

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés
Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,1 mm, portant la mention « AL » en relief sur une face.

Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond de couleur rose, d'un diamètre de 10,7 mm, lisse sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Myrosor est indiqué en complément d'un régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en tant que traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de façon appropriée par les substances individuelles administrées en concomitance et à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe, mais en tant que produits séparés.

Prévention d'évènements cardiovasculaires

Myrosor est indiqué en tant que traitement de substitution chez les patients adultes atteints d'une maladie de l'artère coronaire et présentant des antécédents de syndrome coronaire aigu (SCA), contrôlés de façon appropriée par les substances individuelles administrées en concomitance et à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe, mais en tant que produits séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le patient doit être sous régime hypolipidémiant adapté et poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par Myrosor.

Myrosor peut être administré dans l'intervalle posologique compris entre 10/10 mg et 20/10 mg. La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé par jour du dosage sélectionné, avec ou sans nourriture.

Myrosor ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié.

Le traitement doit être adapté sur une base individuelle en fonction des taux lipidiques cibles, de l'objectif recommandé du traitement et de la réponse du patient. Un ajustement de la dose peut être réalisé après 4 semaines si nécessaire.

Myrosor 10 mg/10 mg ne convient pas pour le traitement des patients nécessitant une dose de 20 mg de rosuvastatine.

Myrosor doit être pris soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur de l'acide biliaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Utilisation chez les patients âgés

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié.

Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min), la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié.

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère, l'utilisation de la rosuvastatine est contre-indiquée à toutes les posologies (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh compris entre 5 et 6). Le traitement par Myrosor n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 7 et 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Myrosor est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique active (voir rubrique 4.3).

Origine ethnique

Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients d'ascendance asiatique, la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié.

Polymorphismes génétiques

Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus, pouvant donner lieu à une exposition accrue à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Chez les patients connus pour être porteurs de ces types spécifiques de polymorphismes, il est recommandé d'administrer une dose quotidienne plus faible.

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie

Chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie, la dose initiale recommandée de rosuvastatine est de 5 mg (voir rubrique 4.4). L'association à dose fixe ne convient pas pour un traitement initial. Le traitement doit uniquement être instauré par les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié.

Traitement concomitant

La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (notamment de rhabdomyolyse) est accru en cas d'administration concomitante de Myrosor et de certains médicaments susceptibles d'accroître les taux plasmatiques de rosuvastatine sous l'effet des interactions avec ces protéines de transport (p. ex. ciclosporine et certains inhibiteurs de la protéase, y compris des associations composées de ritonavir et d'atazanavir, de lopinavir et/ou de tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5).

Dans la mesure du possible, d'autres médicaments seront envisagés et, si nécessaire, un arrêt temporaire de Myrosor sera envisagé. Dans les cas où une association de ces médicaments avec Myrosor s'avère inévitable, il convient d'examiner soigneusement les risques et bénéfices liés au traitement combiné ainsi que les ajustements posologiques de rosuvastatine (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Voie orale.

Myrosor doit être pris une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture.

Le comprimé pelliculé doit être avalé entier avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

Myrosor est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ézétimibe) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez les patients présentant une maladie hépatique active, notamment des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (voir rubrique 4.4).
- pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).
- chez les patients atteints de myopathie (voir rubrique 4.4).
- chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur les muscles squelettiques

Des effets ont été observés sur les muscles squelettiques, p. ex. myalgie, myopathie et, rarement, rhabdomyolyse, chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, en particulier aux doses supérieures à 20 mg.

Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Cependant, des rhabdomyolyses ont été très rarement rapportées avec l'ézétimibe en monothérapie, et très rarement rapportées lorsque l'ézétimibe a été associé à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse. Si une myopathie est suspectée sur la base de symptômes musculaires, ou confirmée par le taux de créatine kinase, il faut arrêter immédiatement l'ézétimibe, toute statine ou tout autre de ces agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse et que le patient prend de façon concomitante. Tous les patients débutant un traitement doivent être invités à signaler rapidement toute sensibilité douloureuse, douleur ou faiblesse musculaire inexplicable (voir rubrique 4.8).

