

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Prpms-ROSUVASTATIN
Comprimés de rosuvastatine calcique, USP
5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg de rosuvastatine

Régulateur du Métabolisme des Lipides

PHARMASCIENCE INC.
6111 ave. Royalmount, bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision :
12 août 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 242317

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	25
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	46

Pr_{pms}-ROSUVASTATIN
Comprimés de rosuvastatine calcique

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, triacétine ainsi que les ingrédients suivants : 5 mg : oxyde de fer jaune 10 mg, 20 mg et 40 mg : oxyde de fer rouge

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypercholestérolémie

Adultes

pms-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) est indiqué comme traitement adjuvant à un régime alimentaire équivalant au moins à la diète ATP III (recommandations du National Cholesterol Education Program [NCEP] des États-Unis : Adult Treatment Panel III), pour la réduction d'une valeur élevée du cholestérol total (CT), du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), de l'apolipoprotéine B (apo B), du 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 pms-ROSUVASTATIN est administré soit en monothérapie, soit comme adjuvant à un régime alimentaire et à d'autres traitements hypolipémiants comme l'aphérese.

Enfants (10 – 17 ans)

pms-ROSUVASTATIN est indiqué comme traitement adjuvant à un régime alimentaire pour la réduction d'une valeur élevée du cholestérol total (CT), du C-LDL et de l'apo B chez les garçons et les filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans atteints

d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir ESSAIS CLINIQUES), lorsque la réponse à un régime alimentaire seul a été insuffisante.

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

- Hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce produit (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- Maladie hépatique évolutive ou élévation persistante inexplicée des transaminases sériques (taux dépassant le triple de la limite supérieure de la normale [LSN]) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Grossesse ou allaitement;
- 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). pms-ROSUVASTATIN ne doit être administré à des femmes capables de procréer que si la conception est très improbable et si elles ont été mises au courant des risques pour le fœtus. Si une patiente qui prend pms-ROSUVASTATIN devient enceinte, arrêter immédiatement la prise du médicament et aviser la patiente des risques pour le fœtus. 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse, Allaitement);
- Usage concomitant de cyclosporine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Usage concomitant de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'administration de pms-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, tels que :
 - Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
 - Antécédents d'effets toxiques musculaires associés à la prise d'un autre inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase;
 - Prise concomitante d'un fibrate ou de niacine;
 - Insuffisance hépatique grave;
 - Insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min/1,73 m²) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale);
 - Hypothyroïdie;
 - Abus d'alcool;
 - Situations pouvant provoquer une hausse du taux plasmatique de rosuvastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers et états pathologiques).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'instaurer le traitement par pms-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique), tenter de maîtriser l'hypercholestérolémie par un régime alimentaire approprié, de l'exercice et une perte pondérale dans les cas d'excès de poids. Aussi, traiter les problèmes médicaux sous-jacents et les facteurs de risque cardiovasculaire associés. Conseiller au patient d'aviser ses médecins traitants subséquents de son usage antérieur de pms-ROSUVASTATIN ou de tout autre hypolipidémiant.

Troubles cardiovasculaires

Coenzyme Q₁₀ (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 (voir RÉFÉRENCES).

Troubles endocriniens et métaboliques

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 thyrostimuline (TSH). Les réserves de corticostéroïdes et la cortisolémie n'ont pas été réduites chez les patients sous rosuvastatine calcique. Des études cliniques sur d'autres inhibiteurs de l'HMG-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'HbA1c 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 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.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Effets hépatiques

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

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 pms-ROSUVASTATIN, ou encore si la dose est augmentée à 40 mg. L'administration de pms-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.

La prudence s'impose lorsque pms-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 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). En cas de lésion hépatique grave accompagnée de symptômes et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère durant le traitement par pms-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 pms-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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Effets musculaires

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

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 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.

Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse

Il faut user de prudence quand on prescrit pms-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;
- Abus d'alcool;
- Exercice physique excessif;
- Âge > 70 ans;
- Insuffisance rénale;
- Insuffisance hépatique;
- Diabète avec modification des lipides hépatiques;

- Chirurgie et traumatisme;
- Affaiblissement;
- Situations pouvant provoquer une hausse du taux plasmatique de rosuvastatine (voir CONTRE-INDICATIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers et états pathologiques).

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. L'administration de pms-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).

