

**ARTWORK APPROVAL FORM**

**Product Name: ROSUSON-10**

**Market: Francophone**

**Mfg. Location: Unit-1**

Utilisation de cette notice réservée à des professionnels de santé homologues, hôpitaux ou laboratoires

**Notice : Information de l'utilisateur**

**ROSUSON-10**

**Rosuvastatine USP 10 mg comprimé**  
Chaque comprimé pelliculé contient :  
Rosuvastatine calcique Ph. Eur. équivalent à  
Rosuvastatine 10 mg  
Excipients q.s.  
Couleur: Oxyde de fer rouge USP-NF et dioxyde de titane USP

**Forme pharmaceutique**  
Comprimé pelliculé rose clair à rose, rond, biconvexe, uni sur les deux faces.

**Pharmacodynamique**  
Classe pharmacothérapeutique:  
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.  
Mécanisme d'action:  
La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, précurseur du cholestérol. Le principal site d'action de la rosuvastatine est le foie, organe cible pour la baisse du cholestérol. La rosuvastatine augmente le nombre des récepteurs des LDL, à la surface des hépatocytes, augmentant la captation du LDL cholestérol, et renforçant son catabolisme et inhibant la synthèse hépatique des VLDL, réduisant ainsi le nombre de particules de VLDL et de LDL.

**Pharmacocinétique**  
Absorption  
Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en 5 heures environ. La biodisponibilité absolue est approximativement de 20 %.

Distribution  
La rosuvastatine est majoritairement captée par le foie, qui est l'organe principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance de LDL-C. Le volume de distribution est d'environ 134 litres. Approximativement 90 % de rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine.

Biotransformation  
La rosuvastatine subit un métabolisme limité (approximativement 10 %). Les études de métabolisme in vitro utilisant des hépatocytes humains montrent que la rosuvastatine est un substrat mineur des cytochromes P450. Le CYP2C9 est le principal isoenzyme impliqué avec, dans une moindre mesure, le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-désméthyl et lactone. Le métabolite N-désméthyl est approximativement 50 % moins actif que la rosuvastatine alors que la lactone est considérée comme cliniquement inactive. La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante.

Élimination  
Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétées sous forme inchangée dans les selles (fraction absorbée et non absorbée de la substance active), le reste étant excrété dans les urines. Approximativement 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Le 1/2 vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec les fortes doses. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est approximativement de 50 L/heure (coefficient de variation de 21,7 %). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le passage hépatique implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Insaisies  
L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente en fonction de la dose. Il n'y a pas de changement des paramètres pharmacocinétiques après une administration quotidienne répétée.

**Indications**  
Traitement des hypercholestérolémies  
Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type I) incluant les hypercholestérolémies familiales (hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.  
Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'afférisse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires  
Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 6.1), en complément de la correction des autres facteurs de risque.

**Posologie et mode d'administration**  
Posologie  
ROSUSON peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas.

Traitement des hypercholestérolémies  
La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de LDL-C, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables (voir ci-dessous). Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est. Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles, une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg) ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique lié à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier. Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose de 40 mg.

Prévention des événements cardiovasculaires  
Dans l'étude de réduction du risque des événements cardiovasculaires, la dose utilisée était de 20 mg une fois par jour.

Population pédiatrique  
L'utilisation en pédiatrie doit être exclusivement réservée aux spécialistes.  
Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (Stades II-V sur l'échelle de Tanner)  
Hypercholestérolémie familiale hétérozygote  
Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg.

- Chez les enfants âgés de 6 à 9 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 10 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.
- Chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 20 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques. Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

Hypercholestérolémie familiale homozygote  
Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Une dose initiale de 5 à 10 mg administrée une fois par jour est recommandée en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation précédente d'une statine. Les ajustements posologiques jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques. Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement. L'expérience est limitée pour des doses autres que 20 mg dans cette population.

La dose de 40 mg ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.

Enfants de moins de 6 ans  
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Pour cette raison, la rosuvastatine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Utilisation chez le sujet âgé  
Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans. Aucun autre ajustement thérapeutique lié à l'âge n'est nécessaire.

Posologie chez l'insuffisant rénal  
En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). La dose de 40 mg

est également contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de la rosuvastatine sont contre-indiqués.

Posologie chez l'insuffisant hépatique  
Chez les patients avec un score de Child-Pugh ≤ 7, aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée. Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9, une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée. Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée. Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9, aucune donnée n'est disponible. La rosuvastatine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive.

