

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrPRO-ROSUVASTATIN

Comprimés de rosuvastatine

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

Norme du fabricant

Régulateur du métabolisme des lipides

PRO DOC LTÉE.
2925 boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date d'autorisation initiale :
Le 26 mars 2012

Date de révision :
Le 3 septembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 297625

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	09/2025
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	09/2025
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	09/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur	09/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes	09/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	09/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement	09/2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers.....	14
7.1.1 Grossesse	14
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	16
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)....	20

8.4	Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	23
9.3	Interactions médicament-comportement.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliments	38
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	38
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	39
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
10.1	Mode d'action.....	39
10.2	Pharmacodynamie	39
10.3	Pharmacocinétique	40
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	41
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		43
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
14	ESSAIS CLINIQUES	44
14.1	Essai clinique, par indication	44
	Hypercholestérolémie	44
	Prévention des événements cardiovasculaires majeurs	47
14.3	Études de biodisponibilité comparative.....	49
15	MICROBIOLOGIE	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	51
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	55
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....		56

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PRO-ROSUVASTATIN (comprimés de rosuvastatine) est indiqué chez les adultes 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 PRO-ROSUVASTATIN est administré soit en monothérapie, soit comme adjuvant à un régime alimentaire et à d'autres traitements hypolipémiants comme l'aphérese.

Chez les patients adultes n'ayant aucun antécédent documenté d'événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire mais présentant au moins deux facteurs de risque classiques de maladie cardiovasculaire (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), PRO-ROSUVASTATIN est indiqué pour réduire le risque :

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

1.1 Enfants

Enfants (10 à < 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de rosuvastatine calcique ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'emploi dans cette population, comme traitement d'appoint à un régime alimentaire pour réduire les taux élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL et d'ApoB chez les garçons et les filles (qui ont leurs règles depuis au moins un an) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), lorsque la réponse à un régime alimentaire seul ne s'est pas avérée satisfaisante.

Enfants (< 10 ans) : Faute de données à sa disposition concernant l'utilisation chez les enfants de moins de 10 ans, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants de cette tranche d'âge.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : D'après les données provenant des études cliniques et de l'expérience auprès des personnes âgées, le vieillissement n'est pas associé à une variation de l'efficacité du médicament. Les personnes âgées peuvent toutefois être davantage prédisposées à la myopathie (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

PRO-ROSUVASTATIN est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients de ce produit (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)) ;
- maladie hépatique évolutive ou élévation persistante inexpliquée des transaminases sériques (taux dépassant le triple de la limite supérieure de la normale) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) ;
- Usage concomitant de cyclosporine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Usage concomitant de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'allaitement est contre-indiqué chez les femmes qui prennent PRO-ROSUVASTATIN (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

PRO-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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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 PRO-ROSUVASTATIN. Le régime alimentaire doit se poursuivre durant la prise de PRO-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 PRO-ROSUVASTATIN, on doit exclure les causes secondaires de l'hyperlipidémie et effectuer un bilan lipidique.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Hypercholestérolémie

La gamme posologique de PRO-ROSUVASTATIN chez l'adulte est de 5 à 40 mg par voie orale, une fois par jour. Chez la plupart des adultes, la dose initiale de PRO-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 adultes. 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 PRO-ROSUVASTATIN une fois par jour dans le cas des adultes qui ont besoin d'une réduction moins marquée du C-LDL ou qui ont des facteurs prédisposant à la myopathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

Dans le cas des patients adultes qui passent à PRO-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 adultes 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La consultation d'un spécialiste est recommandée quand le traitement par PRO-ROSUVASTATIN à la dose de 40 mg est instauré.

La posologie de PRO-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 [14 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 PRO-ROSUVASTATIN ne doit donc pas

dépasser 20 mg une fois par jour chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- **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 mL/min/1,73 m²), la dose de PRO-ROSUVASTATIN doit être initialement de 5 mg, et ne pas dépasser 10 mg une fois par jour (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Fonction rénale](#)).
- **Origine ethnique** : Chez les patients asiatiques, la dose initiale de PRO-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 PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1 Populations et cas particuliers, Origine ethnique](#)).
- **Enfants (10 à < 18 ans)** : Chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale recommandée de PRO-ROSUVASTATIN est de 5 mg une fois par jour, par voie orale. La dose de PRO-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 comprimés de rosuvastatine calcique en doses supérieures à 20 mg n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population.

L'expérience thérapeutique avec les comprimés de rosuvastatine calcique chez les enfants (âgés de 8 ans ou 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 [7.1.3 Enfants](#)).

- **Personnes âgées (> 65 ans)** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir [7.1.4 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 PRO-ROSUVASTATIN recommandée chez les patients porteurs du génotype c.521CC ou c.421AA est de 20 mg une fois par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [Populations et cas 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 PRO-ROSUVASTATIN est administré en concomitance avec certains

médicaments qui, en raison d'interactions avec ces protéines de transport (voir le [tableau 3](#)), 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 PRO-ROSUVASTATIN. S'il est impossible d'éviter l'administration de ces médicaments avec PRO-ROSUVASTATIN, il faut évaluer avec soin les bienfaits et les risques associés au traitement concomitant et aux ajustements posologiques de PRO-ROSUVASTATIN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Populations et cas particuliers](#)).

- **Interruption du traitement** : L'administration de PRO-ROSUVASTATIN doit être interrompue dès qu'une grossesse est confirmée. Cela dit, il faut quand même tenir compte de la nécessité d'un traitement continu et du rapport entre les bienfaits et les risques chez toute patiente présentant un risque très élevé d'événement cardiovasculaire (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

L'administration de PRO-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).

L'administration de PRO-ROSUVASTATIN doit être arrêtée ou la dose réduite si le taux de transaminases dépasse le triple de la limite supérieure de la normale.

Le traitement par PRO-ROSUVASTATIN doit être interrompu en cas d'élévation marquée des taux de CK (> 10 x LSN) ou de diagnostic ou de présomption de myopathie.

Le traitement par PRO-ROSUVASTATIN doit être interrompu en cas de présomption d'hypersensibilité.

La présomption d'une pneumopathie interstitielle commande l'interruption de tout traitement par une statine.

Il faut mettre fin au traitement par PRO-ROSUVASTATIN si on soupçonne l'apparition ou l'aggravation d'une myasthénie grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.4 Administration

PRO-ROSUVASTATIN peut être pris soit le matin, soit le soir, avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Une dose oubliée doit être prise sitôt que l'oubli est constaté. Toutefois, si l'heure de la prochaine approche, il faut laisser tomber la dose oubliée et prendre uniquement la suivante. On ne doit pas deux doses en même temps pour compenser la dose omise.

5 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 de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux (liste complète)
Orale	Comprimés de 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique)	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.

PRO-ROSUVASTATIN se présente sous forme de comprimés de 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg.

- 5 mg Comprimé jaune, rond, biconvexe, pelliculé et uni d'un côté et portant l'inscription « 5 » gravée de l'autre. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.
- 10 mg Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant une rainure sur un côté et l'inscription « 10 » gravée de l'autre. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.
- 20 mg Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant une rainure sur un côté et l'inscription « 20 » gravée de l'autre. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.
- 40 mg Comprimé rose, ovale, biconvexe, pelliculé, portant une rainure sur un côté et l'inscription « 40 » gravée de l'autre. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Tout patient qui a déjà suivi un traitement par PRO-ROSUVASTATIN ou par un autre hypolipidémiant doit en informer son professionnel de la santé lors de visites ultérieures.

