



# Rosuvastatin Tablets

## Rosuchol



### COMPOSITION

Each film coated tablet contains:  
Rosuvastatin Calcium  
equivalent to Rosuvastatin 5 mg / 10 mg / 20 mg

### DESCRIPTION

**Rosuchol** (Rosuvastatin Calcium) is a synthetic lipid-lowering agent. It is an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase. This enzyme catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonate, an early and rate-limiting step in cholesterol biosynthesis. Rosuvastatin calcium is bis[(E)-7-[(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[[methyl(methylsulfonyl)amino] pyrimidin-5-yl]](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid]calcium salt. The empirical formula for rosuvastatin calcium is (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)<sub>2</sub>Ca.

### CLINICAL PHARMACOLOGY

#### Mechanism of Action

Rosuvastatin is a selective and competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A to mevalonate, a precursor of cholesterol. Studies have shown rosuvastatin to have a high uptake into, and selectivity for, action in the liver, the target organ for cholesterol lowering. Rosuvastatin produces its lipid-modifying effects in two ways. First, it increases the number of hepatic LDL receptors on the cell-surface to enhance uptake and catabolism of LDL. Second, it inhibits hepatic synthesis of VLDL, which reduces the total number of VLDL and LDL particles. Rosuvastatin reduces total cholesterol (total-C), LDL-C, ApoB, and non-HDL-C (total cholesterol minus HDL-C) in patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia (FH), nonfamilial forms of hypercholesterolemia, and mixed dyslipidemia. Rosuvastatin also reduces TG and produces increases in HDL-C. Rosuvastatin reduces total-C, LDL-C, VLDL-cholesterol (total cholesterol minus HDL-C), ApoB, non-HDL-C and TG, and increases HDL-C in patients with isolated hypertriglyceridemia.

#### Pharmacokinetics

**Absorption:** In clinical pharmacology studies in man, peak plasma concentrations of rosuvastatin were reached 3 to 5 hours following oral dosing. Both peak concentration (C<sub>max</sub>) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) increased in approximate proportion to rosuvastatin dose. The absolute bioavailability of rosuvastatin is approximately 20%. Administration of rosuvastatin with food decreased the rate of drug absorption by 20% as assessed by C<sub>max</sub>, but there was no effect on the extent of absorption as assessed by AUC. Plasma concentrations of rosuvastatin do not differ following evening or morning drug administration. Significant LDL-C reductions are seen when rosuvastatin is given with or without food, and regardless of the time of day of drug administration.

**Distribution:** Mean volume of distribution at steady state of rosuvastatin is approximately 134 liters. Rosuvastatin is 88% bound to plasma proteins, mostly albumin. This binding is reversible and independent of plasma concentrations.

**Metabolism:** Rosuvastatin is not extensively metabolized; approximately 10% of a radiolabeled dose is recovered as metabolite. The major metabolite is N-desmethyl rosuvastatin, which is formed principally by cytochrome P450 2C9, and *in vitro* studies have demonstrated that N-desmethyl rosuvastatin has approximately one-sixth to one-half the HMG-CoA reductase inhibitory activity of rosuvastatin. Overall, greater than 90% of active plasma HMG-CoA reductase inhibitory activity is accounted for by rosuvastatin.

**Excretion:** Following oral administration, rosuvastatin and its metabolites are primarily excreted in the feces (90%). The elimination half-life (t<sub>1/2</sub>) of rosuvastatin is approximately 19 hours.

#### Special Populations

**Renal Insufficiency:** Plasma concentrations of rosuvastatin increased to a clinically significant extent (about 3-fold) in patients with severe renal impairment (CL<sub>cr</sub> < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) compared with healthy subjects (CL<sub>cr</sub> > 80 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).

**Hemodialysis:** Steady-state plasma concentrations of rosuvastatin in patients on chronic hemodialysis were approximately 50% greater compared with healthy volunteer subjects with normal renal function.

