécifiquement, *inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase*. L'HMG CoA-réductase est une enzyme qui participe à la régulation du taux de cholestérol dans l'organisme. Quant aux statines, elles s'emploient en association avec des modifications au régime alimentaire et un programme d'exercices, afin d'aider à limiter la quantité de cholestérol produite par l'organisme.

ROSUVASTATIN peut aider votre organisme à :

- diminuer les taux de cholestérol LDL (c.-à-d. le mauvais cholestérol) et de triglycérides;
- augmenter le taux de cholestérol HDL (c.-à-d. le bon cholestérol);
- diminuer le rapport du cholestérol total au cholestérol HDL (rapport CT : C-HDL), c'est-à-dire le rapport entre le mauvais cholestérol et le bon cholestérol.

Qu'est-ce que le cholestérol?

Le cholestérol n'est qu'une des nombreuses matières grasses (lipides) présentes dans le sang et dont l'organisme a besoin pour fonctionner. Le cholestérol est important pour la santé, car

l'organisme utilise cette substance de nombreuses façons comme, par exemple, pour produire les acides biliaires qui aident à la digestion des graisses.

Même si votre taux de cholestérol est trop élevé, vous ne vous sentirez peut-être pas malade et vous n'aurez pas l'air malade. Toutefois, trop de cholestérol dans le sang nuit à la santé. En effet, il peut s'accumuler sur les parois des artères et produire des signes et symptômes de maladies cardiovasculaires (cardiaques).

Il existe deux types de cholestérol très différents.

Cholestérol LDL

Si le taux de cholestérol LDL est trop élevé, il peut entraîner une accumulation graduelle de cholestérol, appelée plaque, sur les parois des vaisseaux sanguins. Avec le temps, cette plaque peut s'accumuler suffisamment pour rétrécir les artères. Des artères étroites peuvent ralentir ou même bloquer le flux sanguin aux organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Le blocage du flux sanguin peut produire une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Cholestérol HDL

Le cholestérol HDL transporte le cholestérol déposé par les LDL sur les parois des vaisseaux sanguins vers le foie, d'où il peut être éliminé de l'organisme. Il est bon d'avoir un taux élevé de cholestérol HDL.

Importantes valeurs cibles du cholestérol

Il existe quelques mesures importantes qui portent sur votre cholestérol. En plus des taux de cholestérol HDL et LDL, votre médecin peut aussi suivre votre rapport CT : C-HDL.

Diminuer le cholestérol LDL et le rapport CT : C-HDL

Selon votre état de santé et vos habitudes de vie, vous pouvez adopter certaines mesures pour abaisser votre taux de cholestérol LDL et votre rapport CT : C-HDL, et augmenter celui de votre cholestérol HDL. Votre médecin pourrait donc vous recommander de prendre les mesures suivantes :

- modifier votre régime alimentaire pour maîtriser votre poids et/ou réduire votre cholestérol;
- suivre un programme d'exercices adapté à votre état;
- cesser de fumer et éviter de fréquenter des endroits où l'on fume;
- renoncer à l'alcool ou en consommer moins.

Suivez toujours à la lettre les instructions données par votre médecin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser

ROSUVASTATIN :

Ne prenez pas ROSUVASTATIN si l'une des situations suivantes vous concerne :

- vous avez une maladie du foie;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par ROSUVASTATIN, arrêtez de le prendre immédiatement et informez-en votre médecin, car

- ROSUVASTATIN ne doit pas être pris par une femme enceinte;
- vous allaitez;
 - vous avez déjà eu une réaction allergique à l'un des ingrédients que renferme ce médicament (voir **Les ingrédients non médicinaux sont** :);
 - vous prenez de la cyclosporine (un médicament utilisé après la transplantation d'un organe, par exemple).

L'ingrédient médicinal est :

La rosuvastatine calcique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

bicarbonate de sodium, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (comprimés de 5 mg), oxyde de fer rouge (comprimés de 10 mg, 20 mg et 40 mg), stéarate de magnésium et triacétine.