**Contre-indications**  
ROSUSON ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients ;
- Affection hépatique évolutive y compris élévations inexpliquées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;
- Myopathie ;
- Traitement concomitant par sofosbuvir/velpatasvir/voixaprévir.
- En association avec la ciclosporine ;
- Pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés.
- La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent :
  - Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ;
  - Hypothyroïdie ;
  - Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques ;
  - Antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibraté ;
  - Consommation excessive d'alcool ;
  - Situations favorisant une élévation des taux plasmatiques ;
  - Patients asiatiques ;
  - En association avec les fibrates.

**Mise en garde spéciales et précautions d'emploi**

Effets rénaux  
Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités par de fortes doses de rosuvastatine, en particulier à la dose de 40 mg. Elle est dans la plupart des cas, transitoire ou intermittente. Des tests fonctionnels rénaux devront être envisagés régulièrement au cours du suivi des patients traités par une dose de 40 mg.

Effets musculaires  
Des effets musculaires tels que des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par rosuvastatine à toutes les doses, en particulier aux doses > 20 mg. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de notification de rhabdomyolyses associé à la rosuvastatine depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Dosage de la créatine phosphokinase (CPK)  
Le dosage des CPK ne doit pas être pratiqué après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause possible d'élévation des CPK qui pourrait fausser l'interprétation des résultats. Si le taux de CPK initial est significativement élevé (> 5 x LSN), le taux devra être recontrôlé dans les 5 à 7 jours suivants. Si le taux initial de CPK > 5 x LSN est confirmé, le traitement ne devra pas être débuté.

Avant le traitement  
La rosuvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, sera prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent : l'insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibraté, association aux fibrates.

Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CPK est significativement élevé (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être débuté.

Pendant le traitement  
Il convient de demander au patient de signaler immédiatement tout symptôme musculaire inexpliqué, à type de douleurs, fatigue musculaire, crampes, particulièrement si elles sont associées à des maux de tête ou de la fièvre. Un dosage des CPK doit être pratiqué chez ces patients. Le traitement sera interrompu en cas d'élévation importante des CPK (> 5 x LSN) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont ≤ 5 x LSN).

La rosuvastatine ne doit pas être co-administrée avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. La rosuvastatine ne doit pas être utilisée en cas de survenue de symptômes graves, aigus suggérant une myopathie ou prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (ex. infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, électrolytiques ou endocriniens sévères ou épilepsie non contrôlée).

Effets hépatiques  
Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, la rosuvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant des antécédents de maladie hépatique. Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement et 3 mois après.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la pathologie sous-jacente devra être traitée avant tout démarrage d'un traitement par rosuvastatine.

Inhibiteurs de protéases  
Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de façon concomitante de la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir. Il doit être pris en considération à la fois le bénéfice hypolipémiant de l'utilisation de la rosuvastatine chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases et l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine, à l'initiation du traitement et par la suite, lors de l'augmentation de la dose de rosuvastatine chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de la rosuvastatine ne soit ajustée.

Effets indésirables cutanés sévères  
Des effets indésirables cutanés sévères, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés.

Intolérance au lactose  
Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au lactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Pneumopathie interstitielle  
Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme. Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète  
Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique.

Population pédiatrique  
L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et les caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques de 6 à 17 ans traités par de la rosuvastatine sont limitées à une période de deux ans. Après deux ans de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions  
Inhibiteurs des transporteurs protéiques : la rosuvastatine est un substrat pour certains transporteurs protéiques, dont le transporteur hépatocyttaire d'influx OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de rosuvastatine avec des médicaments inhibiteurs de ces transporteurs protéiques peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie.

Ciclosporine : Lors de l'administration concomitante de rosuvastatine et de ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain. La rosuvastatine est contre-indiquée chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante.

Inhibiteurs de protéases : bien que le mécanisme exact d'interaction n'ait pas été élucidé, une utilisation concomitante

d'inhibiteurs de protéases peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine.

Gemfibrozil et autres hypolipémiants : l'association de la rosuvastatine et du gemfibrozil augmente la concentration maximale (Cmax) de l'ASC (multipliées par deux) de la rosuvastatine.

Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique

Ezetimibe : utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézetimibe entraîne une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine de 1,2 fois sa valeur chez les patients présentant une hypercholestérolémie. Une interaction pharmacodynamique, au regard des effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézetimibe ne peut pas être exclue.