**Hepatic Insufficiency:** In patients with chronic alcohol liver disease, plasma concentrations of rosuvastatin were modestly increased. In patients with Child-Pugh A disease, C<sub>max</sub> and AUC were increased by 60% and 5%, respectively, as compared with patients with normal liver function. In patients with Child-Pugh B disease, C<sub>max</sub> and AUC were increased 100% and 21%, respectively, compared with patients with normal liver function.

### INDICATIONS AND USAGE

**Rosuchol** is indicated:

- As an adjunct to diet to reduce elevated total-C, LDL-C, ApoB, non-HDL-C, and TG levels and to increase HDL-C in patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia (Fredrickson Type IIa and IIb).
- As an adjunct to diet for the treatment of patients with elevated serum TG levels (Fredrickson Type IV).
- To reduce LDL-C, total-C, and ApoB in patients with homozygous familial hypercholesterolemia as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g., LDL apheresis) or if such treatments are unavailable.

### CONTRAINDICATIONS

Rosuvastatin is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to any component of this product. It is contraindicated in patients with active liver disease or with unexplained persistent elevations of serum transaminases.

#### Pregnancy and Lactation

Pregnancy category X

HMG-CoA reductase inhibitors are contraindicated during pregnancy and in nursing mothers. Rosuvastatin should be administered to women of childbearing age only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential hazards. If the patient becomes pregnant while taking this drug, therapy should be discontinued immediately and the patient apprised of the potential hazard to the fetus.

### WARNINGS

#### Liver Enzymes

HMG-CoA reductase inhibitors, like some other lipid-lowering therapies, have been associated with biochemical abnormalities of liver function. It is recommended that liver function tests be performed before and at 12 weeks following both the initiation of therapy and any elevation of dose, and periodically (e.g., semiannually) thereafter. Liver enzyme changes generally occur in the first 3 months of treatment with rosuvastatin. Patients who develop increased transaminase levels should be monitored until the abnormalities have resolved. Should an increase in ALT or AST of >3 times ULN (upper limit of normal) persist, reduction of dose or withdrawal of rosuvastatin is recommended. Rosuvastatin should be used with caution in patients who consume substantial quantities of alcohol and/or have a history of liver disease.

#### Special Populations-Hepatic Insufficiency.

Patients with active liver disease or unexplained persistent transaminase elevations are contraindications to the use of rosuvastatin.

#### Myopathy/Rhabdomyolysis

Rare cases of rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to myoglobinuria have been reported with rosuvastatin and with other drugs in this class. Uncomplicated myalgia has been reported in rosuvastatin-treated patients. Factors that may predispose patients to myopathy with HMG-CoA reductase inhibitors include advanced age (≥65 years), hypothyroidism, and renal insufficiency. The incidence of myopathy increased at doses of rosuvastatin above the recommended dosage range.

Consequently:

- Rosuvastatin should be prescribed with caution in patients with predisposing factors for myopathy, such as, renal impairment, advanced age, and hypothyroidism.
- Patients should be advised to promptly report unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever. Rosuvastatin therapy should be discontinued if

markedly elevated CK levels occur or myopathy is diagnosed or suspected.

- The risk of myopathy during treatment with rosuvastatin may be increased with concurrent administration of other lipid-lowering therapies or cyclosporine. The benefit of further alterations in lipid levels by the combined use of rosuvastatin with fibrates or niacin should be carefully weighed against the potential risks of this combination. Combination therapy with rosuvastatin and gemfibrozil should generally be avoided.
- The risk of myopathy during treatment with rosuvastatin may be increased in circumstances which increase rosuvastatin drug levels.
- Rosuvastatin therapy should also be temporarily withheld in any patient with an acute, serious condition suggestive of myopathy or predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis (e.g., sepsis, hypotension, major surgery, trauma, severe metabolic, endocrine, and electrolyte disorders, or uncontrolled seizures).