Troubles rénaux

Insuffisance rénale

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

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 rhizomélisque, 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. Mettre fin au traitement si on soupçonne une hypersensibilité (voir CONTRE- INDICATIONS).

Cas particuliers

Grossesse

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

Allaitement

On ignore si la rosuvastatine passe dans le lait humain. Étant donné le risque de réactions indésirables chez les nourrissons, les femmes prenant pms-ROSUVASTATIN ne doivent pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (10 – 17 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 rosuvastatine calcique augmentait (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants).

L'évaluation de la croissance linéaire (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et des caractéristiques secondaires de maturation sexuelle selon les stades de Tanner chez les garçons et les filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par la rosuvastatine calcique était limitée à une période de un an. Bien que la fonction endocrinienne, telles les perturbations hormonales, n'ait pas été évaluée, rosuvastatine calcique n'a pas eu d'effet perceptible sur la croissance ni sur la maturation sexuelle. Les effets sur le cycle menstruel n'ont pas été évalués. Les doses de rosuvastatine calcique supérieures à 20 mg n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants ; ÉTUDES CLINIQUES, Enfants; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants).

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

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

Race

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers, CONTRE-INDICATIONS; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Race).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

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

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

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Adultes

Essais contrôlés à court terme

Les essais contrôlés à court terme ont été menés auprès de 1290 patients ayant participé à des études contrôlées par placebo d'une durée de 6 à 16 semaines (dont 768 ont pris la rosuvastatine) et 11 641 patients ayant participé à des études cliniques contrôlées par placebo et par comparateur actif d'une durée de 6 à 52 semaines (dont 5319 ont pris la rosuvastatine). Dans tous les essais cliniques contrôlés, 3,2 % des patients ont abandonné le traitement par 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 1.

Tableau 1 : 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	Placebo (%) (n = 367)	Total sous rosuvastatine (%) (n = 768)
Organisme entier		
Douleur abdominale	2,2	1,7
Asthénie	0,5	1,3
Céphalées	2,2	1,4
Appareil digestif		
Constipation	1,4	1,0
Diarrhée	1,6	1,3
Dyspepsie	1,9	0,7
Flatulence	2,7	1,8
Nausées	1,6	2,2
Appareil musculo-squelettique		
Myalgie	0,5	1,6
Système nerveux		
Étourdissements	1,6	0,5
Insomnie	1,9	0,4

Essais contrôlés à long terme sur la morbidité et la mortalité

Dans l'étude JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES), menée auprès de 17 802 participants traités par rosuvastatine calcique à 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou ayant pris un placebo (n = 8901), rosuvastatine calcique à 20 mg a été généralement bien toléré. Les sujets ont été suivis en moyenne pendant deux ans. Dans cette étude, 5,6 % des sujets traités par 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 rosuvastatine calcique, 2,0 % chez ceux ayant pris un placebo).

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

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

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

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

Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques (< 1 %)

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

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

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

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

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

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

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques).

L'analyse d'urine a révélé des anomalies (protéinurie détectée à la bandelette réactive) chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine calcique et d'autres inhibiteurs de l'HMG-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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux).

Dans l'étude JUPITER, l'apparition de cas de diabète, un paramètre d'évaluation secondaire précisé dans le protocole de l'étude, a été signalée plus fréquemment chez les patients traités par la rosuvastatine calcique (2,8 %) que chez ceux ayant pris un placebo (2,3 %). En outre, une légère augmentation du nombre de sujets dont la glycémie à jeun s'est élevée à un taux $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) a été notée chez les patients traités par 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.

Enfants (10 – 17 ans)

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

La rosuvastatine calcique a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo portant sur des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Durant la phase à double insu de 12 semaines (n = 176), les patients ont été randomisés pour prendre la rosuvastatine calcique à 5 mg, 10 mg ou 20 mg, ou un placebo. Une hausse de la CK de plus de $10 \times$ LSN a été observée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par la rosuvastatine calcique (2 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 des 46 patients sous placebo. Une myopathie a été rapportée chez 2 patients du groupe 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 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 $> 10 \times$ LSN (accompagnée ou non de symptômes musculaires). Tous les patients chez qui la CK avait augmenté ont soit poursuivi le traitement, soit l'ont repris après une interruption.

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

Le changement moyen du taux d'ALT et d'AST par rapport au départ était légèrement plus important dans le groupe la 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, l'investigateur a établi une relation de cause à effet avec le traitement.

