MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]BIO-ROSUVASTATIN

Comprimés de rosuvastatine

Comprimés à 5 mg, à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg (sous forme de rosuvastatine calcique), par voie orale

USP

Régulateur du métabolisme des lipides

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Saint-Léonard, Quebec
H1P3H8, Canada

Date de l'approbation initiale :
19 JAN 2016

Date de révision :
Le 9 octobre 2026

Numéro de contrôle : 502332

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	02/2025
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	02/2025
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	02/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	02/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur	02/2025
2 CONTRE-INDICATIONS	02/2025
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	02/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	02/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	02/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	02/2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5
4.4 Administration 8
4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9
7.1 Populations particulières 13

7.1.1 Femmes enceintes 13
7.1.2 Femmes qui allaitent 13
7.1.3 Enfants 14
7.1.4 Personnes âgées 14

8 EFFETS INDÉSIRABLES 14
8.1 Aperçu des effets indésirables 14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) 18
8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 19
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 20

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
9.1 Interactions médicamenteuses graves 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.3 Interactions médicament-comportement 23
9.4 Interactions médicament-médicament 23
9.5 Interactions médicament-aliment 30
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 31
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 31

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 31
10.1 Mode d'action 31
10.2 Pharmacodynamie 31
10.3 Pharmacocinétique 32

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 33

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 33

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 34

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE 34

14 ÉTUDES CLINIQUES 35
14.1 Études cliniques par indication 35
Hypercholestérolémie 35
Prevention des événements cardiovasculaires majeurs 37
14.3 Études de biodisponibilité comparatives 39

15 MICROBIOLOGIE 40

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 40

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 44

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Bio-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) est indiqué chez les adultes comme traitement adjuvant à un régime alimentaire équivalant au moins à la diète ATP III (TLC = *Therapeutic Lifestyle Changes*) du *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 ratio 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 primaire (type IIa, y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et l'hypercholestérolémie non familiale grave);
- Dyslipidémie combinée (mixte; type IIb);
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, pour laquelle la rosuvastatine est administré soit en monothérapie, soit comme adjuvant à un régime alimentaire et à d'autres traitements hypolipidémiants comme l'aphérèse.

Chez les patients adultes n'ayant aucun antécédent connu d'événement cardiovasculaire ou vasculaire cérébral, mais présentant au moins deux facteurs de risque classiques de maladie cardiovasculaire (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES), Bio-ROSUVASTATIN est indiqué pour réduire le risque :

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

1.1 Enfants

Enfants (10 à < 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la rosuvastatine ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population comme traitement adjuvant à un régime alimentaire pour réduire une valeur élevée du cholestérol total (CT), du C-LDL et de l'apo B chez les garçons et les filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES), lorsque la réponse à un régime alimentaire seul a été insuffisante.

Enfants (< 10 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les enfants de moins de 10 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation n'est pas autorisée par Santé Canada pour les enfants de cette tranche d'âge.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données probantes tirées des études cliniques et de l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'efficacité du médicament ne varie pas selon l'âge. Les personnes âgées seraient toutefois plus prédisposées à la myopathie (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- Hypersensibilité à l'un 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 [LSN]) (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 Bio-ROSUVASTATIN (voir 7.1.2 Femmes qui allaitent)

L'administration de Bio-ROSUVASTATIN à **40 mg** est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Patients asiatiques.
- Patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse (voir 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 (TLC = *Therapeutic Lifestyle Changes*) du *Adult Treatment Panel III* avant de commencer à prendre Bio-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique). Le régime doit se poursuivre durant la prise de Bio-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 Bio-ROSUVASTATIN, exclure les causes secondaires d'une hausse de la lipidémie. Un bilan lipidique doit aussi être effectué.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypercholestérolémie
La gamme posologique de Bio-ROSUVASTATIN chez les adultes est de 5 à 40 mg par voie orale, une fois par jour. La dose initiale recommandée de Bio-ROSUVASTATIN, chez la plupart des patients adultes, est de 10 mg par voie orale, une fois par jour. La dose de 10 mg suffit à assurer une bonne maîtrise de la lipidémie chez la plupart des patients adultes. Au besoin, la posologie peut être ajustée à un intervalle 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 Bio-ROSUVASTATIN une fois par jour dans les cas où des réductions moins marquées du C-LDL sont nécessaires ou chez les patients adultes ayant des facteurs prédisposant à la myopathie (voir Appareil locomoteur).

Dans les cas où les patients adultes passent à Bio-ROSUVASTATIN après avoir pris un autre inhibiteur de

l'HMG-CoA réductase, il convient d'amorcer le traitement à une dose de 10 mg, même si les patients prenaient auparavant une forte dose de l'autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. En présence d'une hypercholestérolémie grave, on peut envisager une dose de 20 mg de Bio-ROSUVASTATIN chez ces patients.

On peut envisager de commencer le traitement à une dose de 20 mg chez les patients 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 grave si l'effet désiré n'est pas obtenu avec la dose de 20 mg et si les patients adultes 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 avec Bio-ROSUVASTATIN à la dose de 40 mg est instauré.

La dose de Bio-ROSUVASTATIN doit être individualisée selon les valeurs initiales du C-LDL, du ratio CT/C-HDL et/ou des triglycérides, pour atteindre les valeurs lipidiques recommandées voulues à la dose la plus faible 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 ÉTUDES 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 Bio-ROSUVASTATIN ne doit donc pas dépasser 20 mg une fois par jour chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et Insuffisance hépatique).

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

- **Origine ethnique :** Chez les patients asiatiques, la dose initiale de Bio-ROSUVASTATIN est de 5 mg une fois par jour. Au moment de décider du traitement, il faut tenir compte de la possibilité d'une plus grande exposition générale. La dose maximale de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1 Populations particulières, Origine ethnique).

- **Enfants (10 à moins de 18 ans) :** Chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale recommandée de Bio-ROSUVASTATIN est de 5 mg une fois par jour, par voie orale. La dose de Bio-ROSUVASTATIN doit être individualisée selon les valeurs initiales du C-LDL et l'objectif thérapeutique recommandé. La dose quotidienne maximale pour

cette population de patients est de 10 mg.

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

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

- **Polymorphisme génétique :** Il a été montré que les génotypes SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC et ABCG2 (BCRP) c.421AA sont associés à une hausse de l'exposition à la rosuvastatine (ASC) comparativement aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Pour les patients porteurs du génotype c.521CC ou c.421AA, une dose uniquotidienne maximale de 20 mg de Bio-ROSUVASTATIN est recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et Populations particulières et états pathologiques).

- **Traitement concomitant :** La rosuvastatine tient lieu de substrat pour certaines protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (incluant la rhabdomyolyse) est accru lorsque Bio-ROSUVASTATIN est administré en concomitance avec certains médicaments qui pourraient augmenter les concentrations plasmatiques de la rosuvastatine en raison d'interactions avec ces protéines de transport (voir tableau 4). Lorsque cela est possible, il faut envisager d'administrer d'autres médicaments et, si nécessaire, d'abandonner temporairement le traitement par Bio-ROSUVASTATIN. Dans les cas où il est impossible d'éviter l'administration de ces médicaments avec Bio-ROSUVASTATIN, il faut soupeser soigneusement les bienfaits et les risques associés au traitement concomitant et aux ajustements posologiques de Bio-ROSUVASTATIN (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Populations particulières et états pathologiques).

- **Arrêt du traitement**

  L'administration de Bio-ROSUVASTATIN doit être arrêtée dès qu'une grossesse est confirmée. Toutefois, il faut soupeser le besoin thérapeutique continu et le rapport bienfaits-risques de chaque patiente présentant un risque très élevé d'événements cardiovasculaires (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

  L'administration de Bio-ROSUVASTATIN doit être interrompue temporairement ou définitivement s'il survient un état aigu grave évoquant une myopathie ou prédisposant à la rhabdomyolyse (p. ex. sepsis, hypotension, chirurgie lourde, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques majeurs ou convulsions non maîtrisées).

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

  Arrêter l'administration de Bio-ROSUVASTATIN si la créatine kinase (CK) augmente de façon marquée (taux plus de 10 fois la limite supérieure de la normale) ou si une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée.

Il faut mettre fin au traitement si on soupçonne une réaction d'hypersensibilité.

Si on soupçonne l'apparition d'une pneumopathie interstitielle, on doit mettre fin au traitement par statine.

Il faut mettre fin au traitement par Bio-ROSUVASTATIN si on soupçonne l'apparition ou l'aggravation de la myasthénie grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

Il faut prendre une dose omise le plus tôt possible. Mais s'il est presque l'heure de la dose suivante, laissez faire la dose omise et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut pas prendre une double dose.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement spécifique du surdosage. En cas de surdosage, un traitement symptomatique s'impose ainsi que le maintien des fonctions vitales, au besoin. L'hémodialyse n'améliore pas l'élimination de la rosuvastatine de façon appréciable.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg	Silice colloïdale, crospovidone, laque FD&C rouge, laque FD&C jaune, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, lactose monohydraté, oxyde de magnésium, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, triacétine et dioxyde de titane.

Le comprimé Bio-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) à 5 mg est jaune, rond, biconvexe, pelliculé et porte l'inscription « IR » d'un côté et « 5 » de l'autre.

Le comprimé Bio-ROSUVASTATIN à 10 mg est de couleur pêche, rond, biconvexe, pelliculé et porte l'inscription « IR » d'un côté et « 10 » de l'autre.

Le comprimé Bio-ROSUVASTATIN à 20 mg est de couleur pêche, rond, biconvexe, pelliculé et porte l'inscription « IR » et « 20 » d'un côté.

Le comprimé Bio-ROSUVASTATIN à 40 mg est de couleur pêche, rond, biconvexe, pelliculé et porte l'inscription « IR » et « 40 » d'un côté.