### PRECAUTIONS

#### Laboratory Tests

In the rosuvastatin clinical trial program, dipstick-positive proteinuria and microscopic hematuria were observed among rosuvastatin treated patients, predominantly in patients dosed above the recommended dose range (i.e., 80 mg). A dose reduction should be considered for patients on rosuvastatin 40mg therapy with unexplained persistent proteinuria during routine urinalysis testing.

#### Drug Interactions

**Cytochrome P450 3A4:** *In vitro* and *in vivo* data indicate that rosuvastatin clearance is not dependent on metabolism by cytochrome P450 3A4 to a clinically significant extent. This has been confirmed in studies with known cytochrome P450 3A4 inhibitors (ketoconazole, erythromycin, itraconazole).

**Cyclosporine:** Coadministration of cyclosporine with rosuvastatin resulted in no significant changes in cyclosporine plasma concentrations. However, C<sub>max</sub> and AUC of rosuvastatin increased 11- and 7-fold, respectively, compared with historical data in healthy subjects. These increases are considered to be clinically significant.

**Warfarin:** Coadministration of rosuvastatin to patients on stable warfarin therapy resulted in clinically significant rises in INR (>4, baseline 2-3). In patients taking coumarin anticoagulants and rosuvastatin concomitantly, INR should be determined before starting rosuvastatin and frequently enough during early therapy to ensure that no significant alteration of INR occurs. Once a stable INR time has been documented, INR can be monitored at the intervals usually recommended for patients on coumarin anticoagulants. If the dose of rosuvastatin is changed, the same procedure should be repeated. Rosuvastatin therapy has not been associated with bleeding or with changes in INR in patients not taking anticoagulants.

**Gemfibrozil:** Coadministration of gemfibrozil (600 mg twice daily for 7 days) with rosuvastatin (80 mg) resulted in a 90% and 120% increase for AUC and C<sub>max</sub> of rosuvastatin, respectively. This increase is considered to be clinically significant.

**Antacid:** Coadministration of an antacid (aluminum and magnesium hydroxide combination) with rosuvastatin (40 mg) resulted in a decrease in plasma concentrations of rosuvastatin by 54%. However, when the antacid was given 2 hours after rosuvastatin, there were no clinically significant changes in plasma concentrations of rosuvastatin.

**Oral contraceptives:** Coadministration of oral contraceptives (ethinyl estradiol and norgestrel) with rosuvastatin resulted in an increase in plasma concentrations of ethinyl estradiol and norgestrel by 26% and 34%, respectively.

**Endocrine Function:** Although clinical studies have shown that rosuvastatin alone does not reduce basal plasma cortisol concentration or impair adrenal reserve, caution should be exercised if any HMG-CoA reductase inhibitor or other agent used to lower cholesterol levels is administered concomitantly with drugs that may decrease the levels or activity of endogenous steroid hormones such as ketoconazole, spiroinactone, and cimetidine.

#### Nursing Mothers

It is not known whether rosuvastatin is excreted in human milk. Since many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from rosuvastatin, a decision should be made whether to discontinue nursing or administration of rosuvastatin taking into account the importance of the drug to the lactating woman.

#### Pediatric Use

The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

#### Geriatric Use

In clinical studies with rosuvastatin, the overall frequency of adverse events and types of adverse events were similar in patients above and below 65 years of age. The efficacy of rosuvastatin in the geriatric population (≥65 years of age) was comparable to the efficacy observed in the non-elderly.

### ADVERSE REACTIONS

Rosuvastatin is generally well tolerated. Adverse reactions have usually been mild and transient. The most frequent adverse events thought to be related to rosuvastatin were myalgia, constipation, asthenia, abdominal pain, and nausea.

### OVERDOSAGE

There is no specific treatment in the event of overdose. In the event of overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required. Hemodialysis does not significantly enhance clearance of rosuvastatin.

### DOSAGE

The patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet before receiving **Rosuchol** and should continue on this diet during treatment. **Rosuchol** can be administered as a single dose at any time of day, with or without food.