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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 rosuvastatine calcique, peu importe l'évaluation de la causalité.

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

Comme pour d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de cas rapportés de rhabdomyolyse au cours de la phase de postcommercialisation est plus élevé à la dose approuvée la plus forte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).

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

Troubles hépatobiliaires : Très rares : ictère, hépatite

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

Troubles endocriniens : Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c} ont été signalés avec la rosuvastatine calcique.

Autres : Rares : pancréatite; Très rares : gynécomastie

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

Troubles du sommeil, incluant insomnie et cauchemars.

Troubles de l'humeur, incluant dépression.

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

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.

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 3A4 (kétocoazole 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 3). Il faut cesser la prise de pms-ROSUVASTATIN ou ajuster la dose dépendamment de l'ampleur de l'effet sur l'exposition à la rosuvastatine (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; et 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 rosuvastatine calcique et d'inhibiteurs de ces protéines de transport peut accroître les concentrations plasmatiques de rosuvastatine et ainsi, le risque de myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques dans des cas particuliers; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament [Tableau 3]).

Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides

L'administration concomitante de fénofibrate et de rosuvastatine calcique à 10 mg n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de l'un ou de l'autre de ces médicaments. En outre, on n'a pas observé de myopathie ni de hausse marquée de la CK (taux plus de 10 x LSN) dans une étude menée chez 128 patients qui ont reçu de 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 de 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 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 : La rosuvastatine calcique peut être administré avec un chélateur des acides biliaires (p. ex. la cholestyramine).

Ézétimibe : L'administration concomitante d'ézétimibe et de rosuvastatine 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 la rosuvastatine calcique n'a entraîné aucune variation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Érythromycine : L'administration concomitante d'érythromycine et de la 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 la 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 la 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 étudiée chez plus de 5300 patients dans des essais cliniques. De nombreux sujets prenaient divers médicaments, notamment des antihypertenseurs (bêta-bloquants, bloqueurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et diurétiques), des antidiabétiques (biguanides, sulfonyles, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et thiazolidinediones) et des agents d'hormonothérapie substitutive. Or, aucune interaction d'importance clinique n'a été notée.

Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du Tableau 3 se base soit sur des 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 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Immunosuppresseurs (y compris la cyclosporine)	La rosuvastatine calcique à 10 mg et à 20 mg a été administrée à des patients ayant subi une greffe cardiaque (au moins 6 mois après la greffe). La médication concomitante consistait en cyclosporine, prednisone et azathioprine. Les résultats ont montré que la pharmacocinétique de la cyclosporine n'a pas été modifiée par la rosuvastatine. Toutefois, la cyclosporine a fait augmenter l'exposition générale à la rosuvastatine de 11 fois (C_{max}) et de 7,1 fois (ASC_{0-24}) comparativement aux données historiques compilées chez des sujets sains.	L'administration concomitante de la rosuvastatine calcique et de cyclosporine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la protéase	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique et de divers inhibiteurs de la protéase, y compris plusieurs en association avec le ritonavir, à des volontaires sains a entraîné les changements suivants du taux plasmatique de rosuvastatine :	En administration concomitante avec l'atazanavir/le ritonavir ou le siméprévir, la dose de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
	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.	
	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'environ 2,1 fois.	En administration concomitante avec le lopinavir/ritonavir, la dose de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
	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) de 7,13 fois et de 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 rosuvastatine calcique 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.
	Siméprévir à 150 mg (1 f.p.j., 7 jours), rosuvastatine calcique à 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.	En administration concomitante, la dose de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 10 mg par jour. L'utilisation concomitante de rosuvastatine calcique et de sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
	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.	En administration concomitante, la dose de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
	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 rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 10 mg par jour et 20 mg par jour avec le grazoprévir seul.
	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 calcique 10 mg (dose unique); hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,26 fois. 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 rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Clopidogrel	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 20 mg (dose unique) avec le clopidogrel à 300 mg (dose d'attaque), suivie de 75 mg après 24 heures, a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 2 fois.	En administration concomitante avec le clopidogrel, la dose de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Inhibiteurs de la protéase	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. 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 darunavir/ritonavir ou le tipranavir/ritonavir, la dose de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Gemfibrozil	L'administration concomitante d'une dose unique de rosuvastatine (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 la rosuvastatine calcique et le gemfibrozil doit être évité. S'ils sont utilisés ensemble, la dose de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour.
Eltrombopag	L'administration concomitante de la 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 rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Dronédarone	L'administration concomitante de la rosuvastatine calcique 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 le dronédarone, la dose de rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Itraconazole	L'administration concomitante de la 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 rosuvastatine calcique ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Anticoagulants coumariniques	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 (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 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'anticoagulant.