Appareil cardiovasculaire

Co-enzyme Q₁₀ (ubiquinone) : Les taux d'ubiquinone n'ont pas été mesurés lors des essais cliniques sur les comprimés de 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.

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 qui reçoivent des comprimés de 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 [8 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.

Polymorphisme génétique : Les patients porteurs des polymorphismes génétiques SCLO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP) présentent un risque d'exposition accrue à la rosuvastatine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [Populations et cas particuliers](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Effets hépatiques : 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 PRO-ROSUVASTATIN, ou encore si la dose est augmentée à 40 mg.

La prudence s'impose lorsqu'on administre PRO-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 [8.5 Effets indésirables 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 PRO-ROSUVASTATIN, il faut rapidement mettre fin au traitement. L'administration de PRO-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 [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).

Appareil locomoteur

De rares cas de rhabdomyolyse accompagnée d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobulinurie ont été signalés avec l'emploi des comprimés de 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 recevant des comprimés de 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 inexpliquées, 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.

On a signalé de rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI), une myopathie auto-immune associée à l'emploi de statines. La MNMI se caractérise par :

- une faiblesse persistante des muscles proximaux et une hausse de la créatine-kinase sérique qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statine ;
- une biopsie musculaire révélant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ;
- une amélioration de l'état au moyen d'agents immunosuppresseurs ;
- la présence d'anticorps anti-HMG Co-A réductase.

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 rosuvastatine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)).

Dans de rares cas, les statines peuvent provoquer ou aggraver une myasthénie grave ou une myasthénie oculaire (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)), des cas de récurrence ayant notamment été rapportés lorsque la même statine ou une statine différente a été administrée. PRO-ROSUVASTATIN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de ces affections et il faut cesser de prendre ce médicament s'il provoque ou aggrave ces affections.

Dans les études sur la rosuvastatine calcique, aucune augmentation de l'effet sur les muscles squelettiques n'a été mise en évidence lorsque les comprimés ont été administrés 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.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ont triplé par rapport à celles des sujets sains et, par conséquent, l'administration de 40 mg de PRO-ROSUVASTATIN est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, 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 des comprimés de 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.

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

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). L'utilisation de PRO-ROSUVASTATIN n'est pas recommandée durant la grossesse. 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. Cependant, il faut tenir compte de la nécessité d'un traitement continu et du rapport entre les bienfaits et les risques chez toute patiente présentant un risque très élevé d'événement cardiovasculaire (voir [7.1.1 Grossesse](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

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, thrombocytopenie, 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 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1 Cas particuliers

Origine ethnique

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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Origine ethnique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Origine ethnique](#)).

7.1.1 Grossesse

L'emploi de PRO-ROSUVASTATIN n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et doit être interrompu dès qu'une grossesse est confirmée.

De par son mode d'action, PRO-ROSUVASTATIN peut entraîner des effets indésirables chez le fœtus et lui être nocif. On ne dispose cependant de données suffisantes pour évaluer le risque de fausse-couche. Quoi qu'il en soit, il faut tenir compte de la nécessité d'un traitement continu et du rapport entre les bienfaits et les risques chez toute patiente présentant un risque très élevé d'événement cardiovasculaire.

7.1.2 Allaitement

D'après les comptes rendus qui ont été publiés, la rosuvastatine se retrouve dans le lait maternel. Or, de par son mode d'action, la rosuvastatine comporte un risque d'effets indésirables chez le nourrisson. On ne possède néanmoins pas d'informations quant aux effets du médicament sur le bébé allaité, sur le profil lipidique du lait maternel ou sur les effets du médicament sur la galactogenèse. Par conséquent, les femmes qui prennent PRO-ROSUVASTATIN ne doivent pas allaiter (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Si le rapport entre les risques et les bienfaits penche en faveur de l'utilisation de PRO-ROSUVASTATIN chez la femme qui allaite, le bébé doit être nourri au biberon plutôt qu'au sein maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (10 à < 18 ans) : Comparativement au placebo, des hausses du taux sérique de créatinine kinase (CK) de plus de 10 × LSN ont été observées plus souvent chez les enfants traités par les comprimés de rosuvastatine calcique, et cette hausse (accompagnée ou non de symptômes musculaires) était plus fréquente à mesure que la dose augmentait (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – 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 comprimés de rosuvastatine calcique était limitée à une période de un an. Bien que les effets sur la fonction endocrinienne (par exemple les perturbations hormonales) n'aient pas été évalués, les comprimés de rosuvastatine calcique n'ont 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 comprimés de rosuvastatine calcique en doses supérieures à 20 mg n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population de patients (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Enfants \(10 à < 18 ans\)](#), [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES, Enfants \(10 à < 18 ans\)](#)).

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

7.1.4 Personnes âgées

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 [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées \(> 65 ans\)](#)). Toutefois, les personnes âgées peuvent être davantage prédisposées à la myopathie (voir [Appareil locomoteur, Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les comprimés de rosuvastatine calcique sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables observés avec l'emploi des comprimés de rosuvastatine calcique sont généralement légers et transitoires.

L'expérience avec les comprimés de rosuvastatine calcique dans les essais cliniques est vaste : 9800 patients traités par des comprimés de rosuvastatine calcique dans des études contrôlées par placebo, et 9855 patients traités par des comprimés de rosuvastatine calcique dans des études contrôlées par traitement actif. Dans l'ensemble, 2,6 % des patients traités par les comprimés de 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.

8.2 Effets indésirables observés 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 peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Essais contrôlés à court terme

Les essais contrôlés à court terme ont été menés auprès de 1290 patients adultes 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 les comprimés de 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 2](#) 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 2 — 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 ou appareil/Effet indésirable	Total sous rosuvastatine n = 768 (%)	Placebo n = 367 (%)
Appareil digestif		
Nausées	2,2	1,6
Flatulence	1,8	2,7
Douleur abdominale	1,7	2,2
Diarrhée	1,3	1,6
Constipation	1	1,4
Dyspepsie	0,7	1,9
Appareil locomoteur		
Myalgie	1,6	0,5
Système nerveux		
Étourdissements	0,5	1,6
Insomnie	0,4	1,9
Organisme entier		
Céphalées	1,4	2,2
Asthénie	1,3	0,5

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 : 14 ESSAIS CLINIQUES](#)), menée auprès de 17 802 participants traités par des comprimés de rosuvastatine calcique à raison de 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou ayant pris un placebo (n = 8901), les comprimés de rosuvastatine calcique ont été généralement bien tolérés à la dose de 20 mg. Les sujets ont été suivis en moyenne pendant deux ans.

Dans cette étude, 5,6 % des sujets traités par les comprimés de 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 en comprimés, 2 % 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 dans le [tableau 3](#).