#### Hypercholesterolemia (Heterozygous Familial and Nonfamilial) and Mixed Dyslipidemia (Fredrickson Type IIa and IIb)

The dose range for **Rosuchol** is 5 to 40 mg once daily. Therapy with **Rosuchol** should be individualized according to goal of therapy and response. The usual recommended starting dose of **Rosuchol** is 10 mg once daily. Initiation of therapy with 5 mg once daily may be considered for patients requiring less aggressive LDL-C reductions or who have predisposing factors for myopathy. For patients with marked hypercholesterolemia (LDL-C > 190 mg/dL) and aggressive lipid targets, a 20-mg starting dose may be considered. The 40-mg dose of **Rosuchol** should be reserved for those patients who have not achieved goal LDL-C at 20 mg. After initiation and/or upon titration of **Rosuchol**, lipid levels should be analyzed within 2 to 4 weeks and dosage adjusted accordingly.

#### Homozygous Familial Hypercholesterolemia

The recommended starting dose of **Rosuchol** is 20 mg once daily in patients with homozygous FH. The maximum recommended daily dose is 40 mg. **Rosuchol** should be used in these patients as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g., LDL apheresis) or if such treatments are unavailable. Response to therapy should be estimated from pre-apheresis LDL-C levels.

#### Dosage in Patients Taking Cyclosporine

In patients taking cyclosporine, therapy should be limited to **Rosuchol** 5 mg once daily.

#### Concomitant Lipid-Lowering Therapy

The effect of **Rosuchol** on LDL-C and total-C may be enhanced when used in combination with a bile acid binding resin. If **Rosuchol** is used in combination with gemfibrozil, the dose of **Rosuchol** should be limited to 10 mg once daily.

#### Dosage in Patients With Renal Insufficiency

No modification of dosage is necessary for patients with mild to moderate renal insufficiency. For patients with severe renal impairment (CL<sub>cr</sub> < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) not on hemodialysis, dosing of **Rosuchol** should be started at 5 mg once daily and not to exceed 10 mg once daily.

### PRESENTATION

Available in blister of 10 tablets. Also available in bulk packs of 100/250/500/1000 tablets.

### STORAGE

Store below 30°C.

**ajanta pharma limited**

Factory : B - 4/5/6, MIDC Area, Paithan 431 148.  
Regd./Corp. Off.: Ajanta House, Charkop,  
Kandivli (W), Mumbai 400 067.  
Made in India

**Size : 170 x 230 mm**



# Comprimés de Rosuvastatine Rosuchol

## COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient :  
Rosuvastatine calcaïque équivalent à 5 mg/10 mg/10 mg de Rosuvastatine

## DESCRIPTION

Rosuchol (rosuvastatine calcaïque) est un agent synthétique réducteur de lipides. C'est un inhibiteur de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA). Cet enzyme catalyse la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, une étape primaire et un frein de la biosynthèse du cholestérol. Le rosuvastatine calcaïque est bis [(E)-7-[4-(4-fluorophényl)-6-isopropyle-2(méthyle)(méthyle sulfonyle)amide]pyrimidine-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy hept-6-acide énoïque]sel de calcium. La formule empirique de la rosuvastatine calcaïque est (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S)<sub>2</sub>Ca.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, un enzyme frein qui convertit le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol. Des études ont démontré que la rosuvastatine a un impacte important et une sélectivité en termes d'action sur le foie, un des organes cibles pour la réduction du cholestérol. La rosuvastatine agit comme réducteur de lipides en 2 jours. Premièrement, elle accroît le nombre de récepteurs hépatiques LDL sur la surface des cellules pour augmenter les effets et le catabolisme du LDL. Ensuite, elle inhibe la synthèse hépatique de VLDL, ce qui réduit le nombre total des particules VLDL et LDL. La rosuvastatine réduit le total de cholestérol (total-C), LDL-C, ApoB et non-HDL-C (total du cholestérol moins HDL-C) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie homogène ou hétérogène familiale (FH), de forme non familiale d'hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte. La rosuvastatine réduit également le TG et augmente le HDL-C. La rosuvastatine réduit le total-C, LDL-C, VLDL de cholestérol (VLDL-C), ApoB, non-HDL-C et TG, et augmente le HDL-C chez les patients atteints d'hyperglycémie isolée.