Effets hépatiques

Des études contrôlées de l'association d'ézétimibe avec une statine ont montré des élévations successives des transaminases (≥ 3 x la limite supérieure de la normale [LSN]). Il est recommandé de pratiquer des tests de la fonction hépatique 3 mois après l'instauration du traitement par rosuvastatine. Le traitement par rosuvastatine doit être arrêté ou la dose réduite si les taux de transaminases sériques sont supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale.

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie secondaire provoquée par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant d'instaurer le traitement par Myrosor.

Les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, Myrosor n'est pas recommandé dans cette population (voir rubrique 5.2).

Maladie hépatique et alcool

Myrosor doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités importantes d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée lors de l'analyse d'urine par bandelette réactive et le plus souvent d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par des doses relativement élevées de rosuvastatine, en particulier à la dose de 40 mg ; la plupart des cas se sont avérés transitoires ou intermittents. La protéinurie ne s'est pas avérée prédictive d'une maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 4.8).

Dosage de la créatine kinase

La créatine-kinase (CK) ne doit pas être dosée après un effort physique important ni en présence de toute autre cause plausible d'élévation de la CK, car cela biaiserait l'interprétation des résultats.

Si les taux de CK sont significativement accrus à la référence (> 5 xLSN), un test de confirmation doit être réalisé dans un délai de 5 à 7 jours. Si le nouveau test confirme le taux de CK initial > 5 xLSN, le traitement ne doit pas être instauré.

Avant le traitement

Comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, Myrosor sera prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent ;

- insuffisance rénale
- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux de pathologies musculaires héréditaires
- antécédents de toxicité musculaire lors de la prise d'un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase ou fibrates
- alcoolisme
- âge > 70 ans
- situations susceptibles de voir se produire une augmentation des taux plasmatiques (voir rubrique 5.2)
- utilisation concomitante de fibrates.

Chez de tels patients, le risque d'un traitement doit être évalué par rapport à son bénéfice potentiel, et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux initiaux de CK sont significativement accrus (> 5xLSN), le traitement ne sera pas instauré.

Pendant le traitement

Les patients doivent être invités à signaler immédiatement toute douleur, faiblesse ou crampe musculaire inexpliquée, particulièrement si elles s'accompagnent d'un malaise ou de fièvre. Les taux de CK doivent être dosés chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux initiaux de CK sont significativement accrus (> 5xLSN) ou en présence de symptômes musculaires sévères entraînant une gêne quotidienne (même si les taux de CK sont < 5xLSN). La surveillance en routine des taux de CK n'est pas justifiée chez les patients asymptomatiques.

On a rapporté de très rares cas de myopathie nécrosante auto-immune (MNAI) durant ou après des traitements par statines, y compris par la rosuvastatine. Sur le plan clinique, la MNAI se caractérise par une faiblesse des muscles proximaux et une élévation des taux sériques de créatine kinase, persistant malgré l'arrêt du traitement par statines.

Dans les essais cliniques, aucun signe d'effets accrus sur les muscles squelettiques n'a été observé chez le petit nombre de patients recevant de la rosuvastatine ainsi qu'un traitement concomitant. Toutefois, on a observé une incidence accrue des myosites et des myopathies chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec des dérivés de l'acide fibrique, dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en association avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer Myrosor en association avec le gemfibrozil. Le bénéfice obtenu par de nouvelles modifications des taux de lipides grâce à l'utilisation combinée de Myrosor et de fibrates doit être soigneusement évalué par rapport aux risques potentiels de telles associations.

Myrosor ne doit s'utiliser chez aucun patient atteint d'une pathologie aiguë et grave suggérant une myopathie ou prédisposant à la survenue d'une insuffisance rénale secondaire à la rhabdomyolyse (p. ex. sepsis, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques sévères, ou crises convulsives non contrôlées).

Acide fusidique

Myrosor ne doit pas être administré en association avec des formulations systémiques de l'acide fusidique ni dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation systémique de l'acide fusidique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients ayant reçu un traitement combiné par l'acide fusidique et une statine (voir rubrique 4.5). Le patient doit savoir qu'il doit solliciter immédiatement un avis médical s'il présente tout symptôme de faiblesse, sensibilité ou douleur musculaire.