ROSUVASTATIN contient du lactose et des colorants, mais il est exempt de gluten.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés pelliculés de 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Grossesse

Une femme enceinte ne doit pas prendre ROSUVASTATIN. Le cholestérol et ses dérivés étant essentiels au développement du fœtus, les médicaments qui réduisent le cholestérol peuvent être dangereux pour l'enfant à naître. Si vous devenez enceinte durant le traitement, cessez immédiatement de prendre ROSUVASTATIN et consultez votre médecin.

Les femmes en âge de procréer doivent discuter avec leur médecin des risques de ce genre de traitement pour le fœtus ainsi que de l'importance d'employer une méthode de contraception.

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous, mentionnez-le à votre médecin ou à votre pharmacien AVANT d'utiliser les comprimés ROSUVASTATIN :

- vous êtes atteint d'un trouble de la glande thyroïde.
- vous consommez régulièrement *au moins trois* boissons alcoolisées par jour.
- vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires.
- vous avez déjà eu des troubles musculaires (douleur, sensibilité) à la suite de l'utilisation d'un inhibiteur de l'HMG CoA-réductase (ces agents du nom de *statines*, comme l'atorvastatine [LIPITOR®], la fluvastatine [LESCOL®], la lovastatine [MEVACOR®], la pravastatine [PRAVACHOL®], la rosuvastatine [CRESTOR®] ou la simvastatine [ZOCOR®]) ou y êtes devenu allergique ou intolérant.
- vous avez une maladie du foie ou du rein.
- vous faites du diabète.
- vous avez subi une lésion tissulaire ou une opération chirurgicale.

- vous pratiquez une activité physique très intense.

La prise de ROSUVASTATIN peut donner lieu à une légère augmentation de la glycémie. Vous êtes susceptible d'être à risque de développer le diabète si vous présentez un taux élevé de sucre et de lipides dans votre sang, avez un surplus de poids et affichez une tension artérielle élevée. Discutez avec votre médecin du risque de diabète.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, qu'il s'agisse de produits en vente libre ou non, ou encore de produits de santé naturels, car des interactions médicamenteuses peuvent se produire. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- tout autre médicament qui abaisse le cholestérol, tels les fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), la niacine ou l'ézétimibe;
- la warfarine, le clopidogrel (ou tout autre médicament utilisé pour éclaircir le sang);
- des antiviraux comme le ritonavir, en association avec un autre inhibiteur de la protéase ou le siméprévir (utilisés pour lutter contre les infections, y compris l'infection au VIH ou l'infection à l'hépatite C);
- des antiacides (usage fréquent). Abstenez-vous de prendre un antiacide dans les 2 heures qui suivent ou qui précèdent l'administration de ROSUVASTATIN;
- la cyclosporine (un médicament utilisé après une transplantation d'organe);
- l'acide fusidique (un agent antibiotique). Votre médecin peut cesser temporairement votre traitement par ROSUVASTATIN jusqu'à ce que le traitement par l'acide fusidique soit terminé.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin a prescrit ce médicament à vous seul. N'en donnez pas à une autre personne même si ses symptômes sont semblables aux vôtres, car cela pourrait lui nuire.

Suivez toujours à la lettre les directives de votre médecin et continuez de prendre votre médicament même si vous vous sentez bien.

- Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Prenez ROSUVASTATIN en une seule dose.
- ROSUVASTATIN peut être pris avec ou sans aliments, le matin ou le soir; ce qui compte, c'est de le prendre à la même heure chaque jour.
- Ne modifiez pas la dose et ne mettez pas fin à votre traitement sans en avoir parlé d'abord à votre médecin.
- Si vous tombez malade, ou si vous devez subir une opération ou recevoir d'autres traitements médicaux durant la prise de ce médicament, mentionnez au médecin ou au pharmacien que vous prenez ROSUVASTATIN.

Si, pour une raison ou une autre, vous devez consulter un autre médecin, n'oubliez surtout pas de lui mentionner que vous prenez ROSUVASTATIN.

N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir pris tous les comprimés.

Dose habituelle :

Adultes

La dose initiale de ROSUVASTATIN est habituellement d'un comprimé de 10 mg, à prendre une fois par jour. Chez certaines personnes, la dose initiale pourrait être d'un comprimé de 5 mg, à prendre une fois par jour. Chez d'autres personnes, cette dose de départ pourrait être d'un comprimé de 20 mg, à prendre une fois par jour.