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
	pharmacodynamique avec la warfarine, car aucune différence pharmacocinétique pertinente n'a été observée pour l'un ou l'autre des médicaments.	
Antiacides	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 de la rosuvastatine calcique à un moment de la journée où son besoin d'antiacide est peu probable.
Acide fusidique	Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'a été menée. Comme avec les autres statines, 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 rosuvastatine calcique avec l'acide fusidique doit être évitée. Il peut être approprié d'interrompre temporairement le traitement par rosuvastatine calcique si l'emploi de l'acide fusidique est nécessaire.
Contraceptifs oraux	Lorsque la rosuvastatine calcique (40 mg) a été administré en concomitance avec un contraceptif oral représentatif (éthinyloestradiol [35 mcg] et norgestrel [180 mcg les jours 1 à 7, 215 mcg les jours 8 à 15, 250 mcg les jours 16 à 21]), aucun affaiblissement de l'efficacité contraceptive n'a été observé. Par ailleurs, une hausse des concentrations plasmatiques (ASC) d'éthinyloestradiol (26 %) et de norgestrel (34 %) est survenue.	Ces hausses plasmatiques sont à considérer lors du choix des doses de contraceptifs oraux.

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 pms-ROSUVASTATIN. On recommande aux prescripteurs de consulter les renseignements pertinents sur les produits lorsqu'ils envisagent l'administration de tels produits en association avec pms-ROSUVASTATIN. Si la hausse attendue de l'exposition (ASC) à la rosuvastatine est d'environ 2 fois ou plus, la dose initiale de pms-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 5 mg une fois par jour. La dose maximale quotidienne de pms-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 pms-ROSUVASTATIN prise sans interaction médicamenteuse (voir CONTRE-INDICATIONS; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament [Tableau 3]).

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 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-plante médicinale

Baicaline : L'administration concomitante de baicaline (50 mg 3 f.p.j., 14 jours) et de la 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 la rosuvastatine calcique (10 mg, dose unique) n'a entraîné aucun changement à la concentration plasmatique de rosuvastatine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les patients doivent suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard au moins équivalent à la diète ATP III (recommandations du National Cholesterol Education Program [NCEP] des États-Unis : Adult Treatment Panel III) avant de commencer à prendre pms-ROSUVASTATIN. Le régime doit se poursuivre durant la prise de pms-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 pms-ROSUVASTATIN, exclure les causes secondaires d'une hausse de la lipidémie. Un bilan lipidique doit aussi être effectué.

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Hypercholestérolémie

La gamme posologique de pms-ROSUVASTATIN est de 5 à 40 mg par voie orale, une fois par jour. La dose initiale recommandée de pms-ROSUVASTATIN, chez la plupart des patients, est de 10 mg par voie orale, une fois par jour. La dose de 10 mg suffit à assurer une bonne maîtrise de la lipidémie chez la plupart des patients. Au besoin, la posologie peut être ajustée à 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 pms-ROSUVASTATIN une fois par jour dans les cas où des réductions moins marquées du C-LDL sont nécessaires ou chez les patients ayant des facteurs prédisposant à la myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).

Dans les cas où les patients passent à pms-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 la rosuvastatine calcique chez ces patients.

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

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

La dose de pms-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 ESSAIS CLINIQUES).

Considérations posologiques dans des cas particuliers

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Race

Chez les patients asiatiques, la dose initiale de pms-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 pms-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg

une fois par jour (voir CONTRE-INDICATIONS ; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Race).

Enfants (10 – 17 ans)

Chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale recommandée de pms-ROSUVASTATIN est de 5 mg une fois par jour, par voie orale. La dose de pms-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 de la rosuvastatine calcique dans cette population doit être supervisé par un spécialiste (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Enfants).

Personnes âgées

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

Polymorphismes génétiques

Il a été démontré 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 unique quotidienne maximale de pms-ROSUVASTATIN 20 mg est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers).