Emballage
Les comprimés Bio-ROSUVASTATIN à 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg sont offerts en emballage de plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune) et en flacons de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100, 500 et 1000 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Conseiller au patient d'aviser ses professionnels de la santé subséquents de son usage antérieur de Bio-ROSUVASTATIN ou de tout autre hypolipidémiant.

Appareil cardiovasculaire

Coenzyme Q_{10} (ubiquinone) : Les taux d'ubiquinone n'ont pas été mesurés lors des essais cliniques sur la rosuvastatine calcique. Une baisse significative du taux d'ubiquinone circulante a été observée chez des patients prenant d'autres statines. La signification clinique d'une déficience d'ubiquinone prolongée, potentiellement induite par la prise d'une statine, n'a pas été établie. On a signalé qu'une baisse du taux d'ubiquinone myocardique pourrait conduire à une détérioration de la fonction cardiaque dans les cas limites d'insuffisance cardiaque congestive.

Système endocrinien et métabolisme

Fonction endocrinienne : Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase interfèrent dans la synthèse du cholestérol et abaissent le 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 le taux de cortisol mesuré sans stimulation ni sur le métabolisme thyroïdien évalué par les concentrations plasmatiques de thyréostimuline (TSH). Les réserves de corticostéroïdes et la cortisolémie n'ont pas été réduites chez les patients sous la rosuvastatine calcique. Des études cliniques sur d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase semblent indiquer que ces agents ne réduisent pas les taux plasmatiques de testostérone. Les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés. On ignore leurs effets sur l'axe hypophysogonadique chez les femmes non ménopausées.

Les patients traités par la rosuvastatine qui présentent des signes cliniques de déséquilibre endocrinien doivent être examinés en conséquence. La prudence s'impose quand un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre hypocholestérolémiant est administré en même temps que d'autres médicaments (p. ex. le kétoconazole, la spironolactone ou la cimétidine) pouvant réduire les taux d'hormones stéroïdes endogènes.

Glycémie : Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c} ont été signalés avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en tant que classe. Dans certains cas où un risque élevé de diabète était présent, 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).

Lipoprotéine (a) : Chez certains patients, l'effet bénéfique d'une baisse du taux de cholestérol total et de C-LDL peut être amoindri par une augmentation concomitante des taux de lipoprotéine (a), ou Lp(a). La tendance actuelle est de considérer un taux élevé de Lp(a) comme un facteur de risque de coronaropathie. Il est donc conseillé de favoriser et de maintenir les changements du mode de vie chez les patients à risque élevé traités par la rosuvastatine.

Polymorphisme génétique : Chez les patients porteurs des polymorphismes génétiques SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a un risque d'exposition accrue à la rosuvastatine (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et Populations particulières et états pathologiques).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Effets hépatiques : Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, on recommande d'évaluer la fonction hépatique avant, puis 3 mois après l'instauration de la prise de Bio-ROSUVASTATIN, ou encore si la dose est augmentée à 40 mg.

La prudence s'impose lorsque Bio-ROSUVASTATIN, ou tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, est administré à des patients qui consomment de l'alcool en quantités substantielles ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une hausse des transaminases liée à la dose a été observée chez un petit nombre de patients prenant la rosuvastatine (moins de 0,5 %). La plupart des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.

De rares cas d'insuffisance hépatique mortelle et non mortelle ont été signalés après la commercialisation du produit chez les patients qui prennent des statines, y compris la rosuvastatine (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). En cas de lésion hépatique grave accompagnée de symptômes et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère durant le traitement par Bio-ROSUVASTATIN, il faut rapidement mettre un terme au traitement. Dans l'impossibilité de trouver une autre étiologie, il ne faut pas reprendre le traitement par Bio-ROSUVASTATIN.

Insuffisance hépatique : Chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, aucun signe d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine n'a été noté, mis à part 2 sujets ayant l'hépatopathie la plus grave (scores de Child-Pugh de 8 et 9). Leur exposition générale a au moins doublé par rapport à celle des sujets dont les scores de Child-Pugh étaient inférieurs (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique).

Appareil locomoteur

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

Des effets sur les muscles squelettiques, tels que la myalgie, la myopathie et, rarement, la rhabdomyolyse, ont été signalés chez des patients prenant la rosuvastatine calcique à toutes les doses et particulièrement à la dose de 40 mg.

La myopathie est définie comme une faiblesse musculaire ou des douleurs musculaires associées à une hausse de la créatine kinase (CK) s'élevant à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale. Cette affection doit être envisagée si un patient présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaire et/ou une élévation marquée de la CK. Aviser les patients de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, surtout si elle est associée à un malaise ou à de la fièvre. Lorsque surviennent des signes ou des symptômes évoquant la myopathie, le taux de CK doit être mesuré.

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 du taux de créatine kinase, 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-CoA réductase.

Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse
Il faut user de prudence quand on prescrit Bio-ROSUVASTATIN, ou tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à un patient qui présente des facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- Antécédents de myotoxicité associée à la prise d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase;
- Prise concomitante d'un fibrate ou de niacine;
- Hypothyroïdie
- Alcoolisme
- Exercice physique excessif;
- Âge > 70 ans;
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète avec modification des lipides hépatiques;
- Chirurgie et traumatisme;
- Fragilité
- Situations pouvant provoquer une hausse du taux plasmatique de rosuvastatine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Populations particulières et états pathologiques).

Dans de rares cas, les statines peuvent provoquer ou aggraver une myasthénie grave ou une myasthénie oculaire (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation), y compris des cas de récidive ayant été rapportés lorsque la même statine ou une statine différente est administrée. Bio-ROSUVASTATIN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de ces affections et il faut en cesser la prise si ce médicament provoque ou aggrave ces affections.

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 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 Bio-ROSUVASTATIN est contre-indiquée chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, une néphropathie légère à modérée a eu peu d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Lors du programme clinique de mise au point de la rosuvastatine, des patients recevant de la rosuvastatine ont présenté une protéinurie détectée à la bandelette réactive et une hématurie microscopique, particulièrement des patients 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 la rosuvastatine calcique et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ces anomalies étaient plus fréquentes chez les patients ayant reçu 40 mg de rosuvastatine comparativement à ceux ayant reçu des doses plus faibles ou les statines utilisées comme comparateurs. 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, on a noté l'apparition d'une protéinurie décelée à la bandelette réactive (2+ ou plus) à un moment donné au cours de l'administration de rosuvastatine. Au début du traitement, ces patients ne présentaient pas de protéinurie, sinon des traces. Les protéines détectées provenaient surtout des tubules. 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 d'une protéinurie persistante inexpliquée mise en évidence par les analyses de routine.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des composantes essentielles au développement fœtal (incluant la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). L'emploi de Bio-ROSUVASTATIN n'est pas recommandé chez les femmes enceintes. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par les hypolipidémiants au cours de la grossesse devrait avoir un effet minime sur les résultats cliniques du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie

primaire. Toutefois, il faut soupeser le besoin thérapeutique continu et le rapport bienfaits-risques de chaque patiente présentant un risque très élevé d'événements cardiovasculaires (voir 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Femmes qui allaitent).

Sensibilité et résistance

Hypersensibilité : On a signalé de rares cas de syndrome d'hypersensibilité apparente à la suite de l'emploi d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ce syndrome compte au moins une des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome de type lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélique, vascularite, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, positivité des 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 et érythème polymorphe incluant le syndrome de Stevens-Johnson (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1 Populations particulières

Origine ethnique
Les résultats d'études pharmacocinétiques, y compris une vaste étude menée en Amérique du Nord, ont révélé une augmentation d'environ du double de l'exposition médiane à la rosuvastatine chez les sujets asiatiques (sujets d'origine philippine, chinoise, japonaise, coréenne, vietnamienne ou indo-asiatique) comparativement au groupe témoin composé de sujets de race blanche. Tenir compte de cette augmentation au moment de décider de la posologie chez les sujets asiatiques; la dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Origine ethnique et 10.3 Pharmacocinétique, Origine ethnique).

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de Bio-ROSUVASTATIN n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et son administration doit être arrêtée dès qu'une grossesse est confirmée.

Compte tenu du mode d'action de Bio-ROSUVASTATIN, il existe un risque potentiel d'effets indésirables pour le foetus. Les données sont insuffisantes pour évaluer le risque de fausse couche. Toutefois, il faut soupeser le besoin thérapeutique continu et le rapport bienfaits-risques de chaque patiente présentant un risque très élevé d'événements cardiovasculaires.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Des données tirées de rapports publiés indiquent la présence de rosuvastatine dans le lait humain. Compte tenu du mode d'action de la rosuvastatine, il existe un risque potentiel d'effets indésirables pour le nourrisson. Aucune information n'est disponible concernant les effets du médicament sur le bébé allaité, le profil lipidique du lait maternel, ou concernant les effets du médicament sur la production de lait. Par conséquent, les femmes prenant Bio-ROSUVASTATIN ne doivent pas allaiter (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Lorsque l'évaluation des bienfaits par rapport aux risques justifie l'administration de Bio-ROSUVASTATIN à des femmes qui allaitent, l'allaitement artificiel doit se substituer à l'allaitement naturel.

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 x LSN ont été observées plus souvent chez les enfants traités par la rosuvastatine calcique, et cette hausse (accompagnée ou non de symptômes musculaires) était plus fréquente à mesure que la dose de la rosuvastatine calcique augmentait (voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études 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 la rosuvastatine calcique était limitée à une période de un an. Bien que la fonction endocrinienne, telles les perturbations hormonales, n'ait pas été évaluée, la rosuvastatine calcique n'a pas eu d'effet perceptible sur la croissance ni sur la maturation sexuelle. Les effets sur le cycle menstruel n'ont pas été évalués. Les doses de rosuvastatine calcique supérieures à 20 mg n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population de patients (voir4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants (10 – <18 ans), 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et 14 ÉTUDES CLINIQUES, Enfants (10 – <18 ans) .