### Pharmacocinétiques

**Absorption** : d'après des études de pharmacologie clinique chez l'homme, le pic de concentration plasmatique de la rosuvastatine a été atteint 3 à 5 heures après l'administration par voie orale. Le pic de concentration (C<sub>max</sub>) et la zone sous la courbe temporaire de concentration plasmatique (AUC) ont tous deux augmenté de manière proportionnelle après la dose de rosuvastatine. La biodisponibilité de la rosuvastatine est d'environ 20%. L'administration de la rosuvastatine pendant le repas diminue le taux d'absorption du médicament de 20% selon le C<sub>max</sub>, mais aucun effet sur l'extension de l'administration n'a été évalué par l'AUC. La concentration plasmatique de rosuvastatine ne change pas après la prise du médicament le matin et le soir. Des réductions significatives de LDL-C sont observées lorsque la rosuvastatine est prise avec ou sans nourriture, et selon la période de la journée lors de l'administration.

**Distribution** : le volume moyen de distribution en état stable de rosuvastatine est d'environ 134 litres. La rosuvastatine est liée à 88% aux protéines de plasma, principalement à l'albumine. Ce lien est réversible et indépendant de la concentration plasmatique.

**Métabolisme** : la rosuvastatine n'est pas extensivement métabolisée, approximativement 10% d'une dose radiomarquée devient métabolite. Le métabolite majeur est la rosuvastatine desméthyle N, qui est principalement formée par le cytochrome P450 2C9 et des tests in vitro ont démontré que la rosuvastatine desméthyle N possède approximativement 01/6 à 1/2 de l'HMG-CoA réductase d'activité inhibitrice de rosuvastatine. En gros, plus de 90% de plasma actif HMG-CoA réductase d'activité inhibitrice est pris en compte par la rosuvastatine.

**Excréction** : suite à l'administration par voie orale, la rosuvastatine et ses métabolites sont excrétés principalement par les matières fécales (90%). La demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) de la rosuvastatine est d'environ 19 heures.

### Cas particuliers

**Insuffisance rénale** : la concentration plasmatique de rosuvastatine a augmenté jusqu'à une extension cliniquement significative (environ une triple augmentation) chez les patients atteints d'un handicap urinaire sévère (CL<sub>cr</sub> <30 ml/1.73m<sup>2</sup>) contrairement aux patients en bonne santé (CL<sub>cr</sub> >80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).  
**Hémodialyse** : les concentrations plasmatiques d'état stable de rosuvastatine chez les patients sous hémodialyse chronique étaient d'environ 50% plus important que chez des sujets volontaires en bonne santé et avec des fonctions rénales normales.

**Insuffisance hépatique** : chez les patients atteints de maladie alcoolique chronique du foie, les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ont modestement augmenté. Chez les patients atteints de la maladie de Child-Pugh-A, le C<sub>max</sub> et l'AUC ont augmenté de 60% et 5% respectivement, contrairement aux patients aux fonctions hépatiques normales. Les patients atteints de la maladie de Child-Pugh B ont vu le C<sub>max</sub> et l'AUC augmenter de 100% et 21% respectivement, contrairement aux patients aux fonctions hépatiques normales.

## INDICATION ET UTILISATION

Rosuchol est indiqué dans les cas suivants :

- En complément à un régime pour réduire les niveaux élevés de total-C, LDL-C, ApoB, non-HDL-C et TG et à augmenter le HDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (hétérogène familiale et non familiale) et de dyslipidémie mixte (de type Fredrickson IIa et IIb).
- En complément à un régime pour le traitement des patients aux niveaux élevés de sérum TG (type Fredrickson IV).
- Pour réduire le LDL-C et le total-C et l'ApoB chez les patients atteints d'hypercholestérolémie homogène familiale en complément d'autres traitements réducteurs de lipides (par exemple +LDL aphasée) ou si tel traitement n'est pas disponible.