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 la rosuvastatine calcique 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 3). Lorsque cela est possible, il faut envisager d'administrer d'autres médicaments et, si nécessaire, d'abandonner temporairement le traitement par pms-ROSUVASTATIN. Dans les cas où il est impossible d'éviter l'administration de ces médicaments avec pms-ROSUVASTATIN, il faut soupeser soigneusement les bienfaits et les risques associés au traitement concomitant et aux ajustements posologiques de pms-ROSUVASTATIN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers).

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, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

pms-ROSUVASTATIN (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.

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 TG favorisent l'athérosclérose chez l'humain et constituent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Certaines études ont aussi démontré que le ratio 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.

Voir aussi PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine.

Pharmacocinétique

Absorption

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

La concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe 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. pms-ROSUVASTATIN 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.

Excrétion

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

Cas particuliers et états pathologiques

Enfants (10-17 ans)

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

Race

Une analyse de la pharmacocinétique de la rosuvastatine dans la population n'a révélé aucune différence importante sur le plan clinique entre les groupes de race blanche, de race noire, 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 CONTRE-INDICATIONS; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Race ; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Race).

Polymorphismes génétiques

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.

Dysbétalipoprotéïnémie primaire (hyperlipoprotéïnémie 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 dysbétalipoprotéïnémie (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 rosuvastatine calcique sur la morbidité et la mortalité dans cette population de patients n'a pas été étudié.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité. Les comprimés ne doivent pas être retirés de l'emballage jusqu'à l'utilisation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés

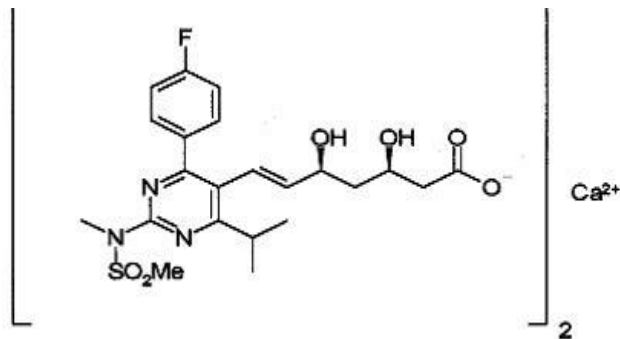
- 5 mg:** Chaque comprimé jaune, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « ROS » au dessus de « 5 » d'un côté et rien de l'autre contient 5 mg de rosuvastatine, sous forme de rosuvastatine calcique, et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium et triacétine. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés et en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 et 500 comprimés.
- 10 mg:** Chaque comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « ROS » au dessus de « 10 » d'un côté et rien de l'autre contient 10 mg de rosuvastatine, sous forme de rosuvastatine calcique, et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et triacétine. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés et en flacons PEHD de 100 et 500 comprimés.
- 20 mg:** Chaque comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « ROS » au dessus de « 20 » d'un côté et rien de l'autre contient 20 mg de rosuvastatine, sous forme de rosuvastatine calcique, et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et triacétine. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés et en flacons PEHD de 100 et 500 comprimés.
- 40 mg:** Comprimé rose, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « ROS » d'un côté et « 40 » de l'autre contient 40 mg de rosuvastatine, sous forme de rosuvastatine calcique, et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et triacétine. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés et en flacons PEHD de 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom 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 :	$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$
Masse moléculaire :	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.
--------------------------------------	---

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité à dose unique, croisée a été menée chez des volontaires sains de sexe masculin (n=24) sous conditions de jeûne, comparant les comprimés de pms-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) à 40 mg (Pharmascience inc.) à ceux de CRESTOR^{MD} (rosuvastatine calcique) à 40 mg (AstraZeneca Canada inc.). Un résumé des données pharmacocinétiques est présenté dans le tableau suivant.

Rosuvastatine (1 comprimés x 40 mg, à jeun) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/mL)	142,533 157,541 (44,5)	145,901 162,673 (47,6)	97,69	88,39 – 107,97
ASC _I (ng·h/mL)	157,730 173,157 (40,0)	163,031 175,699 (41,2)	96,75	87,68 – 106,75
C _{max} (ng/mL)	15,416 17,124 (45,0)	15,711 17,517 (49,0)	98,12	86,03 – 111,92
T _{max} [§] (h)	5,00 (2,00 – 5,50)	5,00 (2,00 – 5,50)		
T _{1/2} [€] (h)	13,11 (52,9)	15,43 (58,8)		