Le traitement par statines peut être réinstauré sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans certaines situations exceptionnelles, lorsqu'un traitement systémique prolongé par l'acide fusidique s'avère nécessaire, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'administrer un traitement combiné par Myrosor et l'acide fusidique sera envisagée uniquement au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Inhibiteurs de protéase

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant un traitement combiné par rosuvastatine et divers inhibiteurs de la protéase en association avec le ritonavir. Il convient de prendre en compte à la fois le bénéfice lié à l'effet hypolipémiant de l'utilisation de Myrosor chez les patients atteints de VIH recevant des inhibiteurs de la protéase, et le risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine lors de l'instauration du traitement par rosuvastatine et de l'augmentation posologique chez les patients traités par des inhibiteurs de la protéase. L'utilisation concomitante de certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée, sauf si la dose est ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré en association avec des fibrates n'ont pas été établies.

Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient traité par Myrosor et fénofibrate, des investigations biliaires sont indiquées et le traitement doit être interrompu (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Anticoagulants

Lorsque Myrosor est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le rapport international normalisé (INR) doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine

Voir rubriques 4.3 et 4.5.

Origine ethnique

Les études pharmacocinétiques menées avec la rosuvastatine montrent une augmentation de l'exposition chez les sujets asiatiques par comparaison aux sujets caucasiens (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés avec certaines statines, en particulier lors de traitements à long terme (voir rubrique 4.8). Le tableau clinique peut comprendre une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte un patient d'avoir contracté une pneumopathie interstitielle, il faut arrêter le traitement par statine.

Diabète sucré

Certaines données semblent indiquer qu'en tant que classe, les statines augmentent la glycémie et que, chez certains patients présentant un risque élevé de développer un diabète à l'avenir, elles peuvent induire un niveau d'hyperglycémie nécessitant une prise en charge formelle du diabète. Ce risque est toutefois compensé par le fait que les statines induisent une réduction du risque vasculaire ; il ne justifie donc pas l'arrêt du traitement par les statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30kg/m², élévation des triglycérides, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biochimique conforme aux recommandations nationales.

Dans l'étude JUPITER, la fréquence globale rapportée du diabète sucré était de 2,8 % dans le groupe rosuvastatine et de 2,3 % dans le groupe placebo ; la plupart des cas concernaient des patients ayant une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies ; par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

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. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, le traitement par Myrosor doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou un DRESS lors de l'utilisation de Myrosor, le traitement par Myrosor ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Myasthénie

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Myrosor doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Excipient :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à.-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Contre-indications

Ciclosporine :

Au cours d'un traitement concomitant par rosuvastatine et ciclosporine, les valeurs d'ASC de la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez les volontaires en bonne santé (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante n'a pas influencé les concentrations plasmatiques de ciclosporine.

La co-administration de Myrosor et de ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine de > 50 ml/min, recevant une dose stable de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, a mis en évidence une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total d'un facteur 3,4 (intervalle : de 2,3 à 7,9) par rapport à une population témoin en bonne santé d'une autre étude (n = 17), traitée par l'ézétimibe seul. Dans une autre étude menée chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine ainsi que de nombreux autres médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle observée chez les témoins recevant l'ézétimibe seul. Dans une étude croisée menée sur deux périodes chez 12 sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours, avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine, au 7^e jour, comparée à l'administration d'une dose unique de 100 mg de ciclosporine, a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant de -10 % à 51 %). Aucune étude contrôlée n'a évalué l'effet de la co-administration d'ézétimibe sur l'exposition à la ciclosporine chez les patients transplantés rénaux.

Associations non recommandées

Inhibiteurs de protéase :

Bien que l'on ne connaisse pas le mécanisme exact de l'interaction, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de protéase peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir le tableau à la rubrique 4.5). Par exemple, dans une étude pharmacocinétique, la co-administration de 10 mg de rosuvastatine et d'un produit combinant deux inhibiteurs de protéase (300 mg d'atazanavir/100 mg de ritonavir) chez des volontaires en bonne santé a été associée à une augmentation d'un facteur trois et d'un facteur sept environ de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine, respectivement. L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéase peut s'envisager après une évaluation minutieuse des ajustements posologiques de rosuvastatine sur la base de l'augmentation attendue de l'exposition à cette dernière (voir rubriques 4.2, 4.4 et le tableau de la rubrique 4.5). Le traitement combiné ne convient pas pour un traitement initial.