## CONTRE-INDICATIONS

La rosuvastatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'une hypersensibilité connue à un composant de ce produit. Elle est contre-indiquée chez les patients atteints d'une maladie du foie active et d'élévations persistantes inexpliquées du sérum transaminase.

### Grossesse et allaitement

#### Grossesse catégorie X

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont contre-indiqués pendant la grossesse et pendant l'allaitement. La rosuvastatine devrait être administrée aux femmes en âge de porter un enfant. Lorsque de telles patientes ne peuvent pas concevoir et ont été informées de ce danger potentiel. Si la patiente tombe enceinte pendant le traitement, il devrait être arrêté et la patiente prévenue des dangers potentiels pour le fœtus.

## MISE EN GARDE

### Enzymes du foie

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, tout comme d'autres traitements réducteurs de lipides, ont été associés aux anomalies biochimiques des fonctions hépatiques. Il est recommandé d'effectuer des tests des fonctions hépatiques 12 semaines avant et après les débuts du traitement et toute augmentation des doses, et périodiquement (ex. 2 fois par an) par la suite. Les changements de l'enzyme du foie apparaissent généralement durant les 3 premiers mois du traitement par rosuvastatine. Les patients qui développent des augmentations des niveaux de transaminase doivent être suivis jusqu'à ce que les anomalies soient corrigées. Si une augmentation en ALT ou AST de > 3 fois la limite supérieure normale persiste, la réduction des doses ou l'arrêt de la rosuvastatine sont recommandés. La rosuvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients qui consomment des quantités d'alcool importantes et/ou en déjà eu des problèmes de foie.

### Cas particuliers – Insuffisance hépatique

Il est déconseillé aux patients atteints de maladie du foie active ou d'une élévation persistante inexpliquée de transaminase d'utiliser la rosuvastatine.

### Myopathie/Rhabdomyolyse

De rares cas de rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobinurie ont été rapportés avec la rosuvastatine et avec d'autres médicaments de cette classe. Une myalgie non compliquée a été rapportée chez des patients sous rosuvastatine. Les facteurs qui peuvent prédisposer les patients à une myopathie avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase incluent l'âge avancé (>65 ans), l'hypothyroïdisme et l'insuffisance rénale. Les répercussions de la myopathie augmentent à des doses de rosuvastatine au dessus de la gamme de dosage recommandée.

Par conséquent :

- La rosuvastatine doit être prescrite avec précaution aux patients qui présentent ces facteurs de risques de myopathie tels que l'insuffisance rénale, l'âge avancé et l'hypothyroïdisme.

- Les patients doivent être prévenus d'immédiatement rapporter toute douleur inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, en particulier si accompagnée de fièvre et malaise. Le traitement à la rosuvastatine doit être arrêté, si les niveaux CK augmentent visiblement ou si une myopathie est diagnostiquée ou suspectée.
- Le risque de myopathie durant le traitement sous rosuvastatine peut augmenter, si un autre traitement réducteur de lipides ou cyclosporine sont administrés en même temps. Les avantages d'une altération plus importante des taux de lipides par la combinaison de rosuvastatine et des fibrates ou niacine doivent être soigneusement évalués en considérant les risques potentiels de cette combinaison. La combinaison d'un traitement sous rosuvastatine et gemfibrozil doit être évitée.
- Le risque de myopathie pendant le traitement sous rosuvastatine est plus grand, si le niveau de rosuvastatine est élevé.
- Le traitement sous rosuvastatine doit être suspendu chez les patients qui présentent des états graves, suggestifs de myopathie aiguë ou qui sont prédisposés au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (ex : sepsis, hypotension, chirurgie importante, traumatisme, métabolisme sévère, endocrine et désordre électrolytique ou crises incontrôlables).