Anticoagulés : la prise concomitante de rosuvastatine et d'un anticoagulant contenant un hydroxyde d'aluminium et de magnésium entraîne une diminution de la concentration plasmatique de rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet diminue si l'anticoagulant est administré 2 heures après la rosuvastatine. La signification clinique de cette interaction n'a pas été élucidée.

Erythromycine : l'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine entraîne une diminution de 20 % de l'ASC(0-t) et une diminution de 30 % de la concentration maximale (Cmax) de rosuvastatine. Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

Cytochrome P450 : les résultats des études in vitro et in vivo montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4).

licigérol : Le licigérol peut affecter l'excrétion rénale de la rosuvastatine, augmentant le risque d'accumulation de la rosuvastatine. Bien que le mécanisme exact ne soit pas connu, dans quelques cas, l'utilisation concomitante du licigérol et de la rosuvastatine entraîne une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse.

**Grossesse et allaitement**

La rosuvastatine est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures de contraception adéquates.

Le cholestérol et ses dérivés sont essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase prime sur le bénéfice attendu d'un traitement par statine lors d'une grossesse. Les études sur l'animal mettent en évidence une toxicité limitée sur la reproduction. En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement.

Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine, il n'y a pas de données concernant le passage de la rosuvastatine dans le lait maternel.

**Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**  
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

**Effets indésirables**  
Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il est important que vous soyez informé(e) des effets indésirables possibles. Ils sont habituellement légers et de courte durée.

Arrêtez de prendre ROSUSON et consultez immédiatement un médecin, si vous avez les réactions allergiques suivantes :

- Difficulté à respirer avec ou sans gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge. Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge qui peut causer des difficultés pour avaler. Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- Si vous souffrez d'un syndrome lupique (y compris une éruption cutanée, des troubles articulaires et des effets sur les cellules sanguines).
- Tâches rougeâtres, sans relief, en forme de cible ou circulaires sur le buste, souvent accompagnées de cloques en leur centre, d'un décollement de la peau, d'ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens-Johnson).
- Eruption cutanée étendue, température corporelle élevée et gonflement des ganglions lymphatiques (syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête, douleurs d'estomac, constipation, sensation de malaise, douleurs musculaires,
- sentiment général de faiblesse, sensations vertigineuses,
- augmentation des protéines dans les urines (seulement à la dose de 40 mg) – ceci revient généralement à la normale sans avoir à arrêter le traitement,

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- maux de tête, douleurs d'estomac, constipation, sensation de malaise, douleurs musculaires,
- sentiment général de faiblesse, sensations vertigineuses,
- augmentation des protéines dans les urines (seulement à la dose de 40 mg) – ceci revient généralement à la normale sans avoir à arrêter le traitement,

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- diabète : vous pouvez développer un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevées dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée. Vous serez suivi attentivement par votre médecin au cours de votre traitement avec ce médicament.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- éruption cutanée, démangeaisons, autres réactions cutanées,
- augmentation des protéines dans les urines.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- douleur sévère au niveau de l'estomac (inflammation du pancréas),
- augmentation des enzymes du foie dans le sang,
- saignement ou apparition d'hématomes plus facilement qu'habituellement dus au faible taux de plaquettes,
- réactions allergiques graves ; elles peuvent se manifester par un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge avec difficultés à avaler et respirer, une démangeaison sévère de la peau (avec des cloques). Si vous sentez ces signes, vous devez arrêter de prendre ROSUSON et consulter immédiatement un médecin.
- Atteintes des muscles chez l'adulte. Par mesure de précaution, si vous sentez des douleurs musculaires inhabituelles qui durent anormalement longtemps, arrêtez de prendre ROSUSON et consultez votre médecin immédiatement.
- syndrome lupique (y compris une éruption cutanée, des troubles articulaires et des effets sur les cellules sanguines).

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), hépatites (inflammation du foie), traces de sang dans les urines,
- atteinte des nerfs de vos bras et de vos jambes (tels que des engourdissements),
- douleur au niveau des articulations,
- perte de mémoire,
- augmentation de la taille de la poitrine chez l'homme (gynécomastie).

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne pouvant être estimés sur la base des données disponibles) :

- Diarrhées, toux, essoufflement, oedème (gonflement),
- troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars,
- difficultés sexuelles, dépression,
- problèmes respiratoires, y compris toux persistante et/ou essoufflement ou fièvre,
- atteinte des tendons,
- faiblesse musculaire constante.

**Surdosage et traitement**  
Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. La prise en charge sera symptomatique ; d'autres mesures supplémentaires peuvent être nécessaires si besoin.