Tableau 3 — 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/Effet indésirable	Total sous rosuvastatine à 20 mg n = 8901 (%)	Placebo n = 8901 (%)
Sang		
Anémie	2,2	2,1
Appareil cardiaque		
Palpitations	1	0,9
Appareil digestif		
Diarrhée	4,7	4,6
Constipation	3,3	3
Nausées	2,4	2,3
Troubles généraux		
Œdème périphérique	3,7	3
Fatigue	3,7	3,5
Système hépatobiliaire		
Cholélithiase	1	0,9
Infections		
Voies urinaires	8,7	8,6
Rhinopharyngite	7,6	7,2
Bronchite	7,2	7,1
Sinusite	4	3,7
Grippe	4	3,6
Voies respiratoires inférieures	2,9	2,7
Gastro-entérite	1,9	1,7
Zona	1,6	1,4
Blessures		
Contusion	1,7	1,4
Épreuves de laboratoire		

Système ou appareil/Effet indésirable	Total sous rosuvastatine à 20 mg n = 8901 (%)	Placebo n = 8901 (%)
Hausse de l'ALT	1,4	1
Hausse de la glycémie	1	0,7
Métabolisme		
Diabète	3	2,5
Appareil locomoteur		
Dorsalgie	7,6	6,9
Myalgie	7,6	6,6
Arthrite	5,8	5,6
Arthralgie	3,8	3,2
Spasmes musculaires	3,6	3,2
Arthrose	1,8	1,4
Bursite	1,5	1,3
Cervicalgie	1,1	1
Ostéoporose	1	0,8
Néoplasmes		
Carcinome basocellulaire	1	0,9
Troubles psychiatriques		
Insomnie	2,5	2,3
Fonction rénale		
Hématurie	2,4	2
Protéinurie	1,4	1,3
Appareil respiratoire		
Épistaxis	1	0,8

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

Enfants (10 à < 18 ans)

Le profil d'innocuité des comprimés de rosuvastatine calcique chez les enfants (garçons et filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) est comparable à celui observé chez les adultes, quoique des hausses de la CK > 10 × 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 des comprimés de rosuvastatine calcique à 5 mg, 10 mg ou 20 mg, ou un placebo. Une hausse de la CK de plus de 10 × LSN a été observée chez 4 des 130 (3 %) enfants traités par les comprimés de 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 recevant les comprimés de rosuvastatine calcique, un sous 10 mg et un sous 20 mg. Durant les 40 semaines de 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 comprimés 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 × 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 %) enfants traités par les comprimés de 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 x LSN, mais est retourné aux valeurs normales après l'interruption du traitement.

Deux cas de dépression ont été signalés chez des enfants traités par les comprimés de 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des 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 fréquents (≥ 0,1 % et < 1 %) :

Troubles endocriniens : Diabète

Troubles gastro-intestinaux : Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, nausées

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Douleur généralisée

Troubles hépatobiliaires : Anomalie de la fonction hépatique, hausse de l'ALT

Examens : Hausse de la créatinine, de la créatine phosphokinase et des enzymes hépatiques

Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs : Faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux : Insomnie, paresthésie, tremblements, vertiges

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit, éruptions cutanées, urticaire

Rares ($\geq 0,01$ % et $< 0,1$ %) :

Troubles du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité, comprenant l'œdème de Quincke

Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs : Myopathie (comprenant la myosite), rhabdomyolyse

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

Troubles gastro-intestinaux : Flatulence, gastro-entérite

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Blessure, douleur thoracique

Infections et infestations : Syndrome grippal, infection, pharyngite, rhinite, infection des voies urinaires

Troubles du système nerveux : Hypertonie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux accrue

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

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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 [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

L'analyse d'urine a révélé des anomalies (protéinurie détectée à la bandelette réactive) chez un petit nombre de patients prenant des comprimés de 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 [Fonction rénale](#)).

Dans l'étude JUPITER, l'apparition de cas de diabète, critère de jugement secondaire précisé dans le protocole de l'étude, a été signalée plus fréquemment chez les patients traités par les comprimés de 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 ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) a été notée dans le groupe traité par la rosuvastatine calcique en comprimés, groupe dont la plupart des sujets 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.

8.5 Effets indésirables 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 de la rosuvastatine calcique en comprimés ont été rapportées pendant la phase de pharmacovigilance, peu importe l'évaluation de la causalité.

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

Troubles oculaires : myasthénie oculaire (fréquence : inconnue)

Troubles hématologiques : thrombocytopénie (fréquence : inconnue)

Troubles hépatobiliaires/pancréatiques : pancréatite (fréquence : rare) ; ictère, hépatite (fréquence : très rare)

Troubles musculosquelettiques : arthralgie, myopathie nécrosante à médiation immunitaire (fréquence : très rare), myasthénie grave (fréquence : inconnue)

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 [Appareil locomoteur](#)).

Troubles du système nerveux : perte de mémoire (fréquence : très rare) ; neuropathie périphérique (fréquence : inconnue)

Troubles reproducteurs et mammaires : gynécomastie (fréquence : très rare)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généralisés (syndrome DRESS), éruption lichénoïde d'origine médicamenteuse (fréquence : inconnue)

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.

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).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Traitement concomitant par la cyclosporine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aperçu

Dans les essais cliniques sur les comprimés de 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, PRO-ROSUVASTATIN compris, 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 de la protéase

L'administration concomitante de rosuvastatine avec certains inhibiteurs de la protéase pourrait augmenter l'exposition à la rosuvastatine (ASC) jusqu'à 7 fois (voir le [tableau 4](#)). Il faut cesser la prise de PRO-ROSUVASTATIN ou ajuster la dose dépendamment de l'ampleur de l'effet sur l'exposition à la rosuvastatine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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 PRO-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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques dans des cas particuliers](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Tableau 4](#)).

Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides

L'administration concomitante de fénofibrate et de comprimés 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 des comprimés de 10 mg, de 20 mg ou de 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 des comprimés de 5 mg ou de 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 [Appareil locomoteur, 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 : PRO-ROSUVASTATIN peut être administré avec un chélateur des acides biliaires (p. ex. la cholestyramine).

Ézétimibe : L'administration concomitante d'ézétimibe et de comprimés 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 comprimés de rosuvastatine calcique n'entraîne aucune variation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

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

Fosamprénavir : L'administration concomitante de fosamprénavir à 700 mg/ritonavir à 100 mg (2 f.p.j., 8 jours) et de 10 mg de rosuvastatine calcique (comprimé unique) n'a entraîné aucun effet cliniquement significatif sur l'ASC de la rosuvastatine.

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

Rifampine : L'administration concomitante de comprimés 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pas établi si ce médicament comporte des interactions entraînant des risques comportementaux.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après ([Tableau 4](#)) y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 4 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	EC	La prise simultanée de comprimés 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 PRO-ROSUVASTATIN à un moment de la journée où son besoin d'antiacide est peu probable.
Capmatinib	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) et de capmatinib (400 mg 2 f.p.j.) à des adultes porteurs de tumeurs solides avancées caractérisées par un dérèglement de la	La dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas d'administration concomitante de capmatinib.

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		transition épithélio-mésenchymateuse a fait augmenter l'ASC moyenne de la rosuvastatine par un facteur de 2,08.	
Clopidogrel	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique (dose unique de 20 mg) avec le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg), suivie de 75 mg après 24 heures, a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 2 fois.	La dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas d'administration concomitante de clopidogrel.
Anticoagulants coumariniques	EC	Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, la coadministration de PRO-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	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.

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>du RNI plus élevés en moyenne que l'administration de warfarine seule. La coadministration d'une dose de 10 mg ou de 80 mg de comprimés de rosuvastatine calcique 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.</p>	
Darolutamide	EC	<p>L'administration concomitante de rosuvastatine calcique (comprimé unique de 5 mg) avec le darolutamide (600 mg 2 f.p.j., 5 jours) a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 5,2 fois et</p>	<p>En administration concomitante, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 5 mg, 1 f.p.j.</p>

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		une hausse de la C _{max} de la rosuvastatine d'environ 5 fois.	
Dronédarone	EC	L'administration concomitante de comprimés de rosuvastatine calcique et de dronédarone (400 mg 2 f.p.j.) a entraîné une augmentation de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,4 fois.	La dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas d'administration concomitante de dronédarone.
Eltrombopag	EC	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 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 PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Énasidénib	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique en comprimés à 10 mg (dose unique) et d'énasidénib (100 mg, 1 f.p.j. pendant 28 jours) à des patients atteints de leucémie	En administration concomitante avec l'énasidénib, la dose de rosuvastatine en comprimés ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		myéloïde aiguë ou du syndrome myélodysplasique récidivants ou réfractaires a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine de 2,4 fois.	
Fébuxostat	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine (dose unique de 10 mg) et de fébuxostat (120 mg 1 f.p.j.) à des volontaires en bonne santé a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 1,9 fois.	La dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas d'administration concomitante de fébuxostat.
Fostamatinib	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine (dose unique de 20 mg) et de fostamatinib (100 mg 2 f.p.j.) à des volontaires en bonne santé a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 1,96 fois.	La dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas d'administration concomitante de fostamatinib.
Acide fusidique	ÉC	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	L'administration concomitante de PRO-ROSUVASTATIN avec l'acide fusidique doit être évitée. Une interruption temporaire du traitement par PRO-ROSUVASTATIN peut être appropriée si l'emploi de l'acide fusidique est nécessaire.