## PRECAUTIONS

### Tests en laboratoire

Pendant le programme d'essai de la rosuvastatine, des tests de protéinurie et d'hématurie microscopique positifs ont été observés chez des patients sous rosuvastatine, particulièrement chez des patients à qui une dose plus élevée que la dose recommandée avait été administrée (à savoir 80 mg). Une réduction des doses doit être envisagée pour les patients sous traitement de 40 mg, si une protéinurie inexpliquée persiste lors d'analyses d'urine de routine.

### Interactions médicamenteuses

**Cytochrome P450 3A4** : des données in vitro et in vivo indiquent que la dissolution de la rosuvastatine ne dépend pas du métabolisme par cytochrome P450 3A4 à une extension clinique significative. Cela a été confirmé par des études sur des inhibiteurs cytochrome P450 3A4 connus (ketoconazole, érythromycine, itraconazole).

**Cyclosporine** : la co administration de cyclosporine avec de la rosuvastatine ne démontre aucun changement significatif des concentrations plasmatiques cyclosporine. Cependant, le C<sub>max</sub> et l'AUC de rosuvastatine ont augmentés de 11- et x7 fois respectivement par rapport aux données historiques de sujets en bonne santé. Ces augmentations sont considérées comme cliniquement significatives.

**Warfarine** : la co administration de rosuvastatine à un patient sous warfarine stable démontre une augmentation cliniquement significative en INR (>4, de base 2-3). Chez les patients qui prennent des anticoagulants coumariniques et de la rosuvastatine en concomitance, l'INR devrait être déterminé avant de commencer le traitement sous rosuvastatine et régulièrement vérifié au début du traitement pour s'assurer qu'aucune altération INR significative n'apparaisse. Une fois qu'un taux d'INR stable a été documenté, l'INR peut être suivi à intervalle habituellement recommandé pour les patients sous anticoagulants coumariniques. Si la dose de rosuvastatine est modifiée, la procédure doit être répétée. Le traitement sous rosuvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des changements d'INR chez des patients qui ne prennent pas d'anticoagulants.

**Gemfibrozil** : la co administration de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour pendant 7 jours) et de rosuvastatine (80 mg) provoque une augmentation de 90% et 120% d'AUC et de C<sub>max</sub> de rosuvastatine respectivement. Cette augmentation est considérée comme cliniquement significative.

**Antiacide** : la co administration d'un antiacide (mélange d'aluminium et hydroxyde de magnésium) et de rosuvastatine (40 mg) provoque une baisse des concentrations plasmatiques de rosuvastatine de 54%. Cependant, lorsque l'antiacide a été administré 2 heures après la rosuvastatine, aucun changement des concentrations plasmatiques de rosuvastatine cliniquement significatif n'a été constaté.

**Contraceptifs oraux** : la co administration d'un contraceptif oral (éthynil estradiol et norgestrel) et de rosuvastatine provoque une augmentation des concentrations plasmatiques d'éthynil estradiol et norgestrel de 26% et 34% respectivement.

**Fonction endocrine** : bien que des études cliniques ont démontrées que la rosuvastatine seule ne réduit pas les concentrations plasmatiques de cortisol basal ou d'inhibition surrénalienne, des précautions doivent être prises, si des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ou d'autres agents réducteurs du niveau de cholestérol sont administrés en concomitance avec des médicaments qui peuvent réduire les niveaux d'activité des hormones stéroïdes endogènes telles que : ketoconazole, spironolactone et cimétidine.

### Mères allaitantes

Il n'a pas été déterminé si la rosuvastatine est sécrétée dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel et à cause d'un risque potentiellement grave de réactions chez le nourrisson suite à l'ingestion de rosuvastatine, la décision d'arrêter ou de continuer le traitement sous rosuvastatine doit être prise en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère allaitante.