Après avoir vérifié le taux de lipides dans votre sang, votre médecin pourrait décider d'ajuster votre dose jusqu'à ce que vous preniez la quantité de ROSUVASTATIN qui vous convient. La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

Enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

On commence habituellement le traitement par ROSUVASTATIN avec une dose de 5 mg prise une fois par jour. Après avoir vérifié la quantité de lipides dans le sang de l'enfant/adolescent, le médecin pourra décider d'ajuster la dose jusqu'à ce que l'enfant/adolescent prenne la quantité de ROSUVASTATIN qui lui convient. La dose quotidienne maximale est de 10 mg.

Surdosage :

Il n'y a pas de traitement spécifique d'un surdosage.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que possible, sauf s'il est presque l'heure de la prochaine. Dans ce cas, laissez tomber la dose oubliée et ne prenez que la suivante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments peuvent causer des effets indésirables, mais la plupart des personnes qui prennent ROSUVASTATIN n'en éprouvent aucun. Ces effets sont habituellement légers et disparaissent peu après le début du traitement.

Toutefois, consultez votre médecin ou votre pharmacien sans tarder si l'une des manifestations suivantes persiste ou devient gênante :

- maux d'estomac
- maux de tête
- constipation
- étourdissements
- malaise général

Moins fréquemment, certaines personnes peuvent présenter d'autres effets secondaires comme des éruptions cutanées, des démangeaisons et de l'urticaire.

ROSUVASTATIN peut perturber les résultats des tests de sang. Votre médecin décidera du moment où ces tests doivent être faits et en interprétera les résultats.

Effets secondaires possibles signalés à l'emploi de certaines statines : troubles respiratoires, y compris toux persistante et/ou essoufflement ou fièvre; confusion, troubles de la mémoire, troubles de l'humeur, y compris dépression; troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars; dysfonction érectile; engourdissement, picotement, faiblesse ou douleur, généralement dans les mains ou les pieds, mais que vous pouvez ressentir aussi dans d'autres parties du corps (neuropathie périphérique).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et adressez-vous à un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rares			
Douleur musculaire inexplicable		√	
Sensibilité ou faiblesse musculaires, ou douleurs articulaires		√	
Augmentation du volume des seins chez les femmes et chez les hommes (gynécomastie)		√	
Faiblesse générale, surtout si vous ne vous sentez pas bien		√	
Symptôme d'ictère ou d'hépatite, telle une urine brunâtre ou de couleur anormale		√	
Difficulté à respirer ou à avaler			√
Réaction allergique (les symptômes incluent une enflure de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, des démangeaisons intenses, des éruptions cutanées, des plaques en relief (urticaire) et la formation d'ampoules sur la peau et les muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Lésions hépatiques : jaunissement des yeux ou de la peau, symptômes pseudogrippaux			√
Très rares			
Symptômes d'inflammation du pancréas (pancréatite), telle une douleur intense à l'estomac		√	
Pertes de mémoire		√	
Fréquence inconnue			
Hausse de la glycémie : besoin fréquent d'uriner, soif et faim	√		
Baisse du nombre de plaquettes dans le sang (caractérisée par une personne qui saigne facilement ou présente des saignements excessifs comme une susceptibilité aux ecchymoses [bleus], des saignements de nez et des saignements des gencives)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ROSUVASTATIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- RANGEZ LES COMPRIMÉS DANS UN ENDROIT SÛR hors de la vue et de la portée des enfants. Les comprimés pourraient leur causer du tort.
- Gardez le médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et évitez les endroits chauds ou humides comme la salle de bains ou la cuisine.
- Conservez vos comprimés dans leur contenant d'origine bien fermé.
- Si votre médecin décide de mettre fin à votre traitement, rapportez les comprimés non utilisés au pharmacien pour qu'il puisse en disposer.
- Ne prenez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
- Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Sivem Produits Pharmaceutiques ULC, au : 1-855-788-3153

ou au : www.sivem.ca

Ce dépliant a été rédigé par :
Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
4705 rue Dobrin
Saint-Laurent, Québec
H4R 2P7

Dernière révision : Le 22 juin 2016