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		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.	
Gemfibrozil	EC	La coadministration d'une seule dose de rosuvastatine (80 mg) à des volontaires sains prenant du gemfibrozil (600 mg, 2 f.p.j.) a entraîné une augmentation de la C _{max} et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine de 2,2 et 1,9 fois, respectivement.	En raison d'un risque accru observé de myopathie/rhabdomyolyse, un traitement associant PRO-ROSUVASTATIN et le gemfibrozil doit être évité. S'ils sont utilisés ensemble, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour.
Immunosuppresseurs (y compris la cyclosporine)	EC	Des patients ayant subi une transplantation cardiaque ont reçu des comprimés de 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	L'utilisation concomitante de PRO-ROSUVASTATIN et de cyclosporine est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>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.</p>	
Itraconazole	EC	<p>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.</p>	<p>La dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour en cas d'administration concomitante d'itraconazole.</p>
Contraceptifs oraux	EC	<p>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</p>	<p>Cette augmentation des taux plasmatiques est à considérer lors du choix de la dose de contraceptifs oraux.</p>

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		21]), aucune diminution de l'efficacité contraceptive n'a été observée. Par ailleurs, une augmentation des concentrations plasmatiques (ASC) d'éthinylœstradiol (26 %) et de norgestrel (34 %) est survenue.	
Inhibiteurs de la protéase	EC	L'administration concomitante de comprimés 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 :	
	EC	Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg (1 f.p.j. pendant 8 jours), rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) ; hausse de l'ASC ₀₋₂₄ moyenne de la rosuvastatine d'environ 3,1 fois.	En administration concomitante avec l'atazanavir/le ritonavir, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
	EC	Darunavir 600 mg /ritonavir 100 mg (2 f.p.j., 7 jours), rosuvastatine calcique 10 mg (1 f.p.j., 7 jours) ; hausse de l'ASC ₀₋₂₄ moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,5 fois.	En administration concomitante avec le darunavir/ritonavir, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
	EC	Glécaprévir à 400 mg/pibrentasvir à 120 mg (1 f.p.j., 7 jours), rosuvastatine calcique à 5 mg (1 f.p.j.) ; hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,2 fois.	En administration concomitante, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
	EC	Grazoprévir à 200 mg (1 f.p.j.), rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) ; hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 1,85 fois. Grazoprévir à 200 mg/elbasvir à 50 mg (1 f.p.j.), rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) ; hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,26 fois.	En administration concomitante avec le grazoprévir/elbasvir, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour et 20 mg par jour avec le grazoprévir seul.
	EC	Lopinavir à 400 mg/ritonavir à 100 mg (2 f.p.j., 17 jours), comprimés de rosuvastatine calcique, 20 mg	En administration concomitante avec le lopinavir/ritonavir, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		(1 f.p.j., 7 jours) ; hausse de l'ASC ₍₀₋₂₄₎ moyenne de la rosuvastatine d'environ 2,1 fois.	
	EC	Ombitasvir à 25 mg/paritaprévir à 150 mg/ritonavir à 100 mg/dasabuvir à 400 mg (2 f.p.j.), rosuvastatine calcique (dose unique de 5 mg) ; hausses respectives de la C _{max} et de l'ASC de trois agents antiviraux à action directe (3D) d'environ 7,13 fois et 2,59 fois, et hausses de la C _{max} et de l'ASC de deux agents antiviraux à action directe (2D) d'environ 2,61 fois et 1,32 fois.	En administration concomitante, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour en association avec un traitement 3D et 20 mg par jour en association avec un traitement 2D.
	EC	Siméprévir 150 mg (1 f.p.j. pendant 7 jours), rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) ; 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.	En administration concomitante, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
	EC	Sofosbuvir à 400 mg/velpatasvir à 100 mg/voxilaprévir à 100 mg + voxilaprévir à 100 mg (1 f.p.j.,	L'utilisation concomitante de PRO-ROSUVASTATIN et de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		15 jours), rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) ; hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 7,39 fois.	
	EC	Tipranavir 500 mg /ritonavir 200 mg (2 f.p.j., 11 jours), rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) ; hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,4 fois.	En administration concomitante avec le tipranavir/ritonavir, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
	EC	Velpatasvir à 100 mg (1 f.p.j.), rosuvastatine calcique (dose unique de 10 mg) ; hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,69 fois.	En administration concomitante, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
Régorafénib	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique (dose unique de 5 mg) et de régorafénib (160 mg 1 f.p.j., 14 jours) a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 3,8 fois et une hausse de la C _{max} de la rosuvastatine d'environ 4,6 fois.	En administration concomitante, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Roxadustat	EC	L'administration concomitante de PRO-ROSUVASTATIN à 10 mg (dose unique) et de roxadustat à 200 mg (tous les 2 jours) à des volontaires sains a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine de 2,9 fois.	En administration concomitante avec le roxadustat, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
Tafamidis	EC	L'administration concomitante de PRO-ROSUVASTATIN à 10 mg (dose unique) et de tafamidis à 61 mg (2 f.p.j. aux jours 1 et 2, puis 1 f.p.j. aux jours 3 à 9) à des volontaires sains a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine de 1,97 fois.	En administration concomitante avec le tafamidis, la dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Térlflunomide	EC	L'administration concomitante de comprimés de rosuvastatine calcique et de térlflunomide peut entraîner une augmentation de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 2.51 fois.	La dose de PRO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour en cas d'administration concomitante de térlflunomide.
Ticagrélol (BCRP inhibiteur)	EC	Il a été démontré qu'en cas de co-administration, le ticagrélol augmente les concentrations de rosuvastatine.	L'augmentation des concentrations de rosuvastatine peut augmenter le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. Il convient de prendre en compte les bénéfices de la prévention des événements cardiovasculaires

Nom propre / commun	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
			indésirables majeurs par l'utilisation de la rosuvastatine et les risques liés à l'augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Légende : ASC = aire sous la courbe ; EC = Essai clinique ; ÉC = Étude de cas ; f.p.j. = fois par jour ; T = Interaction théorique

La dose de PRO-ROSUVASTATIN doit être ajustée lorsque d'autres agents qui augmentent l'exposition à la rosuvastatine doivent être administrés en concomitance. On recommande aux prescripteurs de consulter les renseignements pertinents sur les produits lorsqu'ils envisagent l'administration de tels produits en association avec PRO-ROSUVASTATIN.

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 PRO-ROSUVASTATIN de 5 mg. La dose maximale quotidienne de PRO-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 PRO-ROSUVASTATIN en l'absence d'interaction médicamenteuse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Tableau 4](#)).

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.