La fonction hépatique et le taux de CPK doivent être surveillés. L'hémolyse n'est probablement pas utile.

**Présentation**  
3 plaquettes en aluminium. Chaque plaquette contient 10 comprimés pelliculés pour faire une boîte de 30 comprimés.

**Précautions particulières de conservation**  
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gardez le médicament hors de portée des enfants.

Laboratoire Titulaire d'AMM et Fabricant :  
**UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.**  
C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya,  
Ta. - Sanand, Dist. Ahmedabad - 382213, Gujarat, India.

XXXXXXXXXX

Size : 250 x 190 mm

Colour: P P Black C

250 mm  
Front  
French

DATE:11/01/2023 VERSION:02

DATE:22/11/2022 VERSION:01

DATE:09/11/2022 VERSION:00

**INSERT/OUTSERT SPECIFICATION**

<b>Artwork Code</b>	XX XXX XXXX XX	<b>Open Size</b>	250 x 190 mm	<b>Close Size</b>	XX x XX mm	<b>Floding Condition</b>	Folded	<b>Type of Paper</b>	Maplitho
<b>GSM of Paper</b>	60 gsm	<b>Colour of Paper</b>	White	<b>Colour of Matter</b>	P P Black C	<b>Pharmacode</b>	-	<b>Any other special process</b>	-
<b>Old Artwork Code</b>	-	<b>Old Pharmacode</b>	-	<b>Reference Change Control no.</b>	-	<b>of Plant</b>	-		

**Review & Approved By**

<b>Sign &amp; Date :</b>									
<b>Name :</b>									
<b>Designation :</b>									
<b>Department :</b>	PD	RA	F & D/TT	Production	Q.C.	Q.A.	Q.A.		

**Review & Approved By Contract Giver/Customer/ Authority/MA Holder (If Applicable) :**

<b>Sign &amp; Date :</b>	
<b>Name :</b>	
<b>Designation :</b>	
<b>Department :</b>	

F:\Artworks\General Export\WEST - AFRICA (FRANCOPHONE)\ROSUSON-10\XXXXXXXXXXXXX\_ROSUSON-10\_West-Africa(Francophone)\_Insert\_11-01-2023.cdr

**ART WORK APPROVAL FORM**

**Product Name: ROSUSON-10**

**Market: Francophone**

**Mfg. Location: Unit-1**

Use of this leaflet is reserved for healthcare professional, hospitals and laboratories.

**ROSUSON-10**

**Rosuvastatin Tablets USP 10 mg**  
Each film coated tablet contains:  
Rosuvastatin Calcium Ph. Eur. eq. to Rosuvastatin 10 mg  
Excipients q.s.  
Colour: Red Oxide of Iron USP-NF and Titanium Dioxide USP

Prescription only medicine  
**Product Description:**  
Light pink to Pink, round, biconvex film-coated tablets, plain on both sides.

**Pharmacodynamics**  
Pharmacotherapeutic group: HMG-CoA reductase inhibitors; ATC code: C10AA07  
**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 for cholesterol. The primary site of action of rosuvastatin is the liver, the target organ for cholesterol lowering.  
Rosuvastatin increases the number of hepatic LDL receptors on the cell-surface, enhancing uptake and catabolism of LDL and it inhibits the hepatic synthesis of VLDL, thereby reducing the total number of VLDL and LDL particles.

**Pharmacokinetics**  
**Absorption:** Maximum rosuvastatin plasma concentrations are achieved approximately 5 hours after oral administration. The absolute bioavailability is approximately 20%.  
**Distribution:** Rosuvastatin is taken up extensively by the liver which is the primary site of cholesterol synthesis and LDL-C clearance. The volume of distribution of rosuvastatin is approximately 134 L. Approximately 90% of rosuvastatin is bound to plasma proteins, mainly to albumin.  
**Metabolism:** Rosuvastatin undergoes limited metabolism (approximately 10%). *In vitro* metabolism studies using human hepatocytes indicate that rosuvastatin is a poor substrate for cytochrome P450-based metabolism. CYP2C9 was the principal isoenzyme involved, with 2C19, 3A4 and 2D6 involved to a lesser extent. The main metabolites identified are the N-desmethyl and lactone metabolites. The N-desmethyl metabolite is approximately 50% less active than rosuvastatin whereas the lactone form is considered clinically inactive. Rosuvastatin accounts for greater than 90% of the circulating HMG-CoA reductase inhibitor activity.  
**Excretion:** Approximately 90% of the rosuvastatin dose is excreted unchanged in the faeces (consisting of absorbed and non-absorbed active substance) and the remaining part is excreted in urine. Approximately 5% is excreted unchanged in urine. The plasma elimination half-life is approximately 19 hours. The elimination half-life does not increase at higher doses. The geometric mean plasma clearance is approximately 50 litres/hour (coefficient of variation 21.7%). As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the hepatic uptake of rosuvastatin involves the membrane transporter OATP-C. This transporter is important in the hepatic elimination of rosuvastatin.  
**Linearity:** Systemic exposure of rosuvastatin increases in proportion to dose. There are no changes in pharmacokinetic parameters following multiple daily doses