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les personnes plus jeunes et les personnes âgées (65 ans et plus) (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, personnes âgées (65 ans)). Les personnes âgées seraient toutefois plus 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

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

L'expérience avec la rosuvastatine calcique dans les essais cliniques est vaste : 9800 patients traités par la rosuvastatine calcique dans des études contrôlées par placebo, et 9855 patients traités par la rosuvastatine calcique dans des études contrôlées par traitement actif. Dans l'ensemble, 2,6 % des patients traités par et 1,8 % de ceux ayant pris le placebo ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables. Les effets indésirables les 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 études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte 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 la rosuvastatine calcique en raison des effets indésirables. Ce taux est comparable à celui qui a été signalé dans les études contrôlées par placebo.

Les manifestations indésirables associées au traitement survenant à une fréquence de 1 % et plus chez les sujets d'études cliniques sur la rosuvastatine, contrôlées par placebo, figurent au tableau 2.

Tableau 2 Pourcentage de sujets ayant présenté des manifestations indésirables associées à une fréquence ≥ 1 %, quel que soit le traitement : groupement des études contrôlées par placebo

Système ou appareil/Manifestation indésirable	Total sous rosuvastatine n = 768 (%)	Placebo n = 367 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	2,2	1,6
Flatulence	1,8	2,7
Douleur abdominale	1,7	2,2
Diarrhée	1,3	1,6
Constipation	1,0	1,4
Dyspepsie	0,7	1,9
Troubles musculosquelettiques		
Myalgie	1,6	0,5
Troubles du 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 (***J**ustification for the **U**se of Statins in **P**rimary Prevention: An **I**ntervention **T**rial **E**valuating **R**osuvastatin*) (voir Partie II : 14 ÉTUDES CLINIQUES), menée auprès de 17 802 participants adultes traités par la rosuvastatine calcique à 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou ayant pris un

placebo (n = 8901), la rosuvastatine calcique à 20 mg a été généralement bien tolérée. Les sujets ont été suivis en moyenne pendant deux ans.

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

Les manifestations indésirables se manifestant en cours de traitement, peu importe leur causalité, à une fréquence de 1 % et plus et à un taux supérieur à celui attribué au placebo chez les participants de l'étude JUPITER sont présentées au 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/ Manifestation indésirable	Total sous rosuvastatine à 20 mg n = 8901 (%)	Placebo n = 8901 (%)
Troubles hématologiques		
Anémie	2,2	2,1
Troubles cardiaques		
Palpitations	1,0	0,9
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	4,7	4,6
Constipation	3,3	3,0
Nausées	2,4	2,3
Troubles généraux		
Œdème périphérique	3,7	3,0
Fatigue	3,7	3,5
Troubles hépatobiliaires		
Lithiase biliaire	1,0	0,9
Infections		
Voies urinaires	8,7	8,6
Rhinopharyngite	7,6	7,2
Bronchite	7,2	7,1
Sinusite	4,0	3,7
Grippe	4,0	3,6
Voies respiratoires inférieures	2,9	2,7
Gastro-entérite	1,9	1,7
Zona	1,6	1,4
Lésions		
Contusions	1,7	1,4
Examens de laboratoire		
Élévation du taux d'ALT	1,4	1,0
Élévation de la glycémie	1,0	0,7

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/ Manifestation indésirable	Total sous rosuvastatine à 20 mg n = 8901 (%)	Placebo n = 8901 (%)
Troubles du métabolisme		
Diabète	3,0	2,5
Troubles musculosquelettiques		
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
Douleur au cou	1,1	1,0
Ostéoporose	1,0	0,8
Néoplasmes		
Carcinome basocellulaire	1,0	0,9
Troubles psychiatriques		
Insomnie	2,5	2,3
Troubles rénaux		
Hématurie	2,4	2,0
Protéinurie	1,4	1,3
Troubles respiratoires		
Épistaxis	1,0	0,8

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Enfants (10 à < 18 ans)
Le profil d'innocuité de la rosuvastatine calcique chez les enfants (garçons et filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à moins de 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) est comparable à celui observé chez les adultes, quoique des hausses de la CK > 10 x 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 répartis aléatoirement pour prendre la rosuvastatine calcique à 5 mg, 10 mg ou 20 mg, ou un placebo. Une hausse de la CK de plus de 10 x LSN a été observée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par la rosuvastatine calcique (2 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 des 46 patients sous placebo. Une myopathie a été rapportée chez 2 patients du groupe la rosuvastatine calcique, un sous 10 mg et un sous 20 mg. Durant la phase ouverte de l'étude à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif (n = 173), on a augmenté à 20 mg la dose de rosuvastatine calcique de 122 des

173 patients. Après quoi, la CK de 4 d'entre eux (2,3 %) a augmenté pour atteindre un taux > 10 x LSN (accompagnée ou non de symptômes musculaires). Tous les patients chez qui la CK avait augmenté ont soit poursuivi le traitement, soit l'ont repris après une interruption.

Une myalgie a été signalée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par la rosuvastatine calcique (1 sous 5 mg, 1 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 enfant sur 46 qui prenaient 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 signalé 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 la rosuvastatine calcique à 20 mg. Dans l'un de ces cas, le chercheur a établi une relation de cause à effet avec le traitement.

Les manifestations indésirables signalées dans la population adulte n'ont pas toutes été observées dans les essais cliniques menés chez les enfants. Cependant, les mêmes mises en garde et précautions en matière d'emploi du médicament et de manifestations indésirables en vigueur chez les adultes s'appliquent chez les enfants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études 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 sucré

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique, nausées

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur généralisée

Troubles hépatobiliaires : fonction hépatique anormale, élévation du taux d'ALT

Examens de laboratoire : élévation des taux de créatinine, de créatine phosphokinase et d'enzymes hépatiques

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire

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

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée, urticaire

Rares (≥ 0,01 % et < 0,1 %) :

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris l'œdème de Quincke

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myopathie (y compris myosite), rhabdomyolyse

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

Troubles gastro-intestinaux : flatulence, gastro-entérite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : lésion accidentelle, douleurs thoraciques

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

Troubles du système nerveux : hypertonie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : intensification de la toux

Dans des études cliniques contrôlées à long terme, aucun effet néfaste de la rosuvastatine calcique sur le cristallin n'a été observé.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation liée à la dose des transaminases hépatiques et de la créatine kinase (CK) a été observée chez un petit nombre de patients prenant la 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 la rosuvastatine calcique et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA 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, un paramètre d'évaluation secondaire précisé dans le protocole de l'étude, a été signalée plus fréquemment chez les patients traités par la rosuvastatine calcique (2,8 %) que chez ceux ayant pris un placebo (2,3 %). En outre, une légère augmentation du nombre de sujets dont la glycémie à jeun s'est élevée à un taux ≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL) a été notée chez les patients traités par la rosuvastatine calcique, dont la plupart affichaient déjà un risque élevé de présenter un 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 observés après la commercialisation

Puisque les réactions qui surviennent après la commercialisation du produit sont rapportées volontairement dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament. Outre les manifestations indésirables susmentionnées, les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées pendant la phase de postcommercialisation de la rosuvastatine calcique, peu importe l'évaluation de la causalité.

Troubles endocriniens : augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c}

Troubles oculaires : myasthénie oculaire (fréquence : inconnue)

Troubles hématologiques : thrombocytopénie (fréquence : inconnue)

Troubles hépatobiliaires et 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 pour d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de cas de rhabdomyolyse rapportés après la commercialisation est plus élevé à la dose approuvée la plus forte (voir Appareil locomoteur).

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

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie (fréquence : très rare)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : 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

Insuffisance hépatique mortelle et non mortelle

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 associée à l'emploi de toutes les statines ont été rapportés après la commercialisation (p. ex. pertes de mémoire, oublis, amnésie, troubles de la mémoire, confusion). Ces manifestations sont généralement non graves et réversibles après l'arrêt du traitement par statine, le délai avant l'apparition des symptômes (1 jour à plusieurs années après) et avant la disparition des symptômes (médiane de 3 semaines) étant varié.

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 le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aperçu
Dans les essais cliniques sur la rosuvastatine calcique, il n'y a eu aucun signe d'effets accrus sur les muscles squelettiques lors de l'administration concomitante de rosuvastatine et d'un autre médicament. Cependant, tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris la rosuvastatine calcique, risquent d'entraîner une augmentation liée à la dose des taux sériques de transaminases et de CK. Une hausse de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez des patients prenant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec de la cyclosporine, des dérivés de l'acide fibrique (notamment le gemfibrozil), de l'acide nicotinique, des antifongiques de type azolé et des antibiotiques 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 les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, le risque d'interactions est faible quand la rosuvastatine et des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 sont administrés conjointement. L'élimination de la rosuvastatine ne dépend pas du métabolisme faisant intervenir le CYP 3A4 à un degré significatif sur le plan clinique. Cette observation a été confirmée dans des études portant sur des inhibiteurs connus du CYP 2C9, 2C19 et 3A (kétoconazole et fluconazole).

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 tableau 4). Il faut cesser la prise de Bio-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 de la protéine de transport
La rosuvastatine tient lieu de substrat pour certaines protéines de transport, dont le transporteur de captation hépatique OATP1B1 et le transporteur de sortie BCRP. L'administration concomitante de Bio-ROSUVASTATIN et d'inhibiteurs de ces protéines de transport peut accroître les concentrations

plasmatiques de rosuvastatine et ainsi, le 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 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 plus de 10 x LSN) dans une étude menée chez 128 patients qui ont reçu la rosuvastatine calcique à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg en association avec la niacine à libération prolongée ou dans une deuxième étude menée chez 103 patients qui ont reçu la rosuvastatine calcique à 5 mg et à 10 mg conjointement avec le fénofibrate. En se fondant sur les données susmentionnées, on n'a constaté aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Aucune donnée avec les autres fibrates n'est disponible.