9.5 Interactions médicament-aliments

PRO-ROSUVASTATIN se prend avec ou sans aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 Interactions médicament-plantes 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.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Énantiomériquement pur, PRO-ROSUVASTATIN 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 les comprimés de rosuvastatine calcique abaissent 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, les comprimés de rosuvastatine calcique inhibent la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), ce qui réduit le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

10.2 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 triglycérides (TG) favorisent l'athérosclérose chez l'humain et constituent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Certaines études ont également montré que le rapport cholestérol total (CT)/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.

Pharmacologie humaine

Les comprimés de rosuvastatine calcique réduisent les taux élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL et de TG et augmentent 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 1.

La réponse au traitement par les comprimés de 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

PRO-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. PRO-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.

Élimination

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 cas particuliers

- **Enfants (10 à < 18 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 10 mg de rosuvastatine calcique, 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/mL (n = 12) et de 31,6 ng/mL (n = 18) comparativement à 52,2 ng·h/mL chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

- **Polymorphisme génétique** : 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).

Dysbétalipoprotéïnémie primitive (hyperlipoprotéïnémie de type III selon Fredrickson) :

Dans le cadre d'une étude multicentrique croisée à double insu, 32 patients (27 ayant le génotype $\epsilon 2/\epsilon 2$ et 4 présentant une mutation [Arg145Cys] de l'Apo E) répartis aléatoirement ont reçu des comprimés de rosuvastatine calcique à raison de 10 mg ou de 20 mg pendant 6 semaines, afin de traiter leur dysbétalipoprotéïnémie (de type III, selon Fredrickson). L'administration de la rosuvastatine a entraîné une diminution du C-non-HDL (critère d'évaluation primaire) de 48 % avec la dose de 10 mg ($IC_{95\%}$: 45,6 – 56,7) et de 56 % ($IC_{95\%}$: 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 %). L'effet des comprimés de rosuvastatine calcique sur la morbidité et la mortalité n'ont pas été étudiés dans cette population de patients.

- **Origine ethnique** : 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#), [Origine ethnique](#) et [7.1 Cas particuliers, Origine ethnique](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit ne requiert aucune directive particulière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

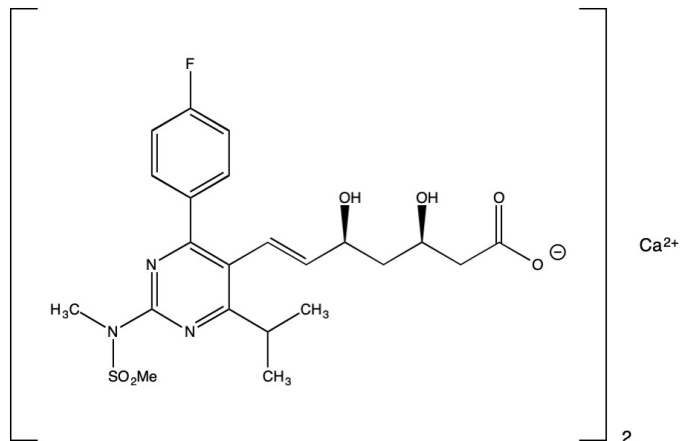
Substance médicamenteuse

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 : (C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca et 1001,14 g/mol

Formule de structure



Propriétés physicochimiques

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essai clinique, par indication

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 comprimés de rosuvastatine calcique a été notée dans diverses affections dyslipidémiques. Les comprimés de rosuvastatine calcique sont hautement efficaces 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). Les comprimés de rosuvastatine calcique réduisent également les ratios C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, C-non HDL/C-HDL et Apo B/Apo A1.

Le [tableau 5](#) 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 5 — 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, les comprimés de rosuvastatine calcique (5 à 40 mg/jour) ont 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), les comprimés de rosuvastatine calcique (administrés en dose quotidienne unique pendant 6 semaines) ont 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 ont 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 < 18 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 des comprimés de 5, de 10 ou de 20 mg de rosuvastatine calcique ou un placebo tous les jours pendant 12 semaines, puis la cohorte entière a reçu des comprimés de 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.

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, les comprimés de rosuvastatine calcique ont significativement réduit le taux de C-LDL, de cholestérol total et d'Apo B. Les résultats sont présentés dans le [tableau 6](#).

Tableau 6 — Effets hypolipémiants des comprimés 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 A1
--	---	--------	-------	----------	----	-------------	---------	--------

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).

Placebo	46	-0,7	6,9	-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	-38,1	5,4
20	44	-50	8,9	-38,7	-8,1	-47,5	-40,7	4

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

À la fin de la phase à double insu de 12 semaines, 12 %, 41 % et 41 % des patients traités par les comprimés de 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 des comprimés 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 été 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 %) enfants traités par les comprimés de 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 recevant les comprimés de 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 122 des 173 patients qui recevaient les comprimés de rosuvastatine calcique ; 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 %) enfants traités par les comprimés de 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 les comprimés de rosuvastatine calcique sur 173 (2,9 %) ont eu une myalgie.

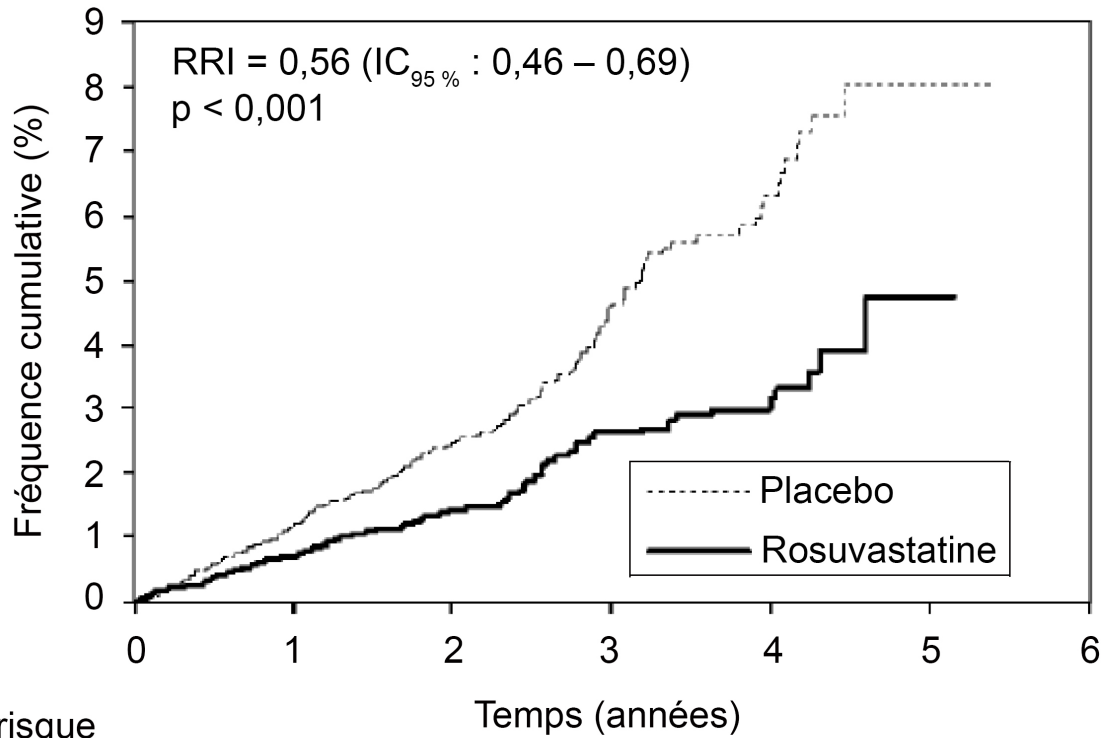
Après 52 semaines de traitement dans le cadre de l'étude, bien que la fonction d'endocrinologie, telles les perturbations hormonales, n'ait pas été évaluée, la rosuvastatine calcique n'a pas eu d'effet perceptible sur la croissance ni sur la maturation sexuelle (voir [7.1.3 Enfants](#)).