* pms-ROSUVASTATIN, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

† CRESTOR^{MD} (AstraZeneca Canada inc.) a été acheté au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane étendue seulement

€ Exprimé sous forme de moyenne (% CV) seulement

Une étude comparative de biodisponibilité à dose unique, croisée a été menée chez des volontaires sains de sexe masculin (n=23) sous conditions de jeûne, comparant les comprimés de pms-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) à 20 mg (Pharmascience inc.) à ceux de CRESTOR^{MD} (rosuvastatine calcique) à 20 mg (AstraZeneca Canada inc.). Un résumé des données pharmacocinétiques est présenté dans le tableau suivant.

Rosuvastatine (1 comprimés x 20 mg, à jeun) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/mL)	74,122 78,871 (37,2)	67,670 72,056 (37,3)	109,53	98,02 – 122,39
ASC _I (ng·h/mL)	83,700 88,847 (35,9)	73,426 77,663 (34,3)	113,99	101,5 – 127,95
C _{max} (ng/mL)	8,568 9,243 (41,2)	7,973 8,502 (36,4)	107,47	94,96 – 121,61
T _{max} § (h)	5,00 (2,00 – 8,00)	5,00 (3,00 – 5,50)		
T _{1/2} € (h)	12,75 (66,5)	11,41 (36,0)		

* pms-ROSUVASTATIN, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

† CRESTOR^{MD} (AstraZeneca Canada inc.) a été acheté au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane étendue seulement

€ Exprimé sous forme de moyenne (% CV) seulement

Hypercholestérolémie

Adultes

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

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

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

Tableau 4 : Relation dose-réponse dans des cas d'hypercholestérolémie légère à modérée (pourcentage de 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 (10-17 ans)

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

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

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

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

Dose de la 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 rosuvastatine calcique

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

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

L'efficacité prolongée de rosuvastatine calcique dans le traitement des enfants n'a pas fait l'objet

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).

d'études et, en conséquence, la réduction de la mortalité et de la morbidité à l'âge adulte n'a pas été démontrée.

Durant la phase à double insu de 12 semaines, une hausse de la CK > 10 x LSN a été observée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par rosuvastatine calcique (2 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 des 46 patients sous placebo. Une myopathie a été rapportée chez 2 patients du groupe rosuvastatine calcique, un sous 10 mg et un sous 20 mg. Durant la phase ouverte de l'étude de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, on a augmenté à 20 mg la dose de rosuvastatine calcique de 122 des 173 patients; après quoi, la CK de 4 d'entre eux (2,3 %) a augmenté pour atteindre un taux de plus de 10 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 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 rosuvastatine calcique sur 173 (2,9 %) ont eu une myalgie.

Après 52 semaines de traitement dans le cadre de l'étude, bien que la fonction 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Enfants).

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs

Dans l'étude JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), 89 846 sujets n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire ont été recrutés et 17 802 d'entre eux (19,8 %) ont été randomisés à double insu pour recevoir la rosuvastatine calcique à 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou un placebo (n = 8901). Les participants ont été suivis pendant une période médiane de 1,9 an. Les principaux motifs d'exclusion des sujets étaient une concentration de C-LDL $\geq 3,3$ mmol/L (52 %) ou un taux de protéine C-réactive à haute sensibilité (hsCRP) < 2 mg/L (36 %). La population de l'étude était composée de 11 001 hommes (≥ 50 ans) et de 6801 femmes (≥ 60 ans) qui n'avaient aucun antécédent de maladie cardiovasculaire et qui présentaient des concentrations de C-LDL et de hsCRP < 3,3 mmol/L et ≥ 2 mg/L, respectivement. Environ 50 % de ces sujets entraient dans la catégorie de risque intermédiaire de Framingham (entre 10 et 20 %), et moins de 10 % se situaient dans la catégorie de risque élevé (> 20 %). La population englobait également un fort pourcentage de sujets présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une hypertension (58 %), une faible concentration de C-HDL (23 %), un tabagisme (16 %), des antécédents familiaux de coronaropathie prématurée (12 %) ou un état prédiabétique (31 %). La plupart des sujets présentaient 2 (49 %) ou 3 (22 %) facteurs de risque coronarien au départ. L'étude JUPITER a été interrompue avant terme par le *Data Safety Monitoring Board* (soit le comité de surveillance des données sur l'innocuité) parce que les sujets traités par 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 rosuvastatine calcique a significativement abaissé le risque d'événements cardiovasculaires ($p < 0,001$). Au moment où l'étude a prématurément pris fin (au terme d'un suivi médian de 1,9 an – le suivi le plus long ayant été de 5 ans), 142 et 252 événements s'étaient produits dans les groupes rosuvastatine calcique et placebo, respectivement, soit une réduction du risque relatif de 44 % et une réduction du risque absolu de 1,23 % (voir Figure 1). Les bienfaits ont pu s'observer au cours des 6 premiers mois du traitement ($p = 0,029$).