### Utilisation pédiatrique

La sécurité et l'efficacité sur des patients pédiatriques n'a pas été établie.

### Utilisation gériatrique

Selon des études cliniques sur la rosuvastatine, la fréquence globale des effets indésirables ou de types d'effets indésirables étaient similaires chez des patients au dessus et en dessous de 65 ans. L'efficacité de la rosuvastatine parmi la population gériatrique (>65 ans) est comparable à celle constatée chez des patients plus jeunes.

### EFFETS INDÉSIRABLES

La rosuvastatine est généralement bien tolérée. Les effets indésirables sont légers et passagers. Les effets indésirables les plus fréquents qui peuvent être liés à la rosuvastatine sont la myalgie, la constipation, l'asthénie, des douleurs abdominales et des nausées.

## SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, le patient doit être traité symptomatiquement et des mesures de soutien doivent être prises en conséquence. Une hémodialyse ne favorise pas de manière significative l'élimination de la rosuvastatine.

## POSOLOGIE

Le patient doit être soumis à un régime de base de réduction du cholestérol avant de commencer le traitement par Rosuchol et doit poursuivre ce régime pendant le traitement. Rosuchol peut être administré en une seule dose à n'importe quel moment de la journée pendant ou en dehors des repas. Hypercholestérolémie (Hétérozygote familiale et non familiale) et Dyslipidémie mixte (de type Fredrickson IIa et IIb)  
La dose basique de Rosuchol est de 5 à 40 mg une fois par jour. Le traitement par Rosuchol doit être personnalisé selon la réaction et le but du traitement. La dose habituelle recommandée lors du commencement du traitement est de 10 mg une fois par jour. L'initiation du traitement avec 5 mg par jour peut être considérée chez les patients qui nécessitent une réduction de LDL-C moins agressive et pour les patients prédisposés aux facteurs de la myopathie. Chez les patients atteints de hypercholestérolémie marquée (LDL-C > 190 mg/dl) et des cibles lipidiques agressives, une dose de 20 mg peut être envisagée. La dose de 40 mg de Rosuchol doit être réservée aux patients qui ne montrent pas de résultats positifs avec la dose de 20 mg. Après le début du traitement et la titration de Rosuchol, les niveaux de lipides doivent être analysés sous 2 à 4 semaines et les dosages ajustés en conséquence.

### Homozygote Familiale Hype : cholestérolémie

La dose d'initiation de Rosuchol recommandée est de 20 mg une fois par jour chez les patients atteints d'homozygote FH. La dose maximum recommandée par jour est de 40 mg. Rosuchol doit être utilisé chez ces patients en tant que complément à d'autres traitements réducteurs de lipides (ex LDL, aphasée) ou si tels traitement ne sont pas disponibles. La réaction au traitement devrait être estimée d'après les niveaux LDL-C pré-aphésés).

### Dose chez les patients sous cyclosporine

Chez les patients sous cyclosporine, le traitement par Rosuchol doit être limité à 5 mg par jour.

### Concomitance des traitements réducteurs de lipides

L'action de Rosuchol sur le LDL-C et le total-C peut être améliorée lorsque Rosuchol est administrée avec une résine liant l'acide biliaire. Si Rosuchol est utilisé avec gemfibrozil, la dose de Rosuchol devrait être limitée à 10 mg une fois par jour.

### Dosage chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et qui ne sont pas sous hémodialyse, le dosage de Rosuchol doit commencer par 5 mg une fois par jour et ne doit pas dépasser les 10 mg quotidiennement).

## PRESENTATION

Disponible en blisters de 10 comprimés. Disponible par boîtes de 100/250/500/1000 comprimés.

## CONSERVATION

Conserver en dessous de 30°C.

 **ajanta pharma limited**

Usine : B - 4/5/6, MIDC Area, Paithan 431 148.

Bureau. Off. : Ajanta House, Charkop,

Kandivli (W), Mumbai 400 067.

Fabriqué en Inde