Selon les données de pharmacovigilance recueillies depuis leur commercialisation, le gemfibrozil, le fénofibrate, les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) administrée à des doses réduisant les lipides peuvent augmenter le risque de myopathie lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent causer de la myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls (voir Appareil locomoteur, Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse). Par conséquent, la prudence est de mise dans le cas des traitements d'association.

Traitements concomitants sans interaction cliniquement significative

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

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

Kétoconazole : L'administration concomitante de kétoconazole et de rosuvastatine calcique n'a entraîné aucune variation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Érythromycine : L'administration concomitante d'érythromycine et de rosuvastatine calcique a entraîné de légères baisses des concentrations plasmatiques de rosuvastatine. Ces réductions n'ont pas été jugées importantes sur le plan clinique.

Fluconazole : L'administration concomitante de fluconazole et de rosuvastatine calcique a entraîné une augmentation de 14 % de l'ASC de la rosuvastatine. Cette légère hausse n'est pas jugée importante sur le plan clinique.

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

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

Rifampine : L'administration concomitante de rifampine et de rosuvastatine calcique n'a entraîné aucune variation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Autres médicaments : Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses n'aient pas été menées, la rosuvastatine calcique a été étudié chez plus de 5 300 patients dans des essais cliniques. De nombreux sujets 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, sulfonylurées, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et thiazolidinédiones) et des agents d'hormonothérapie substitutive. Or, aucune interaction d'importance clinique n'a été notée.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions sur le plan des risques comportementaux n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau 4 se base soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	EC	La prise simultanée de rosuvastatine calcique et d'une suspension antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium 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. Une telle 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 Bio-ROSUVASTATIN à un moment de la journée où il est moins susceptible d'avoir besoin d'antiacides.
Capmatinib	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique) et de capmatinib à 400 mg (2 f.p.j.) à des patients adultes	En administration concomitante avec le capmatinib, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		porteurs de tumeurs solides avancées caractérisées par un dérèglement de la transition épithélio-mésenchymateuse a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 2,08 fois.	
Clopidogrel	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 20 mg (dose unique) et de clopidogrel à 300 mg (dose d'attaque), suivie de 75 mg après 24 heures, a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 2 fois.	En administration concomitante avec le clopidogrel, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Anticoagulants coumariniques	EC	Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'administration concomitante de rosuvastatine calcique 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, l'administration concomitante de 40 mg de rosuvastatine calcique (pendant 10 jours) et de 25 mg de warfarine (une seule dose) a entraîné un RNI_{max} et une ASC du RNI moyens plus élevés que l'administration de warfarine seule. L'administration concomitante de de rosuvastatine calcique à 10 mg et à 80 mg à des patients soumis à un traitement stable par la warfarine a entraîné des augmentations cliniquement importantes du RNI (> 4; au départ : 2- 3). On ignore le mécanisme de ce phénomène, mais il s'agit probablement d'une interaction	Il est recommandé de surveiller le RNI des patients sous coumariniques lors de l'instauration et de l'interruption du traitement par la rosuvastatine ou après un ajustement posologique. Par ailleurs, le traitement par la rosuvastatine n'a pas été associé à des saignements ni à des changements du RNI chez des patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		pharmacodynamique avec la warfarine, plutôt que d'une interaction pharmacocinétique, car aucune différence pharmacocinétique pertinente n'a été observée pour l'un ou l'autre des médicaments.	
Darolutamide	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine à 5 mg (dose unique) et de darolutamide à 600 mg (2 f.p.j., 5 jours) a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 5,2 fois et une hausse de la C_{max} de la rosuvastatine d'environ 5 fois.	En administration concomitante, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 5 mg une fois par jour.
Dronédarone	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine et de dronédarone à 400 mg (2 f.p.j.) a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,4 fois.	En administration concomitante avec la dronédarone, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Eltrombopag	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique) et d'eltrombopag à 75 mg (1 f.p.j., 5 jours) à des volontaires sains a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,6 fois.	En administration concomitante avec l'eltrombopag, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Énasidénib	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique) et d'énasidénib (100 mg, 1 f.p.j. pendant 28 jours) à des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou du syndrome myélodysplasique récidivants ou réfractaires a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine de 2,4 fois.	En administration concomitante avec l'énasidénib, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
Fébuxostat	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique) et de fébuxostat à 120 mg (1 f.p.j.) à des volontaires sains a entraîné	En administration concomitante avec le fébuxostat, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 1,9 fois.	
Fostamatinib	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 20 mg (dose unique) et de fostamatinib à 100 mg (2 f.p.j.) à des volontaires sains a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 1,96 fois.	En administration concomitante avec le fostamatinib, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Acide fusidique	C	Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses entre la rosuvastatine calcique et l'acide fusidique n'a été menée. Comme avec les autres statines, les effets liés aux muscles, dont la rhabdomyolyse, ont été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance lorsque la rosuvastatine et l'acide fusidique ont été administrés en concomitance.	L'administration concomitante de Bio-ROSUVASTATIN avec l'acide fusidique doit être évitée. Il peut être approprié d'interrompre temporairement le traitement par Bio-ROSUVASTATIN si l'emploi de l'acide fusidique est nécessaire.
Gemfibrozil	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de rosuvastatine calcique (80 mg) à des volontaires sains qui prenaient déjà du gemfibrozil (600 mg 2 f.p.j.) a entraîné une hausse de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine de 2,2 fois et de 1,9 fois, respectivement.	En raison d'un risque accru observé de myopathie/rhabdomyolyse, un traitement associant Bio-ROSUVASTATIN et le gemfibrozil doit être évité. S'ils sont utilisés ensemble, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour.
Immunosuppresseurs (y compris la cyclosporine)	EC	La rosuvastatine calcique à 10 mg et à 20 mg a été administré à des patients ayant subi une greffe cardiaque (au moins 6 mois après la greffe) et qui prenaient concomitamment la cyclosporine, la prednisone et l'azathioprine. Les résultats ont montré que la pharmacocinétique de la cyclosporine n'a pas été modifiée par la rosuvastatine. Toutefois, la cyclosporine a	L'administration concomitante de Bio-ROSUVASTATIN et de cyclosporine est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		augmenté 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.	
Itraconazole	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique) et d'itraconazole à 200 mg (1 f.p.j., 5 jours) à des volontaires sains a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 1,4 fois.	En administration concomitante avec l'itraconazole, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Contraceptifs oraux	EC	Lorsque la rosuvastatine calcique (40 mg) a été administré en concomitance avec un contraceptif oral représentatif (éthinylœstradiol [35 µg] et norgestrel [180 µg les jours 1 à 7, 215 µg les jours 8 à 15, 250 µg les jours 16 à 21]), aucun affaiblissement de l'efficacité contraceptive n'a été observé. Par ailleurs, une hausse des concentrations plasmatiques (ASC) d'éthinylœstradiol (26 %) et de norgestrel (34 %) est survenue.	Ces hausses plasmatiques sont à considérer lors du choix des doses de contraceptifs oraux.
Inhibiteurs de la protéase	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique et de divers inhibiteurs de la protéase, y compris plusieurs en association avec le ritonavir, à des volontaires sains a entraîné les changements suivants du taux plasmatique de rosuvastatine :	
	EC	Atazanavir à 300 mg/ritonavir à 100 mg (1 f.p.j., 8 jours, rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique); 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 Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
	EC	Darunavir à 600 mg/ritonavir à 100 mg (2 f.p.j., 7 jours), rosuvastatine calcique à 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 Bio-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 Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour.
	EC	Grazoprévir à 200 mg (1 f.p.j.), rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique); 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 à 10 mg (dose unique); hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,26 fois.	En administration concomitante avec le grazoprévir/elbasvir, la dose de Bio-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), rosuvastatine calcique à 20 mg (1 f.p.j., 7 jours); hausse de l'$ASC_{(0-24)}$ moyenne de la rosuvastatine d'environ2,1 fois.	En administration concomitante avec le lopinavir/le ritonavir, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
	EC	Ombitasvir à 25 mg/paritaprévir à 150 mg/ritonavir à 100 mg/dasabuvir à 400 mg (2 f.p.j.), rosuvastatine calcique à 5 mg (dose unique); 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) de 2,61 fois et de 1,32 fois.	En administration concomitante, la dose de Bio-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 à 150 mg (1 f.p.j., 7 jours), rosuvastatine calcique à	En administration concomitante, la dose de Bio-

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		10 mg (dose unique); hausse de la C_{max} de la rosuvastatine d'environ 3,2 fois et de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,8 fois.	ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour.
	EC	Sofosbuvir à 400 mg/velpatasvir à 100 mg/voxilaprévir à 100 mg + voxilaprévir à 100 mg (1 f.p.j., 15 jours), rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique); hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 7,39 fois.	L'administration concomitante de Bio-ROSUVASTATIN et de sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
	EC	Tipranavir à 500 mg/ritonavir à 200 mg (2 f.p.j., 11 jours), rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique); hausse de l'$ASC_{(0-24)}$ moyenne de la rosuvastatine d'environ 1,4 fois.	En administration concomitante avec le tipranavir/ritonavir, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
	EC	Velpatasvir à 100 mg (1 f.p.j.), rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique); hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,69 fois.	En administration concomitante, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour.
Régorafénib	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 5 mg (dose unique) et de régorafénib à 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 Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour.
Roxadustat	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique 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 Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
Tafamidis	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique) et de tafamidis à 61 mg (2 f.p.j. aux	En administration concomitante avec le tafamidis, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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.	dépasser 20 mg par jour.
Tériflunomide	EC	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique et de tériflunomide a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 2,51 fois.	En administration concomitante avec le tériflunomide, la dose de Bio-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
Ticagrélor (inhibiteur de la BCRP)	EC	Dans le cas d'une administration concomitante, il a été démontré que le ticagrélor augmente les concentrations de la rosuvastatine.	L'augmentation des concentrations de la rosuvastatine pourrait accroître le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. Il convient de tenir compte des bienfaits de la prévention d'événements cardiovasculaires majeurs liés à l'emploi de la rosuvastatine et des risques associés à une hausse des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine.