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 20 mg de rosuvastatine calcique (sous forme de comprimés) 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 les comprimés de rosuvastatine calcique répondaient déjà aux règles d'arrêt prescrites au préalable concernant l'efficacité.

Le critère de jugement primaire de l'étude était un critère 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 les comprimés de 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 la [figure 1](#)). Les bienfaits ont pu s'observer au cours des 6 premiers mois du traitement ($p = 0,029$).



	N ^{bre} à risque					
	Temps (années)					
	0	1	2	3	4	5
Rosuvastatine	8901	8412	3892	1352	543	156
Placebo	8901	8353	3872	1333	534	173

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

Le [tableau 7](#) présente les résultats relatifs au critère de jugement primaire combiné et à chacun des événements le composant. Les comprimés de rosuvastatine calcique ont 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 7 — Nombre de premières apparitions des événements du critère de jugement primaire combiné, selon le groupe de traitement (population en ITT)

	Comprimés de rosuvastatine calcique N = 8901 n (%)	Placebo N = 8901 n (%)	Réduction du risque relatif [€] (IC ₉₅ %)	Réduction du risque absolu (%)	NPT pendant 1,9 an
CRITÈRE DE JUGEMENT (composé) PRIMAIRE	142 (1,6)	252 (2,83)	44 % (31, 54)	1,23	81
COMPOSANTS DU CRITÈRE DE JUGEMENT PRIMAIRE					

Décès d'origine cardiovasculaire [∞]	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 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 jugés comme étant d'origine 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.

Les comprimés de rosuvastatine calcique ont 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).

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Comprimés de 20 mg

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de rosuvastatine à 20 mg — PRO-ROSUVASTATIN (Pro Doc Ltée.) et CRESTOR® (AstraZeneca Canada Inc.) — mesurés dans une étude de bioéquivalence croisée à deux facteurs avec répartition aléatoire, menée à l'insu chez 31 sujets de sexe masculin en bonne santé ayant reçu à jeun une dose unique de 1 x 20 mg.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Rosuvastatine (1 × 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	74,08 82,09 (43)	72,31 80,29 (43)	102,5	95,6 – 109,8
ASC _i (ng•h/mL)	77,94 85,72 (42)	75,35 83,43 (46)	103,4	96,9 – 110,4
C _{max} (ng/mL)	88,33 9,86 (46)	86,27 9,66 (49)	102,4	94,8 – 110,6
t _{max} ³ (h)	4,19 (2 – 5,50)	3,80 (1 – 5)		
t _½ ⁴ (h)	18,36 (36,10)	17,85 (32,34)		

¹ Comprimés PRO-ROSUVASTATIN (comprimés de rosuvastatine) de 20 mg (Pro Doc Ltée).

² Comprimés CRESTOR® (rosuvastatine calcique) de 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de moyenne (min-max).

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Comprimés de 40 mg

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de rosuvastatine à 40 mg — PRO-ROSUVASTATIN (Pro Doc Ltée.) et CRESTOR® (AstraZeneca Canada Inc.) — mesurés dans une étude de bioéquivalence croisée à deux facteurs avec répartition aléatoire, menée à l'insu chez 30 sujets de sexe masculin en bonne santé ayant reçu à jeun une dose unique de 1 x 40 mg.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Rosuvastatine (1 x 40 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	137,13 150,04 (43)	142,95 156,65 (44)	96	89,5 – 102,8
ASC _i (ng•h/mL)	144,63 157,86 (41)	151,50 165,11 (41)	95,5	88,9 – 102,5
C _{max} (ng/mL)	141,96 159,13 (52)	147,99 170,12 (56)	95,9	85,9 – 107,1
t _{max} ³ (h)	4,31 (1 – 5)	4,41 (1 – 5)		
t _{1/2} ⁴ (h)	17,59 (49,70)	16,98 (38,04)		

¹ Comprimés PRO-ROSUVASTATIN (comprimés de rosuvastatine) de 40 mg (Pro Doc Ltée.).

² Comprimés CRESTOR® (rosuvastatine calcique) de 40 mg (AstraZeneca Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de moyenne (min-max).

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 8](#) ci-dessous.

Tableau 8 — 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 de Buffon (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 9](#) ci-dessous.

Tableau 9 — Rosuvastatine : Organes cibles touchés lors d'études chez l'animal

Souris	Rat	Macaque de Buffon	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 périsvasculaire 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			Cristallin*** : opacités ponctuelles ou striées dans la partie antérieure du cristallin	

dans le chorion de la muqueuse				
			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 10](#) 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 de Buffon (6 mois) et le lapin (étude de toxicité sur le développement).

Tableau 10 — 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.

Carcinogénicité

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.

Génotoxicité

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.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

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 embryofœtotale 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.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de CRESTOR® (comprimés de rosuvastatine calcique de 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 286971. AstraZeneca Canada Inc. (11 octobre 2024).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

Pr **PRO-ROSUVASTATIN**

Comprimés de rosuvastatine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **PRO-ROSUVASTATIN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **PRO-ROSUVASTATIN**.

À quoi PRO-ROSUVASTATIN sert-il ?

PRO-ROSUVASTATIN est un agent que l'on utilise en complément de modifications du régime alimentaire, afin d'abaisser les taux de cholestérol et d'autres lipides (p. ex. les triglycérides) sanguins chez :

- les adultes atteints d'hypercholestérolémie. Chez ces adultes, les modifications du régime alimentaire et l'activité physique ne parviennent pas, à elles seules, à faire baisser les taux de cholestérol sanguin.
- les garçons et les filles (qui ont leurs règles depuis au moins un an) de 10 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, affection génétique transmise par l'un des deux parents et caractérisée par la présence de taux élevés de cholestérol sanguin. Chez ces enfants, les modifications du régime alimentaire ne parviennent pas, à elles seules, à faire baisser les taux de cholestérol sanguin.

PRO-ROSUVASTATIN s'emploie également chez les adultes qui n'ont pas d'antécédents de crise cardiaque ou d'AVC mais qui, de l'avis de leur professionnel de la santé, présentent au moins deux facteurs de risque. Chez ces adultes, le médicament est utilisé pour réduire le risque :

- de crise cardiaque ;
- d'AVC ;
- d'avoir à subir une revascularisation coronarienne, intervention chirurgicale effectuée pour débloquer les artères gravement obstruées par l'accumulation de plaque due à des taux élevés de cholestérol dans le sang.

Comment PRO-ROSUVASTATIN agit-il ?

PRO-ROSUVASTATIN fait partie d'une classe des médicaments appelés « statines » ou, plus spécifiquement, *inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase*. Les statines bloquent l'HMG Co-A réductase, enzyme hépatique qui participe à la production du cholestérol dans l'organisme. Les statines s'emploient en association avec des modifications du régime alimentaire et un

programme d'exercices, afin d'aider à limiter la quantité de cholestérol produite par l'organisme.

PRO-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.

Si le taux de mauvais cholestérol 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 l'afflux de sang dans les organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Un tel blocage du flux sanguin peut produire une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC). En réduisant les taux de mauvais cholestérol, PRO-ROSUVASTATIN diminue le risque de crise cardiaque ou d'AVC chez les adultes qui ont des facteurs de risque. Il réduit également le risque de devoir subir une intervention chirurgicale sérieuse pour traiter une artère gravement obstruée par l'accumulation de plaque.

Quels sont les ingrédients de PRO-ROSUVASTATIN ?