L'instauration du traitement et les ajustements de dose, si nécessaire, doivent uniquement s'effectuer avec les composants individuels ; après avoir déterminé les doses appropriées, il est possible de passer à l'association à dose fixe au dosage approprié.

Inhibiteurs des protéines de transport :

La rosuvastatine est un substrat de certaines protéines de transport, dont le transporteur de la captation hépatocytaire OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Myrosor et de médicaments inhibiteurs de ces protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4 et le tableau de la rubrique 4.5).

Gemfibrozil et autres produits hypolipémiants :

L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de gemfibrozil a induit un doublement de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de gemfibrozil a augmenté modérément les concentrations totales d'ézétimibe (d'un facteur 1,7 environ).

Sur la base des données issues d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique pertinente n'est attendue entre la rosuvastatine et le fénofibrate; en revanche, une interaction pharmacodynamique peut se produire. L'administration concomitante de fénofibrate a augmenté modérément les concentrations totales d'ézétimibe (d'un facteur 1,5 environ).

Le fénofibrate et d'autres fibrates augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de la HMG CoA réductase, probablement car ils peuvent eux-mêmes être à l'origine d'une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie.

Chez les patients traités par ézétimibe et fénofibrate, les médecins doivent être informés du risque potentiel de survenue d'une lithiase biliaire et d'une affection de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient traité par ézétimibe et fénofibrate, des investigations biliaires sont indiquées et le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8). L'administration simultanée d'ézétimibe et d'autres fibrates n'a pas été étudiée. Les fibrates peuvent accroître l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner ainsi une lithiase biliaire. Dans les études effectuées chez l'animal, l'ézétimibe a parfois augmenté la teneur en cholestérol dans la bile vésiculaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène lié à l'utilisation thérapeutique d'ézétimibe ne peut être exclu.

Acide fusidique :

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut également augmenter en cas d'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme sous-jacent à cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est inconnu à ce jour. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients ayant reçu ce traitement combiné. Si un traitement par l'acide

fusidique systémique se révèle nécessaire, le traitement par rosuvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir également rubrique 4.4.

Autres interactions

Antiacides :

L'administration simultanée de rosuvastatine et d'une suspension antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a induit une diminution d'environ 50 % des concentrations plasmatiques de rosuvastatine. Cet effet a été atténué lorsque l'antiacide était administré 2 heures après la rosuvastatine. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

L'administration simultanée d'antiacides diminue le taux d'absorption de l'ézétimibe, mais n'a aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette diminution du taux d'absorption d'ézétimibe n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Érythromycine :

L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine a réduit de 20 % l'ASC_{0-t} et de 30 % la C_{max} de rosuvastatine. Cette interaction peut être provoquée par l'augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

Enzymes du 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 mauvais substrat de ces isoenzymes. Par conséquent, on ne s'attend à aucune interaction médicamenteuse liée au métabolisme dépendant du cytochrome P450. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4) ou le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4).

Des études précliniques ont montré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les isoenzymes 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4 du cytochrome P450, ou par la N-acétyltransférase.

Antagonistes de la vitamine K :

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'instauration d'un traitement par rosuvastatine ou une augmentation de la posologie de rosuvastatine chez les patients recevant un traitement concomitant par un antagoniste de la vitamine K (p. ex. warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) est susceptible d'induire une augmentation de l'INR (rapport international normalisé). Inversement, l'arrêt du traitement par rosuvastatine ou une réduction de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Dans de telles situations, une surveillance appropriée de l'INR est souhaitable.