**Indication**  
**Treatment of hypercholesterolaemia**  
Adults, adolescents and children aged 6 years or older with primary hypercholesterolaemia (type IIa including heterozygous familial hypercholesterolaemia) or mixed dyslipidaemia (type IIb) as an adjunct to diet when response to diet and other non-pharmacological treatments (e.g. exercise, weight reduction) is inadequate.  
Adults, adolescents and children aged 6 years or older with homozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to diet and other lipid lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are not appropriate.  
**Prevention of Cardiovascular Events**  
Prevention of major cardiovascular events in patients who are estimated to have a high risk for a first cardiovascular event, as an adjunct to correction of other risk factors.

**Recommended Dose**  
Before treatment initiation the patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet that should continue during treatment. The dose should be individualised according to the goal of therapy and patient response, using current consensus guidelines.  
Rosuvastatin Tablets may be given at any time of day, with or without food.  
**Treatment of hypercholesterolaemia**  
The recommended start dose is 5 or 10 mg orally once daily in both statin naïve or patients switched from another HMG CoA reductase inhibitor. The choice of start dose should take into account the individual patient's cholesterol level and future cardiovascular risk as well as the potential risk for adverse reactions. A dose adjustment to the next dose level can be made after 4 weeks, if necessary. In light of the increased reporting rate of adverse reactions with the 40 mg dose compared to lower doses, a final titration to the maximum dose of 40 mg should only be considered in patients with severe hypercholesterolaemia at high cardiovascular risk (in particular those with familial hypercholesterolaemia), who do not achieve their treatment goal on 20 mg, and in whom routine follow-up will be performed. Specialist supervision is recommended when the 40 mg dose is initiated.  
**Prevention of cardiovascular events**  
In the cardiovascular events risk reduction study, the dose used was 20 mg daily.  
**Paediatric population**  
Paediatric use should only be carried out by specialists.  
**Children and adolescents 6 to 17 years of age (Fanner Stage <II>)**  
**Heterozygous familial hypercholesterolaemia**  
In children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia the usual start dose is 5 mg daily.  
In children 6 to 9 years of age with heterozygous familial hypercholesterolaemia, the usual dose range is 5-10 mg orally once daily. Safety and efficacy of doses greater than 10 mg have not been studied in this population.  
In children 10 to 17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolaemia, the usual dose range is 5-20 mg orally once daily. Safety and efficacy of doses greater than 20 mg have not been studied in this population.  
Titration should be conducted according to the individual response and tolerability in paediatric patients, as recommended by the paediatric treatment recommendations. Children and adolescents should be placed on standard cholesterol-lowering diet before rosuvastatin treatment initiation; this diet should be continued during rosuvastatin treatment.  
**Homozygous familial hypercholesterolaemia**  
In children 6 to 17 years of age with homozygous familial hypercholesterolaemia, the recommended maximum dose is 20 mg once daily.  
A starting dose of 5 to 10 mg once daily depending on age, weight and prior statin use is advised. Titration to the maximum dose of 20 mg once daily should be conducted according to the individual response and tolerability in paediatric patients, as recommended by the paediatric treatment recommendations. Children and adolescents should be placed on standard cholesterol-lowering diet before rosuvastatin treatment initiation; this diet should be continued during rosuvastatin treatment.  
There is limited experience with doses other than 20 mg in this population.  
The 40 mg tablet is not suitable for use in paediatric patients.  
**Children younger than 6 years**

The safety and efficacy of use in children younger than 6 years has not been studied. Therefore, Rosuvastatin Tablets is not recommended for use in children younger than 6 years.