Légende : ASC = aire sous la courbe; C = étude de cas; EC = essai clinique; f.p.j. = fois par jour; T = données théoriques

Lorsqu'il est nécessaire de l'administrer en concomitance avec des médicaments dont l'effet d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine est connu, il faut ajuster la dose de Bio-ROSUVASTATIN. On recommande aux prescripteurs de consulter les renseignements pertinents sur les produits lorsqu'ils envisagent l'administration de tels produits en association avec Bio-ROSUVASTATIN.

Si la hausse attendue de l'exposition (ASC) à la rosuvastatine est d'environ 2 fois ou plus, la dose initiale de Bio-ROSUVASTATINne doit pas dépasser 5 mg une fois par jour. La dose maximale quotidienne de Bio-ROSUVASTATIN doit être ajustée de manière à ce que l'exposition à la rosuvastatine n'excède pas celle que l'on attendrait d'une dose quotidienne de 40 mg de Bio-ROSUVASTATIN prise sans interaction médicamenteuse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et tableau 4).

Des études d'interaction médicament-médicament n'ont pas été menées chez les enfants (garçons et filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à moins de 18 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Baicaline : L'administration concomitante de baicaline (50 mg 3 f.p.j., 14 jours) et de rosuvastatine calcique (20 mg, dose unique) a entraîné une baisse de 47 % de l'ASC de la rosuvastatine.

Silymarine (du chardon-Marie) : L'administration concomitante de silymarine (140 mg 3 f.p.j., 5 jours) et de rosuvastatine calcique (10 mg, dose unique) n'a entraîné aucun changement à la concentration plasmatique de rosuvastatine.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La rosuvastatine calcique est un hypolipidémiant synthétique énantiomériquement pur, inhibiteur sélectif, puissant et compétitif de l'HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl- coenzyme A) réductase. Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, qui constitue une étape limitante survenant au début de la biosynthèse du cholestérol.

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

10.2 Pharmacodynamie

Des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont établi qu'un taux élevé de C-LDL, un faible taux de C-HDL et un taux plasmatique élevé de triglycérides (TG) favorisent l'athérosclérose chez l'humain et constituent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Certaines études ont aussi démontré que le ratio cholestérol total (CT)/C-HDL est le meilleur facteur de prédiction de maladie coronarienne. Par ailleurs, un taux élevé de C-HDL est associé à un risque cardiovasculaire réduit. 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 de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires.

Pharmacologie humaine
La rosuvastatine calcique réduit les taux élevés de CT, de C-LDL et de TG et augmente le C-HDL dans les cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et homozygote, d'hypercholestérolémie non familiale et de dyslipidémie mixte. Dans ces affections, la rosuvastatine calcique réduit aussi les taux d'apo B, de cholestérol non des HDL (C-non HDL), de cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (C-VLDL), de triglycérides des lipoprotéines de très basse densité (TG-VLDL), diminue les ratios C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, C-non HDL/C-HDL, apo B/apo A1 et augmente les taux d'apo A1.

Une réponse au traitement par la rosuvastatine calcique apparaît dans la première semaine. La réponse maximale est habituellement atteinte à 90 % après 2 semaines. 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
La rosuvastatine calcique 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 des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose de rosuvastatine. La biodisponibilité absolue de la rosuvastatine est d'environ 20 %. Il n'y a aucune accumulation après des doses répétées. La rosuvastatine calcique peut être administré avec ou sans aliments. La prise du médicament le matin ou le soir n'a pas modifié le taux d'absorption de la rosuvastatine, ni sa capacité de réduire le C-LDL.

Distribution
La rosuvastatine subit une extraction hépatique de premier passage, le foie étant le site principal de la synthèse du cholestérol et de l'élimination du C-LDL. À l'état d'équilibre, le volume moyen de distribution 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-desméthyl-rosuvastatine, formée principalement par le CYP 2C9. 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-CoA réductase. Plus de 87 % de l'activité inhibitrice sur l'HMG-CoA 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 ($t_{½}$) de la rosuvastatine est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec la dose.

Populations particulières et états pathologiques

- **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 rosuvastatine calcique à 10 mg, les valeurs de la C_{max} dans deux études menées auprès de volontaires adultes en bonne santé étaient de 5,8 ng/mL (n = 12) et de 3,8 ng/mL (n = 18) comparativement à 6,3 ng/mL (n = 6) chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Les valeurs de l'$ASC_{(0-t)}$ chez les volontaires adultes en bonne santé étaient de

45,9 ng·h/mL (n = 12) et de 31,6 ng·h/mL (n = 18) comparativement à 52,2 ng·h/mL chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

- **Polymorphisme génétique :** La transformation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, fait participer les protéines de transport OATP1B1 et BCRP. Chez les patients porteurs des polymorphismes génétiques SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a un risque d'exposition accrue à la rosuvastatine. 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), comparativement aux génotypes SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC.

  Dysbêtalipoprotéinémie primaire (hyperlipoprotéinémie de type III selon la classification de Fredrickson) : Dans une étude multicentrique, randomisée, croisée et à double insu menée auprès de 32 patients (dont 27 portaient le génotype ε2/ε2 et 4 portaient la mutation apo E [Arg145Cys]) atteints de dysbêtalipoprotéinémie (type III selon la classification de Fredrickson), la rosuvastatine calcique, administré à raison de 10 ou de 20 mg par jour pendant 6 semaines, a réduit le C-non HDL (paramètre d'évaluation primaire) de 48 % (IC à 95 % : 45,6-56,7) et de 56 % (IC à 95 % : 48,5-61,4), respectivement. Aussi, la rosuvastatine calcique à 10 et à 20 mg a respectivement réduit le CT (de 43 % et de 48 %), les TG (de 40 % et de 43 %), le C-VLDL + C-IDL (de 47 % et de 56 %), le C-LDL (de 54 % et de 57 %), le cholestérol des lipoprotéines résiduelles (de 56 % et de 65 %), l'apo E (de 43 % et de 43 %) en plus d'augmenter le C-HDL (de 10 % et de 11 %). L'effet de la rosuvastatine calcique sur la morbidité et la mortalité dans cette population de patients n'a pas été étudié.
- **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, hispaniques et 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 Posologie recommandée et ajustement posologique, Origine ethnique et 7.1 Populations particulières, Origine ethnique).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Pas d'exigences particulières.

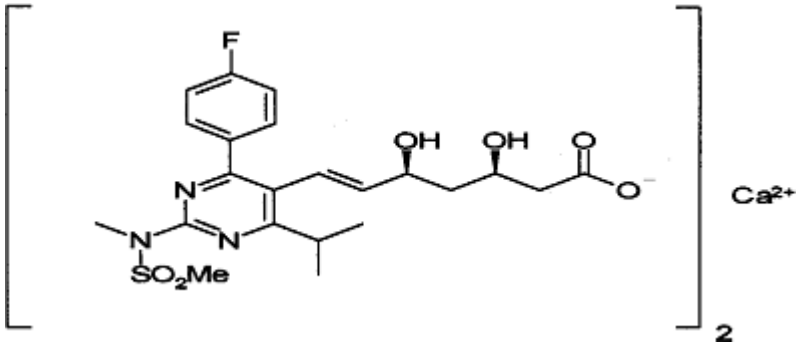
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	rosuvastatine calcique
Nom chimique :	sel calcique de bis [acide (E)-7-[4-(4-fluorophényl)-6-isopropyl-2-[méthyl(méthylsulfonyl)amino]pyrimidine-5-yl] (3R,5S)-3,5-dihydroxyhepta-6-énoïque]
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$ (1001,14 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	La rosuvastatine calcique est une poudre blanche amorphe assez soluble dans l'eau et le méthanol, et légèrement soluble dans l'éthanol.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Hypercholestérolémie

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

Une amélioration significative du bilan lipidique par l'administration de rosuvastatine calcique a été notée dans diverses affections dyslipidémiques. La rosuvastatine calcique est hautement efficace pour réduire le CT et le C-LDL, les triglycérides et l'apolipoprotéine B de même que pour augmenter le C-HDL dans les cas d'hypercholestérolémie primaire (en présence ou non d'hypertriglycéridémie), d'hypercholestérolémie familiale et non familiale, d'hyperlipidémie mixte et en présence de diabète non insulinodépendant (DNID). Bio-ROSUVASTATIN réduit 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 changement moyen par rapport aux valeurs de départ)

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

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

Dans une étude sur la gamme posologique, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée (types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), la rosuvastatine calcique (administré en dose quotidienne unique pendant 6 semaines) a significativement réduit le cholestérol total (33-46 %), le C-LDL (45-63 %), le ratio CT/C-HDL (41-51 %), l'apo B (38-54 %) et les TG (10-35 %) et augmenté le C-HDL (8-14 %) pour 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 10-17 ans (stade de Tanner II-V, au moins un an après l'apparition des premières règles chez les filles) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote[1] ont pris 5, 10 ou 20 mg de rosuvastatine calcique ou un placebo tous les jours pendant 12 semaines, puis la cohorte entière a pris de la rosuvastatine calcique tous les jours pendant 40 semaines. À l'inscription, environ 30 % des patients étaient âgés de 10 à 13 ans, et environ 17 %, 18 %, 40 % et 25 % en étaient au stade de Tanner II, III, IV et V, respectivement.

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

Durant la phase à double insu de 12 semaines, la rosuvastatine calcique a significativement réduit le taux de C-LDL, de cholestérol total et d'apo B. Les résultats sont présentés au tableau 6.