Dans une étude menée auprès de 12 adultes sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation du temps de prothrombine (exprimé en INR) a été rapportée chez des patients prenant l'ézétimibe en concomitance avec la warfarine ou à la fluindione. Lorsque Myrosor est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique, ou à la fluindione, le rapport international normalisé (INR) doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

Contraceptif oral/Hormonothérapie substitutive (HTS) :

L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'un contraceptif oral a induit une augmentation de l'ASC de l'éthinyl estradiol et du norgestrel, de 26 % et 34 % respectivement. L'augmentation des taux plasmatiques doit être prise en compte lors du

choix de la posologie des contraceptifs oraux. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets prenant en concomitance la rosuvastatine et une HTS ; dès lors, on ne peut exclure la survenue d'un effet similaire. Néanmoins, cette association a été très fréquemment utilisée chez les femmes dans le cadre d'essais cliniques, et a été bien tolérée. Dans les études d'interactions cliniques, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel).

Colestyramine :

L'administration concomitante de colestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) observée, résultant de l'ajout de l'ézétimibe à la colestyramine, pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Statines :

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézétimibe a été associé à l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine.

Ticagrélor :

Le ticagrélor 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 ticagrélor et de la rosuvastatine entraîne une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse.

Autres médicaments :

Sur la base des données issues d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue entre la rosuvastatine et la digoxine. Des études d'interactions cliniques ont montré que l'ézétimibe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la dapsonne, du dextrométhorphanne, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam lorsqu'il est administré en association avec ces substances. La cimétidine, associée à l'ézétimibe, n'entraîne aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Interactions nécessitant des ajustements de la dose de rosuvastatine (voir également le tableau ci-dessous) :

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer la rosuvastatine en association avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, les doses doivent être ajustées. Commencer par une dose de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est environ d'un facteur 2 ou plus. La dose quotidienne maximale doit être ajustée de sorte que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne dépasse pas, en toute probabilité, l'exposition correspondant à l'administration d'une dose quotidienne de 40 mg de rosuvastatine non associée à des médicaments présentant une interaction, par exemple une dose de 20 mg de rosuvastatine associée à du gemfibrozil (augmentation d'un facteur 1,9), et une dose de 10 mg de rosuvastatine associée à de l'atazanavir/ritonavir (augmentation d'un facteur 3,1).

Effet des médicaments co-administrés sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; par ordre d'ampleur décroissante), sur la base des études cliniques publiées

Schéma posologique des médicaments présentant une interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Ciclosporine 75 mg 2x/j à 200 mg 2x/j, pendant 6 mois	10 mg 1x/j, 10 jours	↑ d'un facteur 7,1

Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/j, pendant 8 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 3,1
Siméprévir 150 mg 1x/j, pendant 7 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,8
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/jour, pendant 17 jours	20 mg 1x/j, pendant 7 jours	↑ d'un facteur 2,1
Velpatasvir 100 mg 1x/j	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,7
Ombitasvir 25 mg/paritaprévir 150 mg/ ritonavir 100 mg 1x/j/ dasabuvir 400 mg 2x/j, pendant 14 jours	5 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,6
Grazoprévir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/j, pendant 11 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,3
Glécaprévir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/j, pendant 7 jours	5 mg 1x/j, 7 jours	↑ d'un facteur 2,2
Clopidogrel dose de charge de 300 mg, suivie d'une dose de 75 mg après 24 heures	20 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, pendant 7 jours	80 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,9
Eltrombopag 75 mg 1x/j, pendant 5 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,6
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, pendant 7 jours	10 mg 1x/j, pendant 7 jours	↑ d'un facteur 1,5
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/j, pendant 11 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,4
Dronédarone 400 mg 2x/j	Non disponible	↑ d'un facteur 1,4
Itraconazole 200 mg 1x/j, pendant 5 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,4**
Fosampnénavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, pendant 8 jours	10 mg, dose unique	↔
Aléglitazar 0.3 mg, pendant 7 jours	40 mg, pendant 7 jours	↔
Silymarine 140 mg 3x/j, pendant 5 jours	10 mg, dose unique	↔
Fénofibrate 67 mg 3x/j, pendant 7 jours	10 mg, pendant 7 jours	↔
Rifampine 450 mg 1x/j, pendant 7 jours	20 mg, dose unique	↔
Kétoconazole 200 mg 2x/jour, pendant 7 jours