**Contraindication**  
Rosuvastatin Tablets is contraindicated:  
-in patients with hypersensitivity to rosuvastatin.  
-in patients with active liver disease including unexplained, persistent elevations of serum transaminases and any serum transaminase elevation exceeding 3 times the upper limit of normal (ULN).  
-in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min).  
-in patients with myopathy.  
-in patients receiving concomitant ciclosporin.  
-during pregnancy and lactation and in women of childbearing potential not using appropriate contraceptive measures.  
The 40 mg dose is contraindicated in patients with pre-disposing factors for myopathy/rhabdomyolysis. Such factors include:  
-moderate renal impairment (creatinine clearance < 60 ml/min)  
-hypothyroidism  
-personal or family history of hereditary muscular disorders  
-previous history of muscular toxicity with another HMG-CoA reductase inhibitor or fibrate  
-alcohol abuse  
-situations where an increase in plasma levels may occur  
-Asian patients  
-concomitant use of fibrates.

**Warnings and Precautions**  
**Renal Effects**  
Proteinuria has been observed in patients treated with higher doses of Rosuvastatin Tablets, in particular 40 mg.  
**Skeletal Muscle Effects**  
Effects on skeletal muscle e.g. myalgia, myopathy and, rarely, rhabdomyolysis have been reported in Rosuvastatin Tablets-treated patients with all doses and in particular with doses > 20 mg. Very rare cases of rhabdomyolysis have been reported with the use of ezetimibe in combination with HMG-CoA reductase inhibitors. A pharmacodynamic interaction cannot be excluded and caution should be exercised with their combined use.  
**Creatine Kinase Measurement**  
If Creatine Kinase (CK) levels are significantly elevated at baseline (>5xULN) a confirmatory test should be carried out within 5-7 days. If the repeat test confirms a baseline CK >5xULN, treatment should not be started.  
**Before Treatment**  
Rosuvastatin Tablets, as with other HMG-CoA reductase inhibitors, should be prescribed with caution in patients with pre-disposing factors for myopathy/rhabdomyolysis. Such factors include renal impairment, hypothyroidism, personal or family history of hereditary muscular disorders, previous history of muscular toxicity with another HMG-CoA reductase inhibitor or fibrate, alcohol abuse, age >70 years, situations where an increase in plasma levels may occur, concomitant use of fibrates.  
**Whilst on Treatment**  
Patients should be asked to report inexpressible muscle pain, weakness or cramps immediately, particularly if associated with malaise or fever. CK levels should be measured in these patients. Therapy should be discontinued if CK levels are markedly elevated (>5xULN) or if muscular symptoms are severe and cause daily discomfort (even if CK levels are <5xULN). If symptoms resolve and CK levels return to normal, then consideration should be given to re-introducing Rosuvastatin Tablets or an alternative HMG-CoA reductase inhibitor at the lowest dose with close monitoring. Routine monitoring of CK levels in asymptomatic patients is not warranted. There have been very rare reports of an immune-mediated necrotising myopathy (IMNM) during or after treatment with statins, including rosuvastatin.  
The combination of Rosuvastatin Tablets and gemfibrozil is not recommended. The benefit of further alterations in lipid levels by the combined use of Rosuvastatin Tablets with fibrates or niacin should be carefully weighed against the potential risks of such combinations. The 40 mg dose is contraindicated with concomitant use of a fibrate.  
Rosuvastatin Tablets must not be co-administered with systemic formulations of fusidic acid or within 7 days of stopping fusidic acid treatment.  
In exceptional circumstances, where prolonged systemic fusidic acid is needed, need for co-administration should only be considered on a case by case basis and under close medical supervision.  
Rosuvastatin Tablets should not be used in any patient with an acute, serious condition suggestive of myopathy or predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis.

**Liver Effects**  
Rosuvastatin Tablets should be used with caution in patients who consume excessive quantities of alcohol and/or have a history of liver disease.  
It is recommended that liver function tests be carried out prior to, and 3 months following, the initiation of treatment.  
In patients with secondary hypercholesterolaemia caused by hypothyroidism or nephrotic syndrome, the underlying disease should be treated prior to initiating therapy with Rosuvastatin Tablets.  
**Race**  
Pharmacokinetic studies show an increase in exposure in Asian subjects compared with Caucasians.  
**Protease Inhibitors**  
Increased systemic exposure to rosuvastatin has been observed in subjects receiving rosuvastatin concomitantly with various protease inhibitors in combination with ritonavir. The concomitant use with certain protease inhibitors is not recommended unless the dose of Rosuvastatin Tablets is adjusted.  
**Lactose Intolerance**  
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.  
**Interstitial Lung Disease**  
Exceptional cases of interstitial lung disease have been reported with some statins, especially with long-term therapy. If it is suspected a patient has developed interstitial lung disease, statin therapy should be discontinued.  
**Diabetes Mellitus**  
Some evidence suggests that statins as a class raise blood glucose and in some patients, at high risk of future diabetes, may produce a level of hyperglycaemia where formal diabetes care is appropriate.

**Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**  
**Effect of co-administered medicinal products on rosuvastatin**  
**Transporter protein inhibitors:** Rosuvastatin is a substrate for certain transporter proteins including the hepatic uptake transporter OATP1B1 and efflux transporter BCRP. Concomitant administration of Rosuvastatin Tablets with medicinal products that are inhibitors of these transporter proteins may result in increased rosuvastatin plasma concentrations and an increased risk of myopathy.  
**Ciclosporin:** Rosuvastatin Tablets is contraindicated in patients receiving concomitant ciclosporin.  
**Protease inhibitors:** The concomitant use of Rosuvastatin Tablets and some protease inhibitor combinations may be considered after careful consideration of Rosuvastatin Tablets dose adjustments based on the expected increase in rosuvastatin exposure.  
**Gemfibrozil and other lipid-lowering products:** Concomitant use of Rosuvastatin Tablets and gemfibrozil resulted in a 2-fold increase in rosuvastatin C<sub>max</sub> and AUC.  
The 40 mg dose is contraindicated with concomitant use of a fibrate. These patients should also start with the 5 mg dose.  
**Ezetimibe:** Concomitant use of 10 mg Rosuvastatin Tablets and 10 mg ezetimibe resulted in a 1.2-fold increase in AUC of rosuvastatin in hypercholesterolaemic subjects.  
**Antacid:** The simultaneous dosing of Rosuvastatin Tablets with an antacid suspension containing aluminium and magnesium hydroxide resulted in a decrease in rosuvastatin plasma concentration of approximately 50%.  
**Erythromycin:** Concomitant use of Rosuvastatin Tablets and erythromycin resulted in a 20% decrease in AUC and a 30% decrease in C<sub>max</sub> of rosuvastatin. This interaction may be caused by the increase in gut motility caused by erythromycin.

**Cytochrome P450 enzymes:** Results from *in vitro* and *in vivo* studies show that rosuvastatin is neither an inhibitor nor an inducer of cytochrome P450 isoenzymes. In addition, rosuvastatin is a poor substrate for these isoenzymes. Therefore, drug interactions resulting from cytochrome P450-mediated metabolism are not expected. No clinically relevant interactions have been observed between rosuvastatin and either fluconazole (an inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4) or ketoconazole (an inhibitor of CYP2C6 and CYP3A4).

**Interactions requiring rosuvastatin dose adjustments:** When it is necessary to co-administer Rosuvastatin Tablets with other medicinal products known to increase exposure to rosuvastatin, doses of Rosuvastatin Tablets should be adjusted. Start with a 5 mg once daily dose of Rosuvastatin Tablets if the expected increase in exposure (AUC) is approximately 2-fold or higher. The maximum daily dose of Rosuvastatin Tablets should be adjusted so that the expected rosuvastatin exposure would not likely exceed that of a 40 mg daily dose of Rosuvastatin Tablets taken without interacting medicinal products, for example a 20 mg dose of Rosuvastatin Tablets with gemfibrozil (1.9-fold increase), and a 10 mg dose of Rosuvastatin Tablets with combination ritonavir/atazanavir (3.1-fold increase).

**Effect of rosuvastatin on co-administered medicinal products**  
**Vitamin K antagonists:** As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the initiation of treatment or dosage up-titration of Rosuvastatin Tablets in patients treated concomitantly with vitamin K antagonists may result in an increase in International Normalised Ratio (INR). Discontinuation or down-titration of Rosuvastatin Tablets may result in a decrease in INR. In such situations, appropriate monitoring of INR is desirable.  
**Oral contraceptive/hormone replacement therapy (HRT):** Concomitant use of Rosuvastatin Tablets and an oral contraceptive resulted in an increase in ethinyl estradiol and norgestrel AUC of 26% and 34%, respectively.  
**Paediatric population:** The extent of interactions in the paediatric population is not known.

**Pregnancy and Lactation**  
Rosuvastatin Tablets is contraindicated in pregnancy and lactation.  
Women of child bearing potential should use appropriate contraceptive measures.  
Since cholesterol and other products of cholesterol biosynthesis are essential for the development of the foetus, the potential risk from inhibition of HMG-CoA reductase outweighs the advantage of treatment during pregnancy. Animal studies provide limited evidence of reproductive toxicity. If a patient becomes pregnant during use of this product, treatment should be discontinued immediately.  
There are no data with respect to excretion in milk in humans.