Tableau 6 Effets hypolipidémiants de la rosuvastatine calcique chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (changement en pourcentage selon la moyenne des moindres carrés entre le départ et la 12e semaine)

Dose de rosuvastatine calcique (mg/jour)	N	C-LDL*	C-HDL	C total*	TG	C-non HDL*	Apo B*	Apo A1
Placebo	46	-0,7	6,9	-0,0	5,1	-0,9	-1,7	2,8
5	42	-38,3	4,2	-29,9	0,3	-36,1	-31,7	1,8
10	44	-44,6	11,2	-34,2	-13,6	-43,0	-38,1	5,4
20	44	-50,0	8,9	-38,7	-8,1	-47,5	-40,7	4,0

* p < 0,001 vs placebo pour toutes les doses de la rosuvastatine calcique.

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

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

L'efficacité prolongée de la 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.

[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).

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

Une myalgie a été signalée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par la rosuvastatine calcique (1 sous 5 mg, 1 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 enfant sur 46 qui prenaient 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 signalé une myalgie.

Après 52 semaines de traitement dans le cadre de l'étude, bien que la fonction endocrinienne, 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

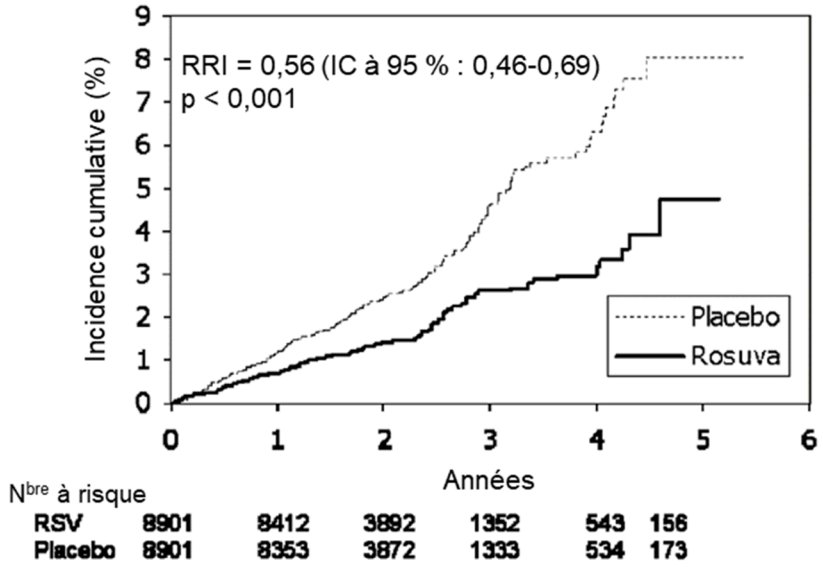
Dans l'étude JUPITER (***J**ustification for the **U**se of Statins in **P**rimary Prevention: An **I**ntervention **T**rial **E**valuating **R**osuvastatin*), 89 846 sujets n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire ont été recrutés et 17 802 d'entre eux (19,8 %) ont été randomisés à double insu pour recevoir de la rosuvastatine calcique à 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou un placebo (n = 8901). Les participants ont été suivis pendant une période médiane de 1,9 an. Les principaux motifs d'exclusion des sujets étaient une concentration de C-LDL ≥ 3,3 mmol/L (52 %) ou un taux de protéine C-réactive à haute sensibilité (hsCRP) < 2 mg/dL (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 rosuvastatine calcique répondaient déjà aux règles d'arrêt prescrites au préalable concernant l'efficacité.

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

Le traitement par la rosuvastatine calcique a significativement abaissé le risque d'événements cardiovasculaires (p < 0,001). Au moment où l'étude a prématurément pris fin (au terme d'un suivi médian de 1,9 an – le suivi le plus long ayant été de 5 ans), 142 et 252 événements s'étaient produits

dans les groupes rosuvastatine calcique et placebo, respectivement, soit une réduction du risque relatif de 44 % et une réduction du risque absolu de 1,23 % (voir figure 1). Les bienfaits ont pu s'observer au cours des 6 premiers mois du traitement (p = 0,029).

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



Le tableau 7 présente les résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal combiné et à chacun des événements le composant. La rosuvastatine calcique a significativement abaissé le risque d'infarctus du myocarde non mortel (p < 0,0001), d'AVC non mortel (p = 0,004) et d'intervention de revascularisation artérielle (p = 0,034). Aucune différence thérapeutique significative sur le plan statistique n'a été notée entre la rosuvastatine calcique et le placebo pour ce qui est des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations en raison d'une angine de poitrine instable.

Tableau 7 Nombre de premières apparitions des événements du paramètre d'évaluation principal combiné, selon le groupe de traitement (population en ITT)

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

∞ Les décès d'origine CV désignent les IM mortels, les AVC mortels, les morts subites et les autres décès 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; ITT = intention de traiter; NPT = nombre de patients à traiter.

La rosuvastatine calcique a significativement abaissé le risque de survenue des événements composant le paramètre d'évaluation secondaire combiné de l'infarctus mortel et non mortel (RRI 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 (RRI 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 ≥ 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 comparatives

Une étude de type croisée avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique, a été menée auprès d'adultes asiatiques de sexe masculin, sains et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité comparative des comprimés Bio-ROSUVASTATIN à 40 mg (Biomed pharma) et les comprimés [Pr]CRESTOR® à 40 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les données de biodisponibilité comparative, provenant des 34 sujets inclus dans l'analyse statistique, sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Rosuvastatine (1 comprimé × 40 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	**À l'étude[1]**	**Référence[2]**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng.hr/mL)	761,75 801,99 (33,55)	768,02 805,31 (31,63)	99,18	92,93 - 105,85
ASC_I (ng.hr/mL)	776,05 815,70 (32,93)	781,75 818,37 (31,02)	99,27	93,2 - 105,73
C_{max} (ng/mL)	89,58 97,35 (44,13)	91,84 99,43 (41,67)	97,54	88,91 - 107,01
T_{max}[3] (hr)	4,50 (0,5-5)	4,5 (0,5-5)		
$T_{½}$[4] (hr)	14,51 (21,45)	14,45 (18,7)		

1 Rosuvastatine calcique à 40 mg de Biomed Pharma

2 Comprimés [Pr]CRESTOR® (rosuvastatine calcique) à 40 mg d'AstraZeneca Canada Inc., achetés au Canada.

3 Exprimé uniquement sous forme de médiane (intervalle).

4 Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Une étude de type croisée avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique, comportant a été menée auprès d'adultes asiatiques de sexe masculin, sains et à jeun, dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés Bio-ROSUVASTATIN à 20 mg (Biomed Pharma) et les comprimés [Pr]CRESTOR® à 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les données de biodisponibilité comparative, provenant des 3 sujets inclus dans l'analyse statistique, sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Rosuvastatine (1 comprimé × 20 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	**À l'étude1**	**Référence2**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng.hr/mL)	269,28 289,12 (40,21)	279,67 297,45(34,64)	96,19	90,15 - 102,64
ASC_I (ng.hr/mL)	274,7 294,02 (39,31)	283,99 301,84 (34,62)	96,64	90,65 - 103,03
C_{max} (ng/mL)	28,58 30,65 (41,12)	30,45 32,91 (37,62)	93,64	85,82 -102,17
T_{max}[3] (hr)	4,50 (2-4,5)	4,50 (1-4,5)		
$T_{½}$[4] (hr)	15,74 (23,01)	15,28 (14,59)		

1 Rosuvastatine calcique à 20 mg de Biomed Pharma

2 Comprimés [Pr]CRESTOR® (rosuvastatine calcique) à 20 mg d'AstraZeneca Canada Inc., achetés au Canada.

3 Exprimé uniquement sous forme de médiane (intervalle).

4 Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

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 de la médication. Des changements biochimiques (augmentation des enzymes plasmatiques et baisse des lipides) et hématologiques (augmentation des leucocytes) ont été notés chez des chiens recevant une dose orale pouvant atteindre 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 ci-dessous :

Tableau 8 Études sur la toxicité aiguë de la rosuvastatine par voies orale et intraveineuse

Espèce	Voie	Doses pour un ou les deux sexes (mg/kg)	Morts
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 chronique et subaiguë : 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, hausse des enzymes plasmatiques hépatiques	Testicule : amincissement de l'épithélium spermatogène avec vacuolisation	Foie : hausse des enzymes plasmatiques hépatiques	Muscle squelettique : foyers de dégénérescence et de nécrose dans le myocarde périvasculaire et le tissu musculaire squelettique
Estomac (non glandulaire)** : hyperplasie de l'épithélium pavimenteux et hyperkératose de la muqueuse du préestomac	Estomac (non glandulaire)** : hyperplasie de l'épithélium pavimenteux et hyperkératose de la muqueuse du préestomac	Rein : nécrose épithéliale corticale du tubule avec 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			Cristallin*** : opacités ponctuées ou striées dans la partie antérieure	

Souris	Rat	Macaque de Buffon	Chien	Lapin
cellules inflammatoires dans le chorion de la muqueuse			du cristallin	
			Cerveau* : œdème, hémorragie et nécrose partielle des plexus choroïdes	
			Testicule : dégénérescence et atrophie tubulaires	

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

** Structure anatomique 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

			Limite pour la dose sans effet néfaste observable : 40 mg	
Espèces/Résultats	**Dose sans effet (mg/kg/jour)**	**Dose toxique minimale (mg/kg/jour)**	**C_{max} ajustée selon la liaison aux protéines (ng/mL)**	**ASC ajustée selon la liaison aux protéines (ng·hr/mL)**
Souris				
Cancer du foie	60	200	19	4,9
Rat				
Hyperkératose du préestomac	> 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
Chien				
Taux plasmatiques d'enzymes hépatiques	3	6	3,9	4
Atrophie	3	6	3,9	4

			Limite pour la dose sans effet néfaste observable : 40 mg	
Espèces/Résultats	**Dose sans effet (mg/kg/jour)**	**Dose toxique minimale (mg/kg/jour)**	**C_{max} ajustée selon la liaison aux protéines (ng/mL)**	**ASC ajustée selon la liaison aux protéines (ng·hr/mL)**
hépatocellulaire				
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
Singe				
Dégénérescence des tubules testiculaires	10	30	2,3	4
Nécrose des tubules rénaux	10	30	2,3	4
Lapin				
Nécrose musculaire	1*	3*	0,2**	Non disponible

* Étude de tératologie sur 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 d'autres statines. Il découle de son action pharmacologique primaire, c.-à-d. l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase, qui entraîne une baisse de la synthèse du cholestérol.