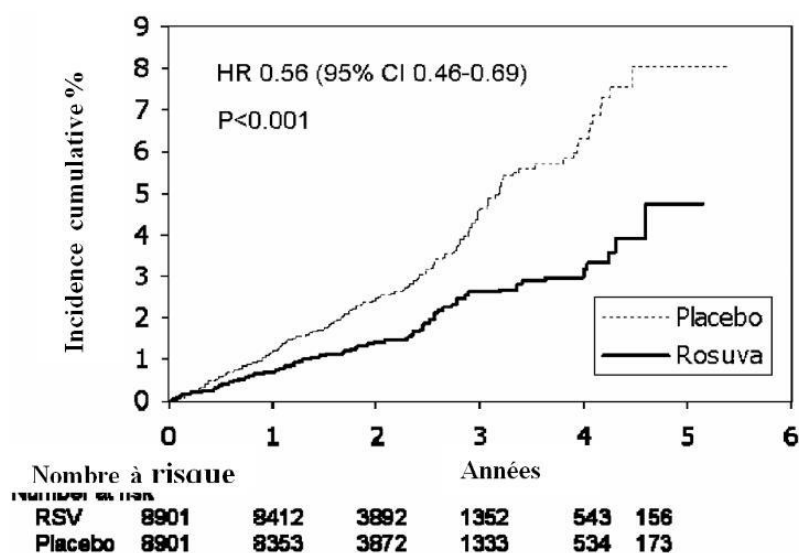


Figure 1 : Temps écoulé avant la première apparition d'un événement cardiovasculaire majeur

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

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

	Rosuvastatine calcique n = 8901 n (%)	Placebo n = 8901 n (%)	Réduction du risque relatif ^z (IC à 95 %)	Réduction du risque absolu (%)	NPT Pendant 1,9 an
PRINCIPAL PARAMÈTRE (combiné)	142 (1,6)	252 (2,83)	44 % (31, 54)	1,23	81
ÉVÈNEMENTS COMPOSANT LE PARAMÈTRE PRINCIPAL					
Décès d'origine CV ∞	29 (0,33)	37 (0,42)	22 % (-27, 52)	0,09	1112
AVC non mortel	30 (0,34)	57 (0,64)	48 % (18, 66)	0,30	329

	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
IM non mortel	21 (0,24)	61 (0,69)	66 % (44, 79)	0,45	222
Angine de poitrine instable	15 (0,17)	27 (0,30)	45 % (-4, 71)	0,13	741
Revascularisation artérielle	47 (0,53)	70 (0,79)	33 % (3, 54)	0,26	387

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

£ Les nombres négatifs traduisent une élévation du risque. AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IC = intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde; IT = intention de traiter; NPT = nombre de patients à traiter.

La rosuvastatine calcique a significativement abaissé le risque de survenue des événements composant le paramètre d'évaluation secondaire combiné de l'infarctus mortel et non mortel (risque relatif (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 rosuvastatine calcique) de même que le risque de survenue des événements composant le paramètre d'évaluation secondaire combiné de l'AVC mortel et non mortel (risque relatif (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 rosuvastatine calcique).

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

pms-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) réduit les taux élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL et de TG et augmente le C-HDL dans les cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et homozygote, d'hypercholestérolémie non familiale et de dyslipidémie mixte. Dans ces affections, la rosuvastatine calcique réduit aussi les taux d'apo B, de cholestérol non 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 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.