**Effects on ability to drive and use machines**  
When driving vehicles or operating machines, it should be taken into account that dizziness may occur during treatment.

**Undesirable Effects**  
The adverse reactions seen with Rosuvastatin Tablets are generally mild and transient. In controlled clinical trials, less than 4% of Rosuvastatin Tablets-treated patients were withdrawn due to adverse reactions.  
**Tabulated list of adverse reactions**  
Based on data from clinical studies and extensive post-marketing experience, the following table presents the adverse reaction profile for rosuvastatin. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class (SOC). The frequencies of adverse reactions are ranked according to the following convention: Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1,000 to <1/100); Rare (≥1/10,000 to <1/1,000); Very rare (<1/10,000); Not known (cannot be estimated from the available data).  
**Adverse reactions based on data from clinical studies and post-marketing experience**

**Blood and lymphatic system disorders**  
Rare: Thrombocytopenia  
**Immune system disorders**  
Rare: Hypersensitivity reactions including angioedema  
**Endocrine disorders**  
Common: Diabetes mellitus (Frequency will depend on the presence or absence of risk factors).  
**Psychiatric disorders**  
Not known: Depression  
**Nervous system disorders**  
Common: Headache, Dizziness; Very rare: Polyneuropathy, Memory loss; Not known: Peripheral neuropathy, Sleep disturbances (including insomnia and nightmares)  
**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**  
Not known: Cough, Dyspnoea  
**Gastro-intestinal disorders**  
Common: Constipation, Nausea, Abdominal pain; Rare: Pancreatitis; Not known: Diarrhoea  
**Hepatobiliary disorders**  
Rare: Increased hepatic transaminases; Very rare: Jaundice, Hepatitis  
**Skin and subcutaneous tissue disorders**  
Uncommon: Pruritus, Rash, Urticaria; Not known: Stevens-Johnson syndrome  
**Musculo-skeletal and connective tissue disorders**  
Common: Myalgia; Rare: Myopathy (including myositis), Rhabdomyolysis; Very rare: Arthralgia; Not known: Tendon disorders, sometimes complicated by rupture, Immune-mediated necrotising myopathy  
**Renal and urinary disorders**  
Very rare: Haematuria  
**Reproductive system and breast disorders**  
Very rare: Gynaecomastia  
**General disorders and administration site conditions**  
Common: Asthenia; Not known: Oedema

As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the incidence of adverse drug reactions tends to be dose dependent.

**Overdose and treatment**  
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. Liver function and CK levels should be monitored. Haemodialysis is unlikely to be of benefit.

**Dosage Forms and Packaging Available**  
3 blister packs in Alu-Alu. Each blister pack contains 10 tablets to make box of 30 tablets.

**Storage Condition**  
Store at a temperature not exceeding 30°C, Protected from light and moisture.

Keep the medicine out of reach of children

Marketing authorization holder / Manufactured by:  
**UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.**  
C/6, Sireet Town, Opp. Nova Petro,  
Morarja, Ta-Sarand, Dist: Ahmedabad-382213,  
Gujarat, India.

Size : 250 x 190 mm

Colour: P P Black C

250 mm  
Back  
English

DATE:11/01/2023 VERSION:02

DATE:22/11/2022 VERSION:01

DATE:09/11/2022 VERSION:00

**INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION**

Artwork Code	XX XXX XXXX XX	Open Size	250 x 190 mm	Close Size	XX x XX mm	Folding Condition	Folded	Type of Paper	Maplitho
GSM of Paper	60 gsm	Colour of Paper	White	Colour of Matter	P P Black C	Pharmacode	-	Any other special process	-
Old Artwork Code	-	Old Pharmacode	-	Reference Change Control no.	-	of Plant	-		

**Review & Approved By**

Sign & Date :							
Name :							
Designation :							
Department :	PD	RA	F & D/TT	Production	Q.C.	Q.A.	Q.A.

**Review & Approved By Contract Giver/Customer/ Authority/MA Holder (If Applicable) :**

Sign & Date :		
Name :		
Designation :		
Department :		

F:\Artworks\General Export\WEST - AFRICA (FRANCOPHONE)\ROSUSON-10\XXXXXXXXXXXXX\_ROSUSON-10\_West-Africa(Francophone)\_Insert\_11-01-2023.cdr