Ingrédient médicinal : Rosuvastatine calcique

Ingrédients non médicinaux : 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

PRO-ROSUVASTATIN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : Un comprimé contient 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de rosuvastatine.

Vous ne devez pas prendre PRO-ROSUVASTATIN si votre enfant ou vous-même :

- êtes allergique à la rosuvastatine, à l'un ou l'autres des ingrédients de PRO-ROSUVASTATIN ou aux constituants du contenant ;
- souffrez actuellement d'une maladie du foie ou présentez une hausse inexplicquée des enzymes hépatiques ;
- prenez de la cyclosporine (agent utilisé pour déprimer le système immunitaire) ;
- prenez du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (association de médicaments utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C).

Si vous prenez PRO-ROSUVASTATIN, n'allaitez pas votre enfant.

Ne prenez pas les **comprimés de 40 mg** si vous :

- êtes d'origine asiatique ;
- avez des facteurs de risque de problèmes musculaires, entre autres si vous :
 - avez des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires ;

- avez déjà eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris des statines telles que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine ;
- prenez actuellement des fibrates (comme le gemfibrozil, le fénofibrate ou le bézafibrate) ou de la niacine (acide nicotinique) (agents utilisés pour faire baisser les taux de lipides sanguins) ;
- avez des problèmes de thyroïde ;
- consommez régulièrement **trois verres ou plus** de boisson alcoolisée par jour ;
- pratiquez une activité physique avec excès ;
- avez plus de 70 ans ;
- avez des problèmes hépatiques ou rénaux ;
- souffrez de diabète avec stéatose hépatique (accumulation excessive de gras dans le foie) ;
- avez subi une chirurgie ou d'autres lésions tissulaires ;
- souffrez d'une maladie qui vous affaiblit ou vous rend fragile ;
- souffrez d'une maladie ou prenez des médicaments qui peuvent faire augmenter la concentration de PRO-ROSUVASTATIN dans le sang. En cas de doute, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Avant de prendre PRO-ROSUVASTATIN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si votre enfant ou vous-même :

- avez déjà pris PRO-ROSUVASTATIN ou tout autre hypocholestérolémiant dans le passé ;
- avez des problèmes cardiaques ;
- avez un taux de sucre sanguin élevé, êtes diabétique ou à risque de diabète ;
- avez appris que vous êtes porteur d'une variante génétique des gènes SLCO1B1 et/ou ABCG2, variante qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des taux de PRO-ROSUVASTATIN dans le sang ;
- avez des antécédents de problèmes hépatiques ;
- êtes d'origine asiatique ;
- avez des facteurs de risque de problèmes musculaires (pour plus amples renseignements, voir la section [Vous ne devez pas prendre PRO-ROSUVASTATIN si votre enfant ou vous-même](#)). Votre professionnel de la santé évaluera votre état et décidera si vous pouvez prendre la teneur de 40 mg ;
- avez ou avez déjà eu une myasthénie (une maladie caractérisée par une faiblesse générale des muscles, y compris les muscles des yeux, et dans certains cas, des muscles servant à la respiration) ; les statines peuvent aggraver cette maladie.

Autres mises en garde pertinentes

PRO-ROSUVASTATIN peut causer des effets secondaires graves, comme entre autres :

- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang) : Cet état peut mener au diabète. Votre professionnel de la santé vérifiera régulièrement votre glycémie. Si vous êtes diabétique, surveillez votre glycémie de près pendant que vous prenez PRO-ROSUVASTATIN et signalez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.
- Troubles musculaires tels que :
 - **Myalgie** (douleur musculaire)
 - **Rhabdomyolyse** (dégradation de muscle endommagé)
 - **Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI)** (type de maladie auto-immune qui entraîne la mort des cellules musculaires)

Si vous éprouvez de la douleur, de la sensibilité ou de la faiblesse musculaires, ou encore si vous avez des courbatures pendant le traitement par PRO-ROSUVASTATIN, faites-en **immédiatement** part à votre professionnel de la santé.

Pour plus ample information sur ces effets et sur d'autres effets secondaires graves, reportez-vous au tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#).

Grossesse : L'emploi des comprimés de rosuvastatine calcique n'est pas recommandé durant la grossesse, car cela pourrait nuire à votre futur bébé. Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, ou encore si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.

Allaitement : PRO-ROSUVASTATIN peut se retrouver dans le lait maternel et nuire au bébé nourri au sein. Vous ne devez donc pas allaiter pendant la prise de PRO-ROSUVASTATIN. Pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez PRO-ROSUVASTATIN, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Analyses et bilans de santé : Il se peut que votre professionnel de la santé vous fasse passer des tests de sang avant le début du traitement par PRO-ROSUVASTATIN, puis périodiquement par la suite. Ces tests servent à vérifier :

- votre taux sanguin de CoQ₁₀ (un antioxydant) ;
- votre glycémie (taux de sucre dans le sang) ;
- si votre foie et vos muscles fonctionnent correctement ;
- votre taux de cholestérol et d'autres lipides sanguins.

Selon les résultats de ces tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose, suspendre votre traitement par PRO-ROSUVASTATIN ou y mettre fin définitivement.

Il se peut que votre professionnel de la santé vous demande de passer un test génétique si vous avez des effets secondaires pendant le traitement par PRO-ROSUVASTATIN. Ce test permettra

de déterminer si ces effets secondaires sont causés par vos gènes, lesquels pourraient affecter la réponse de votre organisme à PRO-ROSUVASTATIN.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas PRO-ROSUVASTATIN en concomitance avec :

- de la cyclosporine (agent utilisé pour déprimer le système immunitaire) ;
- l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (association de médicaments utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C).

La prise de PRO-ROSUVASTATIN avec ces médicaments peut causer de graves interactions médicamenteuses. Si vous n'êtes pas certain de savoir si vous prenez ces médicaments ou non, posez la question à votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PRO-ROSUVASTATIN :

- Hypocholestérolémiants, comme les autres statines (p. ex. atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine), fibrates (p. ex. gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate), niacine (acide nicotinique), ézétimibe.
- Médicaments pour traiter les infections virales, comme le VIH/sida ou l'hépatite C. Ceux-ci comprennent les antiviraux utilisés seuls ou en association avec l'atazanavir, le ritonavir, le lopinavir, l'ombitasvir, le paritaprévir, le dasabuvir, le siméprévir, le velpatasvir, le grazoprévir, l'elbasvir, le glécaprévir, le pibrentasvir, le darunavir, le tipranavir.
- Kétoconazole, fluconazole, itraconazole (utilisés pour le traitement des infections fongiques)
- Spironolactone (utilisée pour le traitement de l'hypertension)
- Cimétidine (utilisée pour le traitement des ulcères de l'estomac et des intestins)
- Dronédarone (utilisée pour traiter les anomalies du rythme cardiaque)
- Régorafénib, darolutamide, capmatinib (utilisés pour le traitement du cancer)
- Fébuxostat (utilisé pour prévenir ou traiter une hausse du taux d'acide urique dans le sang)
- Fostamatinib, eltrombopag (utilisés pour traiter la thrombocytopénie [diminution du nombre de plaquettes dans le sang])
- Tériflunomide (utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente)
- Ticagrélor, warfarine, clopidogrel (utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins)
- Antiacides (en utilisation fréquente). La prise de PRO-ROSUVASTATIN et la prise d'un antiacide doivent être espacées de 2 heures.
- Acide fusidique (utilisé pour traiter les infections bactériennes). Il est possible que votre professionnel de la santé suspende votre traitement par PRO-ROSUVASTATIN jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre l'acide fusidique.
- Contraceptifs oraux
- Baicaline (une plante médicinale)

- Roxadustat (un médicament qui augmente le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine chez les patients atteints de néphropathie chronique)
- Énasidénib (utilisé pour traiter une maladie appelée « leucémie myéloïde aiguë »)
- Tafamidis (utilisé pour traiter une maladie appelée « amyloïdose à transthyrétine »)

Utilisation de PRO-ROSUVASTATIN

Votre professionnel de la santé vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel. N'en donnez pas à une autre personne même si ses symptômes sont semblables aux vôtres, car cela pourrait lui nuire.