Cancérogénicité

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 prenant la dose de 80 mg/kg/jour. Cette dose a produit une $ASC_{(0-24)}$ environ 8 fois plus grande (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 $ASC_{(0-24)}$ environ 5 fois plus grande (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 était 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 $ASC_{(0-24)}$ environ 37 fois plus grande (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 tumeurs hépatocellulaires n'a pas été observée à la dose de 10 mg/kg/jour. La dose de 60 mg/kg/jour a entraîné une $ASC_{(0-24)}$ 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 d'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 pour la reproduction et le développement

La toxicité de la rosuvastatine (doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour) sur la reproduction a été évaluée lors d'études sur la fertilité ainsi que le développement pré et post-natal. 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 pré et post-natale chez des rates recevant au moins 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 pré et post-natal, 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 des lapines gravides recevant jusqu'à 3 mg/kg/jour. Il a été démontré que la rosuvastatine n'était ni embryofœtolétale 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 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]Bio-ROSUVASTATIN
Comprimés de rosuvastatine, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **Bio-ROSUVASTATIN** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Bio-ROSUVASTATIN** sont disponibles.

Pour quoi utilise-t-on Bio-ROSUVASTATIN?
Bio-ROSUVASTATIN s'utilise parallèlement à une modification du régime alimentaire pour faire baisser le taux de cholestérol et d'autres gras (comme les triglycérides) dans le sang chez :

- les adultes qui présentent un taux élevé de cholestérol dans le sang. Chez ces personnes, la modification du régime alimentaire et du niveau d'activité physique ne suffit pas à elle seule pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang;
- les garçons et les filles (au moins un an après l'apparition des premières règles) âgés de 10 à moins de 18 ans qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une maladie génétique caractérisée par la présence d'un taux élevé de cholestérol dans le sang transmise par l'un des parents. Chez ces enfants/adolescents, la modification du régime alimentaire ne suffit pas à elle seule pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang.

Bio-ROSUVASTATIN s'utilise également chez les adultes qui n'ont jamais eu de crise cardiaque ni d'accident vasculaire cérébral (AVC) mais qui en présentent au moins deux facteurs de risque de l'avis de leur professionnel de la santé, pour réduire le risque :

- de crise cardiaque;
- d'AVC;
- de revascularisation d'une artère coronaire, une intervention chirurgicale utilisée pour débloquer les artères gravement obstruées par l'accumulation de plaque due à un taux élevé de cholestérol dans le sang.

Comment Bio-ROSUVASTATIN agit-il?
Bio-ROSUVASTATIN appartient à une classe des médicaments appelés « statines » ou « inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ». Les statines bloquent une enzyme appelée HMG-CoA réductase dans le foie qui participe à la production de cholestérol dans l'organisme. Les statines sont associées à des modifications au régime alimentaire et à l'exercice physique pour aider à limiter la production de cholestérol dans l'organisme.

Bio-ROSUVASTATIN peut aider votre organisme en :

- réduisant les taux de cholestérol LDL (mauvais cholestérol) et de triglycérides;
- augmentant le taux de cholestérol HDL (bon cholestérol);
- réduisant le ratio cholestérol total/cholestérol HDL (ratio CT/C-HDL). Ce ratio représente le rapport entre le bon et le mauvais 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'être tellement accumulée qu'elle rétrécit les artères. Des artères étroites peuvent ralentir ou bloquer le flux sanguin aux organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Le blocage du flux sanguin peut produire une crise cardiaque ou un AVC. En réduisant le taux de mauvais cholestérol, Bio-ROSUVASTATIN diminue le risque de crise cardiaque ou d'AVC chez les adultes qui présentent ces facteurs de risque. Il réduit également leur risque de devoir subir une intervention médicale sérieuse pour traiter les artères gravement bloquées par l'accumulation de plaque.

Quels sont les ingrédients de Bio-ROSUVASTATIN?
Ingrédient médicinal : rosuvastatine calcique
Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale, crospovidone, laque FD&C rouge, laque FD&C jaune, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, lactose monohydraté, oxyde de magnésium, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, triacétine et dioxyde de titane

Bio-ROSUVASTATIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Comprimés : rosuvastatine à 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

N'utilisez pas Bio-ROSUVASTATIN si vous/votre enfant :

- êtes allergique à la rosuvastatine ou à l'un des autres ingrédients de Bio-ROSUVASTATIN ou du contenant.
- avez actuellement une maladie du foie ou présentez une augmentation inexpliquée du taux d'enzymes du foie.
- prenez de la cyclosporine (utilisée pour empêcher le système immunitaire d'agir).
- prenez du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C).

N'allaitez pas si vous prenez Bio-ROSUVASTATIN.

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

- êtes d'origine asiatique;
- présentez des facteurs de risque de problèmes musculaires, notamment si vous :
  - avez des antécédents familiaux de troubles musculaires;
  - avez eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris une statine telle que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine;
  - prenez actuellement des fibrates (comme le gemfibrozil, le fénofibrate et le bézafibrate) ou de la niacine (acide nicotinique) (utilisés pour faire baisser le taux de gras dans le sang);
  - avez des problèmes de thyroïde;
  - buvez régulièrement **trois verres ou plus** de boissons alcoolisées par jour;
  - faites de l'exercice physique de façon excessive;
  - avez plus de 70 ans;
  - avez des problèmes de foie ou de reins;
  - êtes atteint de diabète accompagné d'une accumulation excessive de gras dans le foie;
  - avez subi une chirurgie ou d'autres lésions tissulaires;
  - présentez un problème de santé qui vous rend faible ou fragile;
  - présentez un problème de santé ou prenez des médicaments qui peuvent faire augmenter la concentration de Bio-ROSUVASTATIN dans le sang. Dans le doute, parlez à votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé/celui de votre enfant avant d'utiliser Bio-ROSUVASTATIN, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé/celui de votre enfant de votre/son état actuel et de vos problèmes de santé/ceux de votre enfant, notamment :

- Si vous avez pris Bio-ROSUVASTATIN ou tout autre médicament qui fait baisser le taux de cholestérol par le passé.
- Si vous avez des problèmes au cœur.
- Si vous avez un taux élevé de sucre dans le sang ou êtes atteint de diabète ou à risque d'être atteint de diabète.
- Si vous avez appris que vous/votre enfant êtes porteur d'une variante génétique de SLCO1B1 et/ou ABCG2. Cela pourrait augmenter le taux de Bio-ROSUVASTATIN dans le sang.
- Si vous avez des antécédents de problèmes de foie.
- Si vous êtes d'origine asiatique.
- Si vous présentez des facteurs de risque de problèmes musculaires (voir la section « **N'utilisez pas Bio-ROSUVASTATIN dans les cas suivants** » pour de plus amples renseignements). Votre professionnel de la santé évaluera votre état et décidera si vous pouvez prendre Bio-ROSUVASTATIN à 40 mg.
- Si vous 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 à connaître

Bio-ROSUVASTATIN peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Hyperglycémie** (taux élevé de sucre dans le sang) : Cet état peut conduire à l'apparition du diabète. Votre professionnel de la santé vérifiera régulièrement le taux de sucre dans votre sang. Si vous êtes diabétique, surveillez étroitement votre taux de sucre dans le sang pendant que vous prenez Bio-ROSUVASTATIN et signalez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

- Troubles musculaires, tels que :
  - **Myalgie** (douleurs musculaires)
  - **Rhabdomyolyse** (dégradation d'un muscle endommagé)
  - **Myopathie nécrosante d'origine immunitaire** (un type de maladie auto-immune qui entraîne la mort des cellules musculaires)

  Si vous présentez des douleurs, une sensibilité, des courbatures ou une faiblesse au niveau des muscles pendant le traitement par Bio-ROSUVASTATIN, signalez-le **immédiatement** à votre professionnel de la santé.

Voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » pour obtenir plus d'information sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse : L'utilisation de Bio-ROSUVASTATIN durant la grossesse n'est pas recommandé parce qu'il pourrait causer du tort à l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant d'utiliser ce médicament.

Allaitement : Bio-ROSUVASTATIN peut passer dans le lait maternel et causer du tort à un bébé allaité. Il ne faut pas allaiter pendant la prise de Bio-ROSUVASTATIN. Discutez avec votre professionnel de la

santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez Bio-ROSUVASTATIN.

Examens et analyses : Il est possible que votre professionnel de la santé veuille faire des analyses de sang avant et pendant le traitement par Bio-ROSUVASTATIN. Ces analyses visent à vérifier :

- le taux de CoQ10 (un antioxydant) dans votre sang;
- la quantité de sucre (glucose) dans votre sang;
- si votre foie ou vos muscles fonctionnent correctement;
- la quantité de cholestérol et d'autres gras dans votre sang.

En fonction des résultats de ces analyses, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose, interrompre temporairement votre traitement par Bio-ROSUVASTATIN ou l'arrêter définitivement.

Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de faire un test génétique si vous présentez des effets secondaires pendant le traitement par Bio-ROSUVASTATIN. Ce test permettra de déterminer si les effets secondaires sont causés par vos gènes, lesquels pourraient influencer la manière dont votre organisme traite Bio-ROSUVASTATIN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez/votre enfant prend, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas Bio-ROSUVASTATIN avec :

- la cyclosporine (utilisée pour empêcher le système immunitaire d'agir);
- le sofosbuvir/le velpatasvir/le voxilaprévir (utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C).

Prendre Bio-ROSUVASTATIN avec l'un de ces médicaments peut causer des interactions médicamenteuses graves. Si vous n'êtes pas sûr de savoir si vous prenez ces médicaments, demandez à votre professionnel de la santé.

Les produits suivants pourraient également interagir avec Bio-ROSUVASTATIN :

- Les médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol dans le sang, comme les autres statines (p. ex. atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine), les fibrates (p. ex. gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate), la niacine (acide nicotinique), l'ézétimibe.
- Les médicaments utilisés pour traiter des infections virales comme le VIH/sida et l'hépatite C, notamment les antiviraux administrés 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.
- Le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques).
- La spironolactone (utilisée pour traiter une tension artérielle élevée).
- La cimétidine (utilisée pour traiter les ulcères de l'estomac et des intestins).
- La dronédarone (utilisée pour traiter les rythmes cardiaques anormaux).
- Le régorafénib, le darolutamide, le capmatinib (utilisés pour traiter le cancer).
- Le fébuxostat (utilisé pour traiter et prévenir une hausse du taux d'acide urique dans le sang).
- Le fostamatinib, l'eltrombopag (utilisés pour traiter une diminution du taux de plaquettes).
- Le tériflunomide (utilisé pour traiter la sclérose en plaques récurrente-rémittente).
- Le ticagrélor, la warfarine, le clopidogrel (utilisés pour prévenir les caillots de sang).

- Les antiacides, lorsqu'ils sont utilisés fréquemment (utilisés pour traiter les brûlures d'estomac). Bio-ROSUVASTATIN doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après un antiacide.
- L'acide fusidique (utilisé pour traiter les infections bactériennes). Votre professionnel de la santé peut cesser temporairement votre traitement par Bio-ROSUVASTATIN jusqu'à ce que le traitement par l'acide fusidique soit terminé.
- Les contraceptifs sous forme de comprimés.
- La baicaline (une plante médicinale).
- Le roxadustat (un médicament qui augmente le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine chez les patients atteints de néphropathie chronique).
- L'énasidénib (utilisé pour traiter une maladie appelée « leucémie myéloïde aiguë »).
- Le tafamidis (utilisé pour traiter une maladie appelée « amyloïdose à transthyrétine »).

Comment utiliser Bio-ROSUVASTATIN?
Votre professionnel de la santé a prescrit ce médicament uniquement pour vous. N'en donnez pas à d'autres personnes même si leurs symptômes sont les mêmes que les vôtres; cela pourrait nuire à leur santé.

- Prenez Bio-ROSUVASTATIN exactement comme votre professionnel de la santé vous le demande. Continuez de le prendre même si vous vous sentez bien.
- Prenez Bio-ROSUVASTATIN une fois par jour. Avalez chaque comprimé entier avec de l'eau.
- Souvenez-vous de prendre Bio-ROSUVASTATIN à la même heure chaque jour. Il peut être pris le matin ou le soir, avec ou sans aliments.
- Ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre le médicament sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé.
- Si vous tombez malade, devez subir une intervention chirurgicale ou avez besoin d'un traitement médical pendant que vous prenez Bio-ROSUVASTATIN, informez le professionnel de la santé que vous prenez Bio-ROSUVASTATIN.
- Si vous devez consulter un autre professionnel de la santé pour quelque raison que ce soit, assurez-vous de l'informer de tous les médicaments que vous prenez, y compris Bio-ROSUVASTATIN.

Les comprimés Bio-ROSUVASTATIN à 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg sont offerts en emballage de plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune) et en flacons de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 et 500 comprimés chaque.

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 d'avoir pris tous les comprimés.

Bio-ROSUVASTATIN n'est qu'un élément du plan de traitement que votre professionnel de la santé élaborera avec vous pour vous garder en bonne santé. Selon votre état de santé et vos habitudes de vie, votre professionnel de la santé vous recommandera peut-être les mesures suivantes :

- Changer votre régime alimentaire pour :
  - contrôler votre poids;
  - réduire votre apport en cholestérol et en gras saturés.
- Faire de l'exercice physique qui vous convient.
- Arrêter de fumer et éviter les endroits enfumés.
- Cesser de boire de l'alcool ou en boire moins.

Suivez rigoureusement les instructions de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose de Bio-ROSUVASTATIN qui vous est prescrite dépend de votre état de santé et de votre taux de cholestérol dans le sang.

<u>Pour faire baisser le taux de cholestérol dans le sang</u>

Adultes :

- La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour. On peut demander à certaines personnes de commencer le traitement avec 5 mg une fois par jour, alors que d'autres peuvent commencer avec 20 mg une fois par jour.
- Après avoir vérifié la quantité de cholestérol et d'autres gras dans votre sang, votre professionnel de la santé peut décider d'ajuster votre dose jusqu'à ce que vous preniez la quantité de Bio-ROSUVASTATINqui vous convient. La posologie de Bio-ROSUVASTATIN varie de 5 mg à 40 mg une fois par jour.
- La dose maximale est de 40 mg par jour.

Enfants et adolescents (âgés de 10 à moins de 18 ans) :

- La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.
- Après avoir vérifié la quantité de cholestérol et de gras dans le sang de l'enfant/adolescent, le professionnel de la santé pourra décider d'ajuster la dose jusqu'à ce que l'enfant/adolescent prenne la quantité de Bio-ROSUVASTATIN qui lui convient.
- La dose maximale est de 10 mg par jour.

<u>Pour réduire le risque de crise cardiaque, d'AVC ou de revascularisation d'une artère coronaire</u>

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

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Bio-ROSUVASTATIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la le plus tôt possible. S'il est presque temps pour la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante tel que prévu. Ne prenez pas une double dose pour compenser celle que vous avez oublié de prendre.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Bio-ROSUVASTATIN?

Lorsque vous prenez ou recevez Bio-ROSUVASTATIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Tout médicament peut causer des effets indésirables. Ces effets sont habituellement légers et disparaissent peu après le début du traitement.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Douleur et enflure au niveau des articulations
- Spasmes ou raideurs musculaires, tremblements
- Douleur à l'abdomen, au thorax ou au dos
- Faiblesse, manque d'énergie
- Nausées, troubles digestifs, constipation, diarrhée, gaz
- Enflure aux extrémités (mains, bras, jambes ou pieds)
- Picotements, engourdissements, faiblesse ou douleur dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- Infection des sinus, congestion ou écoulement nasal
- Grippe (fièvre, maux de tête, courbatures, toux)
- Toux, mal de gorge
- Perte de mémoire, confusion
- Difficulté à dormir, cauchemars
- Urticaire, éruptions cutanées ou démangeaisons
- Impuissance (incapacité à obtenir ou à maintenir une érection)
- Sang dans les urines
- Croissance des seins chez l'homme
- Éruption cutanée pouvant survenir sur la peau ou plaies dans la bouche (éruption lichénoïde d'origine médicamenteuse)

Bio-ROSUVASTATIN peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer ces analyses et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
RARE			
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, maux de cœur et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, démangeaisons intenses, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, formation d'ampoules sur la peau et les muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, fièvre et enflure des ganglions lymphatiques.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Insuffisance hépatique (trouble grave de la fonction du foie) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), saignements fréquents, abdomen gonflé, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma.			✓
Troubles musculaires : • **Myalgie** (douleurs musculaires) : courbatures, sensibilité ou faiblesse inexpliquée. • **Rhabdomyolyse** (dégradation d'un muscle endommagé) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine brun-rouge (couleur du thé). • **Myopathie nécrosante d'origine immunitaire** (un type de maladie auto- immune qui entraîne la mort des cellules musculaires) : faiblesse musculaire progressive dans les avant-bras, les cuisses, les hanches, les épaules, le cou et le dos, difficulté à se mettre debout, à monter les escaliers ou à lever les bras au-dessus de la tête, chute et difficulté à se relever d'une chute, sentiment général de fatigue. Ces troubles musculaires peuvent être accompagnés de fièvre ou d'une sensation générale de mal-être.		✓ ✓	✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher.			
TRÈS RARE			
Hépatite (inflammation du foie) : douleur à l'abdomen, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles de couleur pâle, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau.		✓	
Pneumopathie interstitielle (maladie qui cause une inflammation ou la création de tissu cicatriciel aux poumons) : essoufflement au repos qui s'aggrave à l'effort, toux sèche.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Dépression (tristesse qui refuse de disparaître) : difficulté à dormir ou dormir trop, changements dans l'appétit ou le poids, sentiment d'inutilité, de culpabilité et d'impuissance, regrets, désespoir, retrait des situations sociales, des réunions de famille et des activités avec les amis, baisse de la libido et pensées relatives à la mort ou au suicide. Si vous souffrez déjà de dépression, votre état pourrait s'aggraver.		✓	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif intense, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue.	✓		
Myasthénie grave (faiblesse des muscles) : • **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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
respiration. • **Oculaire (yeux) :** faiblesse, affaiblissement d'une ou des deux paupières causant des troubles de la vue.			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruptions cutanées graves, ganglions lymphatiques enflés, cloques et peau qui pèle d'abord dans ou près de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales, puis dans d'autres régions du corps, jaunissement de la peau ou des yeux.			✓
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : bleus ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude quand vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (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 le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez Bio-ROSUVASTATIN à la température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité et de la lumière.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur Bio-ROSUVASTATIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou en contactant Biomed Pharma : info@biomed-pharma.ca ou +1 (888) 731-6703

Cette notice a été préparée par Biomed Pharma

Dernière révision : Le 9 octobre 2026