

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **APO-ROSUVASTATIN**

Comprimés de rosuvastatine calcique, USP

5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg de rosuvastatine calcique

RÉGULATEUR DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

**APOTEX INC.**  
**150 Signet Drive**  
**Toronto (Ontario)**  
**M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :**  
16 décembre 2020

**Numéro de contrôle : 241945**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	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 .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	23
SURDOSAGE .....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	30
ESSAIS CLINIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	33
TOXICOLOGIE .....	35
RÉFÉRENCES .....	40
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	42

## Pr APO-ROSUVASTATIN

Comprimés de rosuvastatine calcique, USP

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/Concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / à 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg	Cellulose microcristalline NF, crospovidone NF, dioxyde de silice colloïdal NF, dioxyde de titane USP, hydroxypropylcellulose NF, hydroxypropylméthylcellulose USP, lactose monohydrate NF, oxyde de fer jaune NF (comprimés à 5 mg, seulement), oxyde de fer rouge NF (comprimés à 10 mg, 20 mg et 40 mg, seulement), polyéthylèneglycol NF, stéarate de magnésium NF.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Hypercholestérolémie

##### Adultes

APO-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) est indiqué comme traitement d'appoint 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 à lipoprotéines de basse densité (C-LDL), de l'apolipoprotéine B (apo B), du ratio CT/C-HDL et des triglycérides (TG), ainsi que pour l'augmentation du taux de cholestérol à 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, dont l'hypercholestérolémie non familiale grave);
- Dyslipidémie combinée (mixte; type IIb);
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, où APO-ROSUVASTATIN est utilisé soit en monothérapie, soit en traitement d'appoint à un régime alimentaire et à d'autres traitements hypolipémiants comme l'aphérese.

## CONTRE-INDICATIONS

APO-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce médicament (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Chez les patients atteints d'une maladie hépatique active ou qui présentent des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Chez les femmes enceintes et qui allaitent.

Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des composantes essentielles au développement fœtal (notamment la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). APO-ROSUVASTATIN ne doit être administré à des femmes en âge de procréer que si la conception est très improbable et si elles ont été informées des risques encourus par le fœtus. Si une patiente qui prend APO-ROSUVASTATIN devient enceinte, il faut immédiatement cesser le traitement et informer la patiente des effets nuisibles possibles pour le fœtus. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt des médicaments régulateurs du métabolisme des lipides durant 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, Populations particulières, Femmes enceintes, Femmes qui allaitent).

- Chez les patients prenant de la cyclosporine de façon concomitante (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Usage concomitant de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

- Patients d'origine asiatique;
- Patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :
  - antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
  - antécédent de toxicité musculaire avec 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 m<sup>2</sup>) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale);
- hypothyroïdie;
- abus d'alcool;
- situations pouvant provoquer une augmentation des taux plasmatiques de rosuvastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Avant d'instaurer un traitement par APO-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique), on doit tenter de maîtriser l'hypercholestérolémie au moyen d'un régime alimentaire approprié, d'exercice et de perte de poids chez les patients présentant un surplus de poids. Il convient également de traiter les autres problèmes médicaux sous-jacents et les facteurs de risque cardiovasculaire associés. Il faut conseiller au patient d'informer les médecins qu'il consultera par la suite de leur usage antérieur d'APO-ROSUVASTATIN ou de tout autre hypolipidémiant.

### **Appareil cardiovasculaire**

#### **Coenzyme Q<sub>10</sub> (ubiquinone)**

Les taux d'ubiquinone n'ont pas été mesurés lors des essais cliniques sur la rosuvastatine calcique. Une baisse significative des taux d'ubiquinone circulante a été observée chez des patients traités avec d'autres statines. La signification clinique d'une déficience prolongée d'ubiquinone, potentiellement induite par les statines, n'a pas été établie. On a signalé qu'une baisse du taux d'ubiquinone myocardique pourrait aggraver la détérioration de la fonction cardiaque dans les cas limites d'insuffisance cardiaque congestive (voir RÉFÉRENCES).

### **Endocrinologie et métabolisme**

#### **Fonction endocrinienne**

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase perturbent la synthèse du cholestérol et abaissent les taux de cholestérol, ce qui pourrait, en théorie, atténuer la production d'hormones stéroïdiennes par les surrénales ou les gonades. La rosuvastatine n'a manifesté aucun effet sur les taux de

cortisol mesurés sans stimulation ni sur le métabolisme thyroïdien évalué par les concentrations plasmatiques de thyroïdostimuline (TSH). Chez les patients traités par la rosuvastatine calcique, on n'a constaté aucune atteinte des réserves de corticosurréaliennes ni de diminution des concentrations plasmatiques de cortisol. Des études cliniques réalisées sur d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase indiquent que ces agents ne réduisent pas la concentration plasmatique 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 hypophyso-gonadique chez les femmes non ménopausées, le cas échéant.

Les patients traités par la rosuvastatine qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien doivent être examinés de façon appropriée. Il convient de faire preuve de prudence lors d'administration d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou d'un autre agent utilisé pour abaisser les taux de cholestérol (hypocholestérolémiant) à des patients recevant d'autres médicaments (p. ex. le kétoconazole, la spironolactone ou la cimétidine) pouvant réduire les taux d'hormones stéroïdes endogènes.

### **Glycémie**

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

Dans le cadre de l'essai JUPITER, on a observé que la rosuvastatine à 20 mg augmentait 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 de la baisse des taux de cholestérol total et de C-LDL peut être en partie amoindri par une augmentation concomitante des concentrations de lipoprotéine (a) [Lp(a)]. Les connaissances actuelles indiquent l'importance de taux élevés de Lp(a) comme facteur de risque de l'émergence d'une coronaropathie. Il convient donc de maintenir et de renforcer les changements au mode de vie, chez les patients à risque élevé traités par la rosuvastatine.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

#### **Effets hépatiques**

**APO-ROSUVASTATIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique active ou qui présentent une élévation persistante inexpliquée des transaminases sériques de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.**

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, on recommande d'évaluer la fonction hépatique avant l'instauration d'un traitement par APO-ROSUVASTATINE, puis 3 mois après le début du traitement, ou encore si la dose est augmentée à 40 mg. L'administration d'APO-ROSUVASTATIN doit être arrêtée ou la dose doit être réduite si le taux de transaminases dépasse de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.

**Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration d'APO-ROSUVASTATIN, ou tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à des patients qui consomment des quantités importantes d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.**

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation des transaminases liée à la dose a été observée chez un petit nombre de patients qui prenaient de la rosuvastatine (< 0,5 %). Dans la plupart des cas, cette augmentation était légère, asymptomatique et passagère.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de rares cas d'insuffisance hépatique mortelle et non mortelle 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 APO-ROSUVASTATIN, le traitement doit être rapidement interrompu. Dans l'impossibilité de trouver une autre cause, le traitement par APO-ROSUVASTATIN ne doit pas être repris.

### **Insuffisance hépatique**

Chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, aucun signe d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine n'a été noté, sauf chez 2 sujets atteints de la maladie hépatique la plus grave (scores de Child-Pugh de 8 et 9). Chez ces patients, l'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'une insuffisance rénale aiguë causée par une myoglobulinurie ont été signalés lors de l'utilisation de la rosuvastatine 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 les patients prenant de la rosuvastatine 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 (LSN). 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. Les patients

doivent être avisés qu'il leur faut signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, en particulier si elles sont accompagnées de fièvre ou de malaises généraux. Lors de l'apparition de signes ou de symptômes évoquant la myopathie, les taux de CK des patients doivent être mesurés. En cas d'élévation marquée de la CK ( $> 10 \times$  LSN) ou encore de myopathie soupçonnée ou avérée, le traitement par la APO-ROSUVASTATIN doit être interrompu.

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/rhabdomyolyse

Il convient de faire preuve de prudence avant de prescrire APO-ROSUVASTATIN, ou tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à des patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :

- antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- antécédents de toxicité musculaire avec 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 intensif;
- âge supérieur à 70 ans;
- insuffisance rénale;
- insuffisance hépatique;
- diabète avec modification des tissus adipeux du foie;
- intervention chirurgicale ou traumatisme;



- fragilité;
- situations pouvant provoquer une augmentation des taux plasmatiques de rosuvastatine (voir CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Les essais cliniques sur la rosuvastatine calcique n'ont mis en évidence aucune augmentation des effets sur les muscles squelettiques lorsque le médicament était administré de façon concomitante avec des dérivés de l'acide fibrique (y compris le fénofibrate et le gemfibrozil), de l'acide nicotinique, des antifongiques de type azole ou des macrolides. Toutefois, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez des patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en même temps que ces médicaments.

L'administration de la APO-ROSUVASTATIN doit être interrompue temporairement ou définitivement chez n'importe quel patient atteint d'une affection aiguë grave évoquant une myopathie ou prédisposant à la rhabdomyolyse (p. ex. une septicémie, une hypotension, une intervention chirurgicale majeure, un traumatisme, des troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques graves ou des convulsions non maîtrisées).

## **Fonction rénale**

### **Insuffisance rénale**

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les concentrations plasmatiques de rosuvastatine étaient 3 fois plus élevées par rapport à celle de volontaires en bonne santé. Par conséquent, la APO-ROSUVASTATIN à 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale).

Chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, une maladie rénale légère à modérée a eu une faible influence sur les concentrations plasmatiques de la rosuvastatine.

Au cours du programme de développement clinique de la rosuvastatine, des cas de protéinurie détectée par bandelette réactive et d'hématurie microscopique ont été observés chez des patients traités par la rosuvastatine, principalement chez les patients ayant reçu des doses supérieures à la fourchette posologique recommandée (c.-à-d. 80 mg). Des résultats anormaux aux examens des urines (protéinurie détectée par bandelette réactive) ont été observés chez des patients prenant de la rosuvastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ces anomalies étaient plus fréquentes chez les patients prenant 40 mg de rosuvastatine comparativement à ceux ayant reçu des doses plus faibles de rosuvastatine ou des statines utilisées comme comparateurs. Chez moins de 1 % des patients ayant reçu 10 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 détectée par bandelette réactive (allant de l'absence ou la présence de traces de protéines à un résultat ++)

un moment donné au cours de l'administration de la rosuvastatine. Les protéines détectées étaient surtout d'origine tubulaire. Dans la plupart des cas, la protéinurie était passagère et diminuait ou disparaissait spontanément au cours du traitement. Elle ne s'est pas révélée être un facteur prédictif de maladie rénale aiguë ou progressive.

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

### **Sensibilité/résistance**

#### **Hypersensibilité**

On a signalé de rares cas de syndrome apparent d'hypersensibilité à la suite de l'utilisation d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ce syndrome comprend une ou plusieurs des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome rappelant le lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélique, vascularite, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, tests de présence d'anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, éosinophilie, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, malaise, dyspnée, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe, y compris le syndrome de Stevens-Johnson. En cas d'hypersensibilité soupçonnée, le traitement doit être interrompu (voir CONTRE-INDICATIONS).

#### **Populations particulières**

##### **Femmes enceintes :**

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

##### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si la rosuvastatine est excrétée dans le lait humain. Compte tenu du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, les femmes prenant APO-ROSUVASTATIN ne doivent pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

**APO-ROSUVASTATIN ne doit pas être administré à des enfants et à des adolescents de moins de 18 ans.**

##### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

On n'a constaté aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients jeunes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration chez les personnes âgées). Toutefois, les personnes âgées seraient plus susceptibles d'être atteintes de myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets

musculaires, Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse).

### **Race :**

Les résultats d'études pharmacocinétiques, dont une vaste étude menée en Amérique du Nord, ont révélé une exposition médiane à la rosuvastatine 2 fois plus élevée des sujets asiatiques (d'origine philippine, chinoise, japonaise, coréenne, vietnamienne ou indo-asiatique) comparativement au groupe témoin composé de patients de race blanche. Il faut tenir compte de cette augmentation au moment de décider des posologies chez les patients asiatiques; la dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Race).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

La rosuvastatine calcique est généralement bien tolérée. Les événements indésirables observés avec la rosuvastatine calcique sont généralement légers et passagers.

L'expérience acquise lors des essais cliniques sur la rosuvastatine est vaste avec la participation de 9 800 patients traités par la rosuvastatine calcique dans des essais contrôlés par placebo et de 9 855 patients traités par la rosuvastatine calcique dans des essais cliniques contrôlés par traitement actif. Dans l'ensemble, 2,6 % des patients traités par la rosuvastatine calcique et 1,8 % de ceux ayant pris le placebo ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables les plus souvent signalés, à une fréquence  $\geq 1$  % et à un taux supérieur à celui attribué au placebo, étaient l'arthralgie, la douleur dans le haut de l'abdomen et l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT). Les événements indésirables observés ou signalés dans le cadre des essais à court et à long terme sont présentés ci-après.