- Prenez PRO-ROSUVASTATIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Continuez à le prendre même si vous vous sentez bien.
- Prenez PRO-ROSUVASTATIN une fois par jour. Avalez le comprimé entier avec de l'eau.
- PRO-ROSUVASTATIN peut être pris avec ou sans aliments, le matin ou le soir ; rappelez-vous toutefois 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 professionnel de la santé.
- Si vous tombez malade, ou si vous devez subir une opération ou recevoir d'autres traitements médicaux durant la prise de ce médicament, mentionnez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien que vous prenez PRO-ROSUVASTATIN.
- Si, pour une raison ou une autre, vous devez consulter un autre professionnel de la santé, n'oubliez surtout pas de lui mentionner que vous prenez PRO-ROSUVASTATIN.

PRO-ROSUVASTATIN est également offert en flacons.

N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre professionnel de la santé ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant que vos comprimés soient terminés.

PRO-ROSUVASTATIN n'est que l'un des éléments du plan de traitement que votre professionnel de la santé élaborera avec vous pour que vous demeuriez en bonne santé. Selon votre état de santé et votre mode de vie, il pourrait vous recommander les mesures suivantes :

- Modifier votre régime alimentaire, afin de :
 - maîtriser votre poids ;
 - réduire votre apport de cholestérol et de gras saturés.
- Pratiquer une activité physique appropriée à votre état.
- Cesser de fumer et éviter les endroits où l'on fume.
- Cesser de boire de l'alcool ou en consommer moins.

Suivez rigoureusement les directives de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Votre dose de PRO-ROSUVASTATIN a été prescrite en fonction de votre état de santé et de votre taux de cholestérol sanguin.

Diminution des taux de cholestérol sanguin

Adultes

- La dose de départ recommandée est de 10 mg une fois par jour. Chez certaines personnes, la dose initiale pourrait être de 5 mg une fois par jour, alors que chez d'autres, elle sera de 20 mg une fois par jour.
- Après avoir vérifié le taux de cholestérol et d'autres lipides de votre sang, votre professionnel de la santé pourrait décider d'ajuster votre dose jusqu'à ce que vous preniez la quantité de PRO-ROSUVASTATIN qui vous convient. La posologie de PRO-ROSUVASTATIN va de 5 à 40 mg une fois par jour.
- La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

Enfants et adolescents (de 10 à < 18 ans)

- La dose de départ recommandée est de 5 mg une fois par jour.
- Après avoir vérifié la quantité de cholestérol et d'autres lipides contenue dans le sang de l'enfant ou de l'adolescent, le médecin pourra décider d'ajuster la dose jusqu'à ce que ce dernier prenne la quantité de PRO-ROSUVASTATIN qui lui convient.
- La dose quotidienne maximale est de 10 mg.

Réduction du risque de crise cardiaque et d'AVC, et réduction du risque de devoir subir une revascularisation coronarienne

Adultes : La dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de PRO-ROSUVASTATIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Toutefois, si l'heure de la prochaine approche, laissez tomber la dose oubliée et ne prenez que la suivante.

Autrement dit, ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser celle que vous avez oubliée.

Effets secondaires possibles de PRO-ROSUVASTATIN

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de PRO-ROSUVASTATIN. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Tous les médicaments peuvent causer des effets indésirables. Ces effets sont habituellement légers et disparaissent peu après le début du traitement.

Effets indésirables possibles :

- Douleur et enflure articulaires
- Spasmes ou raideurs musculaires, tremblements
- Douleur abdominale, thoracique ou dorsale
- Faiblesse, manque d'énergie
- Nausées, indigestion, constipation, diarrhée, gaz
- Enflure des extrémités (mains, bras, jambes ou pieds)
- Picotements, engourdissement, faiblesse ou douleur dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- Infection des sinus, écoulement nasal ou congestion nasale
- Grippe (fièvre, maux de tête, courbatures, toux)
- Toux, mal de gorge
- Pertes de mémoire, confusion
- Troubles du sommeil, cauchemars
- Urticaire, éruptions ou démangeaisons cutanées
- Impuissance (incapacité à obtenir ou à conserver une érection)
- Présence de sang dans les urines
- Gynécomastie (croissance des seins chez l'homme)
- Éruption cutanée pouvant survenir sur la peau ou plaies dans la bouche (éruption lichénoïde d'origine médicamenteuse)

PRO-ROSUVASTATIN peut perturber les résultats des tests de sang. Votre professionnel de la santé décidera du moment où ces tests doivent être faits et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Réactions allergiques : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, démangeaisons intenses, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, formation			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
d'ampoules sur la peau et la muqueuse des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, température corporelle élevée, enflure des ganglions lymphatiques.			
Insuffisance hépatique (perturbation grave du fonctionnement du foie) : Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), tendance aux saignements, gonflement abdominal, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma.			√
Troubles musculaires : <ul style="list-style-type: none"> • Myalgie (douleur musculaire) : Douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables. • Rhabdomyolyse (dégradation de muscle endommagé) : Sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur thé). • Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) (type de maladie auto-immune entraînant la mort des cellules musculaires) : Affaiblissement progressif des muscles de l'avant-bras, de la cuisse, de l'épaule, du cou et du dos, difficulté à se lever, à monter les marches ou à lever les bras au-dessus de la tête, chute et difficulté à se relever d'une 		√ √	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
chute, sensation générale de fatigue. Ces troubles musculaires peuvent être accompagnés de fièvre ou d'une sensation générale de malaise.			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher.		√	
TRÈS RARE			
Hépatite (inflammation du foie) : Douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau.		√	
Pneumopathie interstitielle (maladie entraînant une inflammation du poumon ou la formation de tissu cicatriciel) : Essoufflement au repos, s'aggravant à l'effort, toux sèche.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Dépression (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.			
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : Augmentation de la soif, mictions fréquentes, sécheresse cutanée, maux de tête, vue brouillée et fatigue.	√		
Myasthénie grave (faiblesse des muscles) : <ul style="list-style-type: none"> • Générale : difficulté à parler, à mâcher et à avaler ou faiblesse des bras et des jambes, et dans certains cas, des muscles servant à la respiration. • Oculaire (yeux) : faiblesse, affaiblissement d'une ou des deux paupières causant des troubles de la vue. 			√
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruptions cutanées graves, enflure des ganglions lymphatiques, formation d'ampoules et desquamation cutanée débutant dans la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux ou aux abords de ces régions, puis pouvant s'étendre à d'autres régions, jaunissement de la peau ou des yeux.			√
Thrombocytopénie (faible quantité de plaquettes dans le sang) : Apparition de bleus ou saignement plus long que d'habitude lors d'une blessure, fatigue et faiblesse.		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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.

Conservation

- Conservez PRO-ROSUVASTATIN à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Gardez le contenant fermé hermétiquement, à l'abri de l'humidité.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de PRO-ROSUVASTATIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produitssante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>) ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou medinfo@prodoc.qc.ca.

Le présent dépliant a été rédigé par Pro Doc Ltée.

Dernière révision : Le 3 septembre 2025