Pharmacologie chez l'animal

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

Dans les préparations primaires d'hépatocytes, on a constaté que la rosuvastatine inhibe la synthèse du cholestérol à partir de l'acétate. La CI_{50} de la rosuvastatine est environ 7 fois plus faible que celle de l'agent de comparaison le plus rapproché, l'atorvastatine, et 40 fois plus faible que celle de la pravastatine. La rosuvastatine n'a pas inhibé la synthèse du cholestérol à partir du mévalonate (produit de l'HMG-CoA réductase), ce qui montre l'absence d'effet sur les enzymes de la voie des stérols, en aval de l'HMG-CoA réductase. La rosuvastatine agit de façon hautement sélective au niveau des hépatocytes, par rapport à diverses cellules non hépatiques, y compris les myoblastes humains. Des études sur les taux de captage initial de la rosuvastatine par des hépatocytes de rat ont défini un degré élevé de la composante d'affinité du captage, dont la K_m était de 9 mM. De plus, par rapport aux autres statines, la rosuvastatine est peu métabolisée par les enzymes du cytochrome P450. La puissance comparativement élevée de l'effet de la rosuvastatine sur les hépatocytes résulte peut-être de la combinaison d'une haute affinité pour le site actif de l'enzyme, du transport actif et des faibles taux de métabolisme. La haute sélectivité de cet agent pour les cellules hépatiques cadre avec son coefficient de partage octanol-eau ainsi qu'avec des données indiquant un mécanisme de transport actif dans les hépatocytes.

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

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

rosuvastatine a réduit le cholestérol total et le cholestérol des LDL, de même que diminué l'étendue des lésions athéroscléreuses de l'aorte.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Une faible toxicité aiguë de la rosuvastatine a été observée chez des rats et des chiens ayant reçu des doses uniques par voies orale et intraveineuse. Aucune mortalité n'a été observée chez le rat aux doses de 1000 mg/kg ou de 2000 mg/kg par voie orale. Aucun effet lié au traitement n'est survenu à ces deux doses, si ce n'est une perte pondérale à la dose de 2000 mg/kg. La principale manifestation clinique observée chez les chiens des deux sexes recevant 1000 mg/kg ou 2000 mg/kg par voie orale consistait en des vomissements le jour 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 7 : 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 cynomolgus (30 jours à 6 mois), le chien (14 jours à 12 mois) et le lapin (étude de toxicité sur le développement) sont résumées dans le tableau 8, ci-dessous.

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

Souris	Rat	Macaque cynomolgus	Chien	Lapin
Foie : poids accru et hypertrophie centrolobulaire	Foie : poids accru, éosinophilie, nécrose périportale et hypertrophie intralobulaire des canaux biliaires, 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 cellules inflammatoires dans le chorion de la muqueuse			Cristallin*** : opacités ponctuées ou striées dans la partie antérieure du cristallin	
			Cerveau* : œdème, hémorragie et nécrose partielle des plexus choroïdes	
			Testicule : dégénérescence et atrophie tubulaires	

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

** Structure anatomique non pertinente chez l'humain

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

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

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

Espèces/Résultats	Limite pour la dose sans effet néfaste observable : 40 mg			
	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·h/mL)
<u>Souris</u>				
Cancer du foie	60	200	19	4,9
<u>Rat</u>				
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
<u>Chien</u>				
Taux plasmatiques d'enzymes hépatiques	3	6	3,9	4
Atrophie hépatocellulaire	3	6	3,9	4
Hémorragie et œdème de la vésicule biliaire	3	6	3,9	4
Opacité oculaire	15	30	19	2,4
Dégénérescence des tubules testiculaires	30	90	33	20
<u>Singe</u>				
Dégénérescence des tubules testiculaires	10	30	2,3	4
Nécrose des tubules rénaux	10	30	2,3	4
<u>Lapin</u>				
Nécrose musculaire	1*	3*	0,2**	Non disponible

* Études de tératologie 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.

Pouvoir cancérigène/mutagène

Dans une étude de 104 semaines sur le pouvoir cancérigène, 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 ASC₀₋₂₄ 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 ASC₀₋₂₄ 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 ASC₀₋₂₄ 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 ASC₀₋₂₄ environ 4,9 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. La survenue de ces manifestations hépatocellulaires est connue chez les rongeurs traités par des statines, sans que de tels effets n'aient été observés chez des humains.

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

Études de tératologie et de reproduction

La toxicité de la rosuvastatine (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 embryofœtotoxique ni tératogène chez le rat.

Lorsqu'une dose de 3 mg/kg/jour, toxique pour la mère, a été administrée à des lapines, l'examen des fœtus n'a révélé aucun signe de mortalité fœtale ni d'effet tératogène.

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