### **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.*

## **Adultes**

### **Essais contrôlés à court terme**

Les essais contrôlés à court terme ont été menés auprès de 1 290 patients ayant participé à des essais contrôlés par placebo d'une durée de 6 à 16 semaines (dont 768 ont été traités par la

rosuvastatine) et 11 641 patients ayant participé à des essais cliniques contrôlés par placebo et par traitement actif d'une durée de 6 à 52 semaines (dont 5 319 ont été traités par la rosuvastatine). Dans tous les essais cliniques contrôlés, 3,2 % des patients ont abandonné le traitement par la rosuvastatine calcique en raison d'événements indésirables. Ce taux est comparable à celui qui a été signalé dans les études contrôlées par placebo. Les événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patients participant à des études cliniques contrôlées par placebo sur la rosuvastatine figurent au tableau 1.

**Tableau 1 Pourcentage des sujets ayant présenté des événements indésirables associés à une fréquence  $\geq 1$  %, quel que soit le groupe de traitement : études contrôlées par placebo (données regroupées)**

Système-organe/ Événement indésirable	Placebo (%) (N = 367)	Total des patients prenant de la Rosuvastatine (%) (N = 768)
<b>Tout le corps</b>		
Douleur abdominale	2,2	1,7
Asthénie	0,5	1,3
Céphalées	2,2	1,4
<b>Appareil digestif</b>		
Constipation	1,4	1,0
Diarrhée	1,6	1,3
Dyspepsie	1,9	0,7
Flatulence	2,7	1,8
Nausée	1,6	2,2
<b>Système musculosquelettique</b>		
Myalgies	0,5	1,6
<b>Système nerveux</b>		
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*), menée auprès de 17 802 participants traités par la rosuvastatine calcique à raison de 20 mg une fois par jour (n = 8 901) ou ayant pris un placebo (n = 8 901), la rosuvastatine calcique à 20 mg a été généralement bien tolérée. Les sujets ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans.

Dans cette étude, 5,6 % des sujets traités par la rosuvastatine calcique et 5,5 % de ceux ayant pris un placebo ont abandonné le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements 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 qui a été signalé chez  $\geq 1$  % des patients, à un taux supérieur ou égal à celui attribué au placebo, était la myalgie (2,4 % chez les patients traités par la rosuvastatine calcique, 2,0 % chez ceux ayant pris un placebo).

Les événements indésirables se manifestant en cours de traitement, toutes causes confondues, à une fréquence de  $\geq 1\%$  et à un taux supérieur à celui attribué au placebo chez les patients participant à l'étude JUPITER, sont présentés au tableau 2.

**Tableau 2. Pourcentage de sujets ayant présenté des événements indésirables se manifestant en cours de traitement, toutes causes confondues, à une fréquence  $\geq 1\%$  et supérieure à celle attribuée au placebo : étude JUPITER**

<b>Système-organe/ Effet indésirable</b>	<b>Placebo (%) (N = 8 901)</b>	<b>Total des patients prenant de la rosuvastatine à 20 mg (%) (N = 8 901)</b>
<b>Sang</b>		
Anémie	2,1	2,2
<b>Cœur</b>		
Palpitations	0,9	1,0
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	4,6	4,7
Constipation	3,0	3,3
Nausées	2,3	2,4
<b>Troubles généraux</b>		
Œdème périphérique	3,0	3,7
Fatigue	3,5	3,7
<b>Appareil hépatobiliaire</b>		
Cholélithiase	0,9	1,0
<b>Infections</b>		
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
<b>Blessures</b>		
Contusion	1,4	1,7
<b>Épreuves de laboratoire</b>		
Augmentation du taux d'ALT	1,0	1,4
Augmentation de la glycémie	0,7	1,0
<b>Métabolisme</b>		
Diabète	2,5	3,0
<b>Système musculosquelettique</b>		
Douleur au dos	6,9	7,6

<b>Système-organe/ Effet indésirable</b>	<b>Placebo (%) (N = 8 901)</b>	<b>Total des patients prenant de la rosuvastatine à 20 mg (%) (N = 8 901)</b>
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
<b>Néoplasmes</b>		
Carcinome basocellulaire	0,9	1,0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	2,3	2,5
<b>Système rénal</b>		
Hématurie	2,0	2,4
Protéinurie	1,3	1,4
<b>Appareil respiratoire</b>		
Épistaxis	0,8	1,0

**Effets indésirables du médicament moins fréquemment observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

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

Peu fréquents ( $\geq 0,1$  % et  $< 1$  %) : Prurit, éruption cutanée et urticaire, arthralgie, faiblesse musculaire, arthrite, constipation, nausées, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique, augmentation du taux d'ALT, augmentation du taux de créatine phosphokinase, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, augmentation du taux de créatinine, paresthésie, tremblements, douleur généralisée, protéinurie, sinusite, insomnie, fonction hépatique anormale, vertiges, diabète.

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

Les événements indésirables suivants, toutes causes confondues, ont également été signalés lors d'essais cliniques contrôlés :

Blessure accidentelle, douleur dorsale et thoracique, syndrome grippal, infection, infection des

voies urinaires, diarrhée, flatulence, gastro-entérite, hypertonie, bronchite, intensification de la toux, rhinite et pharyngite.

Dans des essais cliniques contrôlés à long terme, aucun effet nuisible de la rosuvastatine calcique sur le cristallin n'a été observé.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

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 de la rosuvastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale/biliaire/hépatique).

Des résultats anormaux à l'examen des urines (protéinurie détectée par bandelette réactive) ont été observés chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine calcique ou d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les protéines détectées étaient principalement d'origine tubulaire. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminuait ou disparaissait spontanément au cours du traitement. Elle ne s'est pas révélée être un facteur prédictif de maladie rénale aiguë ou progressive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Dans l'essai JUPITER, l'apparition de cas de diabète, un paramètre d'évaluation secondaire prédéfini, 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 sujets traités par la rosuvastatine calcique, dont la plupart affichaient déjà un risque élevé d'être atteints de diabète. Une augmentation de 0,1 % du taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> 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.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Puisque les effets qui surviennent après la commercialisation du produit sont déclarés 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. En plus des événements mentionnés plus haut, les événements indésirables suivants, toutes causes confondues, ont été signalés lors de la phase de pharmacovigilance.

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

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de déclaration de cas de rhabdomyolyse lors de la pharmacovigilance est plus élevé à la dose commercialisée la plus forte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).

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

calcique.

Troubles hépatobiliaires : Très rares : ictère, hépatite

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

Troubles endocriniens : Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été signalés avec la rosuvastatine calcique.

Autres : Rare : pancréatite; Très rare : gynécomastie

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation de certaines statines :

Troubles du sommeil, incluant l'insomnie et les cauchemars.

Troubles de l'humeur, incluant la dépression.

Insuffisance hépatique mortelle et non mortelle.

Des cas de dysfonction érectile ont été signalés en cas d'association avec des statines.

Pneumopathie interstitielle : De très rares cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés, en particulier pendant un traitement à long terme. Si on soupçonne l'apparition d'une pneumopathie interstitielle, le traitement par les statines doit être interrompu.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de rares cas d'insuffisance cognitive associés à la prise de statines (p. ex. des pertes de mémoire, des oublis, une amnésie, des troubles de la mémoire, une confusion). Ces problèmes cognitifs ont été signalés pour toutes les statines. Ces manifestations sont généralement non graves et réversibles après l'arrêt du traitement par les statines, avec des délais variables avant l'apparition des symptômes (de 1 jour à plusieurs années) et avant la disparition des symptômes (médiane de 3 semaines).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Les essais cliniques sur la rosuvastatine calcique n'ont mis en évidence aucune augmentation des effets sur les muscles squelettiques lorsque la rosuvastatine était administrée de façon concomitante avec d'autres médicaments. Toutefois, la rosuvastatine calcique et les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent provoquer une augmentation liée à la dose, des taux sériques des transaminases et de la CK. Une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec de la cyclosporine, des dérivés de l'acide fibrique (dont le gemfibrozil), de l'acide



nicotinique, des antifongiques de type azole et des antibiotiques macrolides.

### **Inhibiteurs du cytochrome P450**

Les données *in vivo* et *in vitro* indiquent qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre la rosuvastatine (en tant que substrat, inhibiteur ou inducteur) et le cytochrome P450. Par conséquent, le risque d'interactions est faible quand la rosuvastatine et des agents métabolisés par le cytochrome P450 sont administrés de façon concomitante. La clairance de la rosuvastatine ne dépend pas du métabolisme faisant intervenir le CYP3A4. Cette observation a été confirmée dans des études portant sur des inhibiteurs connus du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A (kétoconazole, 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 APO-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 captage hépatique OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de la APO-ROSUVASTATIN et de ces médicaments qui sont des inhibiteurs de ces protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques chez des populations particulières 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. De plus, aucun cas de myopathie ou d'élévations marquées de la CK (>10 x LSN) n'a été observé dans une étude menée chez 128 patients ayant reçu de la rosuvastatine calcique à raison de 10 mg, 20 mg et 40 mg avec de l'acide nicotinique à libération prolongée, ni dans une deuxième étude menée chez 103 patients ayant reçu de la rosuvastatine calcique à raison de 5 et 10 mg avec du fénofibrate. D'après les données ci-dessus, aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a été observée. On ne dispose pas de données portant sur d'autres fibrates.

Selon les données de pharmacovigilance, le gemfibrozil, le fénofibrate, les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) administrée à des doses permettant de réduire les lipides peuvent augmenter le risque de myopathie lorsque ces agents sont administrés de façon concomitante avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent provoquer une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse. Par conséquent, les traitements d'association doivent être envisagés avec prudence.

### **Traitements concomitants sans interaction cliniquement significative**

**Chélateurs des acides biliaires :** La APO-ROSUVASTATIN peut être administrée en association avec un chélateur des acides biliaires (p. ex. la cholestyramine).

**Ézétimibe :** L'administration concomitante d'ézétimibe et de rosuvastatine calcique a entraîné une hausse de 19 % de l'ASC de la rosuvastatine. Cette légère hausse n'est pas jugée cliniquement significative.

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

**Érythromycine :** L'administration concomitante d'érythromycine et de rosuvastatine calcique a entraîné de faibles réductions des concentrations plasmatiques. Ces réductions n'étaient pas jugées cliniquement significatives.

**Fluconazole :** L'administration concomitante de fluconazole et de rosuvastatine calcique a entraîné une augmentation de 14 % de l'ASC de la rosuvastatine. Cette légère hausse n'était pas jugée cliniquement significative.

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

**Digoxine :** L'administration concomitante de digoxine et de rosuvastatine calcique n'a entraîné aucune 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 qu'aucune étude portant spécifiquement sur les interactions n'ait été réalisée, la rosuvastatine calcique a été étudiée chez plus de 5 300 patients dans des essais cliniques. De nombreux patients ont reçu divers médicaments notamment des antihypertenseurs (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et diurétiques), des antidiabétiques (biguanides, sulfonylurées, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et thiazolidinédiones) et une hormonothérapie substitutive, sans aucun signe d'interaction cliniquement significative.

### **Interactions médicament-médicament**

La liste de médicaments du tableau 3 est basée soit sur des rapports de cas ou des études cliniques 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-médicaments établies ou possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Immuno-suppresseurs (y compris la cyclosporine)	La rosuvastatine calcique à 10 mg ou 20 mg a été administrée à des patients ayant subi une greffe cardiaque (au moins 6 mois après la greffe) dont les traitements concomitants comprenaient la cyclosporine, la prednisone et l'azathioprine. Les résultats ont montré que la pharmacocinétique de la cyclosporine n'a pas été modifiée par la rosuvastatine. Toutefois, la cyclosporine a 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 chez des personnes en bonne santé.	L'administration concomitante de APO-ROSUVASTATIN et de cyclosporine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Darolutamide	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 5 mg (dose unique) avec le darolutamide à 600 mg (2 f.p.j., 5 jours) a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 5,2 fois et une hausse de la $C_{\max}$ de la rosuvastatine d'environ 5 fois.	En administration concomitante, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 5 mg une fois par jour.
Régorafénib	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 5 mg (dose unique) avec le régorafénib à 160 mg (1 f.p.j., 14 jours) a entraîné une hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 3,8 fois et une hausse de la $C_{\max}$ de la rosuvastatine d'environ 4,6 fois.	En administration concomitante, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

<p>Inhibiteurs de la protéase</p>	<p>L'administration concomitante de rosuvastatine et de divers inhibiteurs de la protéase, y compris plusieurs en association avec le ritonavir, à des volontaires sains a entraîné les changements suivants des taux plasmatiques de rosuvastatine :</p> <p>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<sub>(0-24)</sub> moyenne de la rosuvastatine d'environ 3,1 fois.</p> <p>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<sub>(0-24)</sub> moyenne de la rosuvastatine d'environ 2,1 fois.</p> <p>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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> et de l'ASC de deux agents antiviraux à action directe (2D) de 2,61 fois et de 1,32 fois.</p> <p>Siméprévir à 150 mg (1 f.p.j., 7 jours), rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique); hausse de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatine d'environ 3,2 fois et de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,8 fois.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 à 10 mg (dose unique); hausse de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 2,26 fois.</p> <p>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.</p>	<p>En administration concomitante avec l'atazanavir/le ritonavir, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.</p> <p>En administration concomitante avec le lopinavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le tipranavir/ritonavir, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.</p> <p>En administration concomitante, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour en association avec un traitement 3D et 20 mg par jour en association avec un traitement 2D.</p> <p>En administration concomitante, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.</p> <p>L'utilisation concomitante de APO-ROSUVASTATIN et de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir est contre-indiquée (voir CONTREINDICATIONS).</p> <p>En administration concomitante, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.</p> <p>En administration concomitante avec le grazoprévir/elbasvir, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour et 20 mg par jour avec le grazoprévir seul.</p>
-----------------------------------	---	---

		En administration concomitante, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg par jour.
Clopidogrel	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 20 mg (dose unique) et de clopidogrel à 300 mg (dose d'attaque), suivie de 75 mg après 24 heures, a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine d'environ 2 fois.	En administration concomitante avec le clopidogrel, la dose de APO-ROSUVASTATIN 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 APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Gemfibrozil	L'administration concomitante d'une dose unique de rosuvastatine (10 mg) à des volontaires en bonne santé qui prenaient déjà du gemfibrozil (600 mg 2 f.p.j.) a entraîné une augmentation de la C <sub>max</sub> et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine de 2,2 et de 1,9 fois, respectivement.	En raison d'un risque accru observé de myopathie/rhabdomyolyse, un traitement associant la APO-ROSUVASTATIN et le gemfibrozil doit être évité. S'ils sont utilisés ensemble, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour.
Eltrombopag	L'administration concomitante de rosuvastatine calcique à 10 mg (dose unique) et d'eltrombopag à 75 mg (1 f.p.j., 5 jours) à des volontaires en bonne santé 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 APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Dronédarone	L'administration concomitante de 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 APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Itraconazole	L'administration concomitante de rosuvastatine à 10 mg (dose unique) et d'itraconazole à 200 mg (1 f.p.j., 5 jours) à des volontaires en bonne santé a entraîné une hausse de l'ASC moyenne de la rosuvastatine de 1,4 fois.	En administration concomitante avec l'itraconazole, la dose de APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

Anticoagulants coumariniques	Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'administration concomitante de APO-ROSUVASTATIN et d'un coumarinique (p. ex. la warfarine) peut entraîner une augmentation du rapport normalisé international (RNI) par rapport à l'emploi d'un coumarinique seul. Chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante de rosuvastatine à 40 mg (10 jours) et de warfarine à 25 mg (dose unique) a entraîné un RNI <sub>max</sub> 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 significatives du RNI (> 4; au départ : 2-3). On ignore le mécanisme de cet effet, mais il s'agit probablement d'une interaction pharmacodynamique plutôt que pharmacocinétique avec la warfarine car aucune différence pharmacocinétique pertinente n'a été observée pour l'un ou l'autre des médicaments.	Chez les patients prenant de la coumarine, on recommande de surveiller le RNI lors de l'instauration et de l'interruption du traitement par la rosuvastatine ou après un ajustement posologique. 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.
Anti-acides	L'administration 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 étudiée. Toutefois, l'effet a été atténué lorsque l'antiacide a été administré 2 heures après la rosuvastatine calcique. Cette interaction ne devrait pas être cliniquement pertinente en cas de prise occasionnelle d'antiacides. En cas de prise fréquente d'antiacides, on doit conseiller au patient de prendre la APO-ROSUVASTATIN au moment de la journée où il risque le moins d'avoir besoin de l'antiacide.
Acide fusidique	Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'a été menée. Comme pour les autres statines, les effets liés aux muscles, dont la rhabdomyolyse, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance lorsque la rosuvastatine et l'acide fusidique ont été administrés de façon concomitante.	L'administration concomitante de APO-ROSUVASTATIN et d'acide fusidique doit être évitée. L'interruption temporaire du traitement par la APO-ROSUVASTATIN peut s'avérer opportune si la prise d'acide fusidique est nécessaire.

Contraceptifs oraux	Lorsque la rosuvastatine calcique a été administrée de façon concomitante 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]), aucune baisse de l'efficacité des contraceptifs n'a été observée. Par ailleurs, une augmentation des concentrations plasmatiques (ASC) d'éthinyloestradiol (26 %) et de norgestrel (34 %) est survenue.	Il faut tenir compte de ces augmentations des taux plasmatiques lors du choix des doses de contraceptifs oraux.
---------------------	--	---

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

Si la hausse attendue de l'exposition (ASC) à la rosuvastatine est d'environ 2 fois ou plus, la dose initiale d'APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 5 mg une fois par jour. La dose maximale quotidienne d'APO-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 d'APO-ROSUVASTATIN prise sans interaction médicamenteuse (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament [Tableau 3]).

### **Interactions médicament-aliment**

APO-ROSUVASTATIN peut être pris avec ou sans nourriture (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Interactions médicament-plante médicinale**

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

**Silymarine (du chardon Marie)** : L'administration concomitante de silymarine (140 mg 3 f.p.j., 5 jours) et de rosuvastatine calcique (10 mg, une dose unique) n'a entraîné aucun changement des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

Avant d'instaurer un traitement par APO-ROSUVASTATIN, il faut exclure les causes secondaires des élévations des taux plasmatiques de lipides. Un bilan lipidique doit aussi être effectué.

APO-ROSUVASTATIN peut se prendre le matin ou le soir, avec ou sans nourriture.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Adultes**

#### **Hypercholestérolémie**

La fourchette posologique d'APO-ROSUVASTATIN est de 5 mg à 40 mg par voie orale, une fois par jour. La dose initiale recommandée d'APO-ROSUVASTATIN chez la plupart des patients est de 10 mg par voie orale, une fois par jour. La dose de 10 mg suffit pour obtenir une bonne maîtrise chez la plupart des patients. Au besoin, la posologie peut être ajustée à intervalles de 2 à 4 semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte au bout de 2 à 4 semaines et se maintient lors d'un traitement prolongé.

On peut envisager de commencer le traitement par APO-ROSUVASTATIN à raison de 5 mg 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 APO-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 le patient prenait une forte dose de l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase précédent. Le passage à une dose de 20 mg peut être envisagé pour les patients présentant une hypercholestérolémie grave.

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 facteur 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.

Il convient d'adapter la posologie d'APO-ROSUVASTATIN en fonction des 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.



## **Considérations posologiques chez des populations particulières**

### **Patients atteints d'insuffisance hépatique :**

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la fourchette posologique habituelle s'applique. Une augmentation de l'exposition générale à la rosuvastatine a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Chez ces patients, la dose d'APO-ROSUVASTATIN ne doit donc pas dépasser 20 mg une fois par jour (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique).

### **Patients atteints d'insuffisance rénale :**

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, la fourchette posologique habituelle s'applique. Une augmentation de l'exposition générale à la rosuvastatine a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dose initiale d'APO-ROSUVASTATIN doit être de 5 mg et ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale).

### **Race :**

La dose initiale d'APO-ROSUVASTATIN, chez les patients asiatiques, est de 5 mg une fois par jour. Au moment de décider du traitement, il faut tenir compte de la possibilité d'augmentations de l'exposition générale. La dose maximale d'APO-ROSUVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Race).

**APO-ROSUVASTATIN ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans.**

### **Personnes âgées :**

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

### **Polymorphismes génétiques :**

Il a été démontré que les génotypes SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC et ABCG2 (BCRP) c.421AA sont associés à une 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 20 mg d'APO-ROSUVASTATIN est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

### **Traitement concomitant :**

La rosuvastatine tient lieu de substrat pour certaines protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (incluant la rhabdomyolyse) est accru lorsque APO-ROSUVASTATIN est administré en de façon concomitante 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 la APO-ROSUVASTATIN. Dans les cas où il est impossible d'éviter l'administration concomitante de ces médicaments avec APO-ROSUVASTATIN, il faut soupeser soigneusement les bienfaits et les risques associés au traitement concomitant et aux ajustements posologiques d'APO-ROSUVASTATIN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage. En cas de surdosage, le patient doit être traité de façon symptomatique et des mesures de soutien doivent être instaurées au besoin. L'hémodialyse n'améliore pas l'élimination de la rosuvastatine de façon appréciable.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

APO-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) est un hypolipidémiant synthétique énantiomériquement pur. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif, puissant et compétitif de l'HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A) réductase. Cette enzyme catalyse la conversion 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 de 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 également démontré que le ratio CT/C-HDL est le meilleur facteur de prédiction de coronaropathie. Par contre, un taux élevé de C-HDL est associé à une baisse du risque cardiovasculaire. Il a été démontré que les traitements médicamenteux qui abaissent les taux de C-LDL ou de TG en augmentant simultanément le taux de C-HDL donnent lieu à des réductions des taux de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

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

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

APO-ROSUVASTATIN est administré par voie orale, après quoi, la rosuvastatine, qui est 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 % et on ne constate aucune accumulation après des doses répétées. L' APO-ROSUVASTATIN peut être administrée avec ou sans nourriture. La prise du médicament le matin ou le soir n'a pas modifié le taux d'absorption de la rosuvastatine, ni sa capacité à réduire le C-LDL.

### **Distribution :**

La rosuvastatine subit une extraction hépatique de premier passage, le foie étant le site principal de synthèse du cholestérol et d'élimination du C-LDL. À l'état d'équilibre, le volume moyen de distribution de la rosuvastatine est d'environ 134 litres. La rosuvastatine se lie 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 CYP2C9. Dans des études *in vitro*, on a démontré que ce composé comptait pour la moitié environ de l'activité inhibitrice de la rosuvastatine sur l'HMG-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 orale, la rosuvastatine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces (90 %) et le reste dans l'urine. La portion retrouvée dans les fèces se compose du médicament absorbé, des métabolites dans la bile et du médicament non absorbé. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) de la rosuvastatine est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec la dose.

**Populations particulières et états pathologiques :**

**Apo-Rosuvastatin ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans.**

**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 ou afro-caribéens.

Cependant, des études pharmacocinétiques sur la rosuvastatine, dont l'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 noire (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Race).

**Polymorphismes génétiques :**

L'élimination des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, fait intervenir 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 croisée, randomisée, multicentrique, à double insu, 32 patients (dont 27 présentaient le génotype  $\epsilon 2/\epsilon 2$  et 4 la mutation de apo E [Arg145Cys]) atteints de dysbétalipoprotéïnémie (type III selon la classification de Fredrickson) ont reçu de la rosuvastatine calcique à raison de 10 ou 20 mg par jour durant 6 semaines. La rosuvastatine calcique, administrée à raison de 10 ou 20 mg a réduit le C-non HDL (paramètre primaire d'efficacité) de 48 % (IC à 95 % : 45,6; 56,7) et de 56 % (IC à 95 % : 48,5; 61,4), respectivement. De plus, la rosuvastatine calcique, administrée à raison de 10 ou 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 %), de l'apo E (de 43 % et de 43 %) en plus d'augmenter le C-HDL (de 10 % et de 11 %). L'effet de la rosuvastatine calcique sur la morbidité et la mortalité dans cette population de patients n'a pas été étudié.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques et conditionnement**

APO-ROSUVASTATIN en comprimés à 5 mg : chaque comprimé est jaune, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « ROS » sur « 5 » de l'autre et contient 5 mg de rosuvastatine sous forme de rosuvastatine calcique; offert en flacons de 90, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10).

APO-ROSUVASTATIN en comprimés à 10 mg : chaque comprimé est rose, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « ROS » sur « 10 » de l'autre et contient 10 mg de rosuvastatine sous forme de rosuvastatine calcique; offert en flacons de 90, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10).

APO-ROSUVASTATIN en comprimés à 20 mg : chaque comprimé est rose, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « ROS » sur « 20 » de l'autre et contient 20 mg de rosuvastatine sous forme de rosuvastatine calcique; offert en flacons de 90, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10).

APO-ROSUVASTATIN en comprimés à 40 mg : chaque comprimé est rose, ovale, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « ROS40 » de l'autre et contient 40 mg de rosuvastatine sous forme de rosuvastatine calcique; offert en flacons de 90, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10).

### **Composition**

En plus de l'ingrédient actif, la rosuvastatine calcique, chaque comprimé contient les ingrédients médicinaux suivants : Cellulose microcristalline NF, crospovidone NF, dioxyde de silice colloïdal NF, dioxyde de titane USP, hydroxypropylcellulose NF, hydroxypropylméthylcellulose USP, lactose monohydrate NF, oxyde de fer jaune NF (comprimés à 5 mg, seulement), oxyde de fer rouge NF (comprimés à 10 mg, 20 mg et 40 mg, seulement), polyéthylèneglycol NF, stéarate de magnésium NF.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

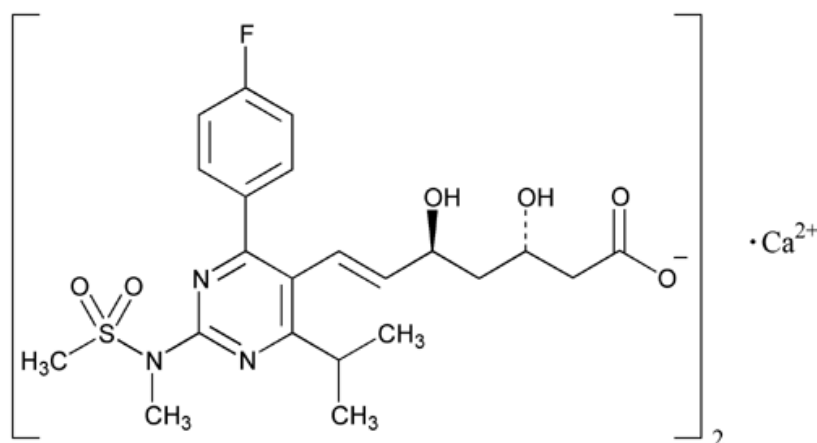
**Substance médicamenteuse**

**Dénomination commune :** Rosuvastatine calcique

**Nom chimique :** Sel calcique de bis [acide (E)-7-[4-(4-fluorophényl)-6-isopropyl-2-[méthyl(méthylsulfonyl)amino]pyrimidine-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhepta-6-énoïque]

**Formule moléculaire et masse moléculaire :**  $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$  et 1 001,14 g / mol

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :**

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à double insu, croisée à deux phases et à dose unique, a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la rosuvastatine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé x 40 mg) de CRESTOR® (rosuvastatine calcique) et d'APO-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique) chez 20 volontaires en bonne santé. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 4**

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative de la rosuvastatine (dose unique de 40 mg : 1 x 40 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	APO-ROSUVASTATIN (Apotex Inc.) (Canada)	CRESTOR®† (AstraZeneca Canada Inc.) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	141,660 154,344 (42)	146,920 158,408 (39)	96,4	88,7-104,9
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	148,010 161,193 (42)	151,801 163,315 (39)	97,5	90,1-105,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15,733 17,940 (52)	16,690 18,328 (42)	94,3	83,5-106,4
T <sub>max</sub> § (h)	4,05 (25)	3,80 (30)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	19,48 (54)	17,01 (30)		
§ Moyennes arithmétiques seulement (% CV).				
† CRESTOR® est fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. et a été acheté au Canada.				

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à double insu, croisée à deux phases et à dose unique, a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la rosuvastatine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé x 20 mg) de CRESTOR® (rosuvastatine calcique) et d'APO-ROSUVASTATIN (rosuvastatine calcique). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 5**

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative de la rosuvastatine (dose unique de 20 mg : 1 x 20 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	APO- ROSUVASTATIN (Apotex Inc.) (Canada)	CRESTOR <sup>®†</sup> (AstraZeneca Canada Inc.) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	58,799 63,969 (41)	55,926 62,332 (49)	105,1	96,4-114,6
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	61,921 66,165 (40)	59,443 65,716 (48)	104,2	95,5-113,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5,726 6,394 (50)	5,655 6,580 (59)	101,3	89,5-114,6
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,69 (21)	4,75 (22)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	16,16 (28)	17,79 (33)		
§ Moyennes arithmétiques seulement (% CV).				
† CRESTOR <sup>®</sup> est fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. et a été acheté au Canada.				

## 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.

On a observé une amélioration significative du bilan lipidique lors de l'administration de rosuvastatine calcique chez des patients présentant diverses affections dyslipidémiques. La rosuvastatine calcique est hautement efficace pour réduire le CT et le C-LDL, les triglycérides et l'apolipoprotéine B et pour augmenter le C-HDL chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (en présence ou non d'hypertriglycéridémie), d'hypercholestérolémie non familiale, d'hyperlipidémie mixte et 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 A-I.

Le tableau suivant présente les 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 (voir tableau 3) et peut servir de guide pour le traitement des patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée :

**Tableau 6. Relation dose-réponse chez les patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée (pourcentage de changement moyen par rapport aux valeurs de départ)**

Dose de la 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 d'établissement de la posologie

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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie humaine

La rosuvastatine calcique réduit les taux élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL et de TG et augmente le taux de C-HDL chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, d'hypercholestérolémie non familiale et de dyslipidémie mixte. Chez ces patients, la rosuvastatine calcique réduit également les taux d'apolipoprotéine B, de C-non HDL, de C-VLDL, de TG-VLDL, les ratios C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, C-non HDL/C-HDL, apo B/apo A-I et augmente le taux d'apo A-I.

La réponse au traitement par la rosuvastatine calcique apparaît dans la première semaine. La réponse maximale est habituellement atteinte à 90 % après 2 semaines. En règle générale, la réponse maximale est atteinte en 4 semaines. Chez les sujets d'études cliniques, cette réponse s'est maintenue pendant un suivi atteignant jusqu'à 1 an.

### **Pharmacologie animale**

On a montré que la rosuvastatine inhibe l'HMG-CoA réductase dans des microsomes isolés à partir du foie de rat et d'humain. Comme les autres statines, on a observé une inhibition compétitive avec l'HMG-CoA, et non compétitive 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 était aussi révélée compétitive avec l'HMG-CoA, mais non compétitive avec le NADH. Parmi les métabolites de la rosuvastatine décelés chez l'humain et l'animal, seule la N-desméthyl-rosuvastatine a produit une inhibition notable de l'HMG-CoA réductase, de 2 à 7 fois inférieure à celle produite par la substance mère.

À l'aide de préparations primaires d'hépatocytes, on a constaté que la rosuvastatine inhibait la synthèse du cholestérol à partir de l'acétate, la  $CI_{50}$  de la rosuvastatine étant environ 7 fois plus faible que celle de l'agent de comparaison le plus proche, l'atorvastatine, et 40 fois plus faible que celle de la pravastatine. La rosuvastatine n'inhibait pas la synthèse du cholestérol à partir du mévalonate (produit de l'HMG-CoA réductase), ce qui indique qu'elle n'a aucun 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 comparaison avec diverses cellules non hépatiques, y compris les myoblastes humains. Des études portant sur le taux de captage initial de la rosuvastatine par des hépatocytes de rat ont révélé une forte affinité de captage, dont la  $K_m$  était de 9 mM. De plus, la rosuvastatine est peu métabolisée par les enzymes du cytochrome P450, par rapport aux autres statines. La puissance comparativement élevée de l'effet de la rosuvastatine sur les hépatocytes pourrait résulter de la combinaison d'une forte affinité pour le site actif de l'enzyme, du transport actif et des faibles taux de métabolisme. Le haut degré de sélectivité de la rosuvastatine pour les cellules hépatiques cadre bien avec son coefficient de partage octanol-eau ainsi qu'avec les données indiquant un mécanisme de transport actif dans les hépatocytes.

On a observé que l'administration orale de rosuvastatine inhibait la synthèse hépatique du cholestérol chez le rat. 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 la concentration plasmatique maximale de la rosuvastatine. La durée d'action de la rosuvastatine, sur la synthèse hépatique du cholestérol, a semblé relativement longue par rapport à celle d'autres statines.

Chez le chien, les taux plasmatiques de mévalonate ont été rapidement réduits après l'administration de rosuvastatine par voie orale. La dose requise pour obtenir la moitié de la réduction maximale du mévalonate, mesurée 4 heures après la prise, 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 des taux de 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 de Buffon. La rosuvastatine a réduit les VLDL et les LDL proportionnellement à la dose chez deux souches de souris transgéniques hyperlipidémiques, et a réduit le taux de production de VLDL. Chez le lapin WHHL, génétiquement hyperlipidémique, la rosuvastatine a réduit le CT et le C-LDL, et a également réduit l'étendue et la gravité des lésions athéroscléreuses de l'aorte.

Les effets de la rosuvastatine observés *in vitro* et chez les modèles animaux concordent 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 1 000 mg/kg ou de 2 000 mg/kg par voie orale. Aucun effet lié au traitement n'est survenu à ces deux doses, si ce n'est une perte de poids à la dose de 2 000 mg/kg. La principale manifestation clinique observée chez les chiens des deux sexes recevant 1 000 mg/kg ou 2 000 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 globules blancs) ont été observés chez des chiens recevant une dose orale pouvant atteindre 2 000 mg/kg. La dose de 500 mg/kg par voie intraveineuse a été létale chez 1 rat sur 1. Cependant, deux 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)	Mortalité
Rat	Orale	1 000 et 2 000	0/1 à 1 000 mg/kg; 0/2 à 2 000 mg/kg
Rat	Intraveineuse	250 et 500	1/1 à 500 mg/kg; 0/2 à 250 mg/kg
Rat	Orale	1 000 et 2 000	0/12 à 1 000 mg/kg; 0/12 à 2 000 mg/kg
Chien	Orale	1 000 et 2 000	0/2 à 1 000 mg/kg; 0/2 à 2 000 mg/kg

## Toxicité subaiguë et chronique

Les lésions aux organes cibles d'importance occasionnées par des doses multiples de rosuvastatine lors d'études sur la toxicité chez le rat (de 14 jours à 6 mois), la souris (de 2 à 13 semaines), le macaque de Buffon (de 30 jours à 6 mois), le chien (de 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 sur l'animal**

Souris	Rat	Macaque de Buffon	Chien	Lapin
Foie : augmentation de poids et hypertrophie centrolobulaire	Foie : augmentation de poids, éosinophilie, nécrose périportale et hypertrophie intralobulaire des canaux biliaires, augmentation des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques	Testicule : amincissement de l'épithélium spermatogène avec vacuolisation	Foie : augmentation des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques	Muscle squelettique : foyers de dégénérescence et de nécrose dans le myocarde périvasculaire et dans d'autres tissus musculaires squelettiques
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 des cellules épithéliales corticales des tubules 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 unique non pertinente chez l'humain

\*\*\* N'est pas une conséquence du traitement prolongé

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

**Tableau 9 Rosuvastatine : changements indésirables importants au cours d'études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique**

<b>Limite pour la dose sans effet indésirable observable : 40 mg</b>				
<b>Espèce/Résultat</b>	<b>Dose sans effet (mg/kg/jr)</b>	<b>Dose toxique minimale (mg/kg/jour)</b>	<b>C<sub>max</sub> ajustée selon la liaison aux protéines (ng/mL)</b>	<b>ASC ajustée selon la liaison aux protéines (ng·h/mL)</b>
<b>Souris</b>				
Cancer du foie	60	200	19	4,9
<b>Rat</b>				
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
<b>Chien</b>				
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
<b>Singe</b>				
Dégénérescence des tubules testiculaires	10	30	2,3	4
Nécrose des	10	30	2,3	4

tubules rénaux				
<b>Lapin</b> Nécrose musculaire	1*	3*	0,2**	Non disponible

\* Étude de tératologie chez le lapin

\*\* Exposition déterminée à partir d'une étude toxicocinétique distincte

Le profil toxicologique de la rosuvastatine semble similaire 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 diminution de la synthèse du cholestérol.

### Carcinogénicité/mutagénicité

Dans une étude de carcinogénicité de 104 semaines, des rats ont reçu des doses de 2, 20, 60 ou 80 mg/kg/jour. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de polypes utérins a été notée uniquement chez les femelles prenant la dose de 80 mg/kg/jour. Cette dose a produit une ASC<sub>(0-24)</sub> environ 8 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique 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 été exposé à la rosuvastatine. La dose de 60 mg/kg/jour a produit une ASC<sub>(0-24)</sub> environ 5 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition 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 carcinogénicité de 107 semaines, des souris ont reçu des doses de 10, 60, 200 ou 400 mg/kg/jour. La dose de 400 mg/kg/jour était mal tolérée, ce qui a entraîné l'arrêt précoce de ce groupe posologique. 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 produit une ASC<sub>(0-24)</sub> environ 37 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. 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 produit une ASC<sub>(0-24)</sub> 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 effets hépatocellulaires est connue chez les rongeurs traités par des statines, sans que de tels effets n'aient été observés chez l'humain.

*In vitro*, la rosuvastatine n'a présenté aucun effet mutagène ni clastogène, avec ou sans activation métabolique, dans le test d'Ames sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, les lymphomes de souris L-5178y±, de même que dans le test des aberrations chromosomiques dans les cellules pulmonaires de hamster chinois. Un 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 sur la reproduction a été évaluée lors d'études sur la fertilité et sur le développement pré et post-natal, à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour. De légères réductions du gain de poids et de la consommation de nourriture des mères ont été observées à la dose de 50 mg/kg/jour. La rosuvastatine n'a produit aucun effet indésirable sur l'accouplement, la fertilité des deux sexes, l'implantation ou le maintien de la gestation, la morphologie ou la survie des rejets, 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 rejets 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 indésirable 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. En l'absence de données sur l'exposition plasmatique (ASC) des rates gravides, les comparaisons avec l'humain ont été effectuées d'après la dose reçue. La dose de 50 mg/kg/jour équivaut 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. On a 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 ne présentait aucun effet toxique sur la reproduction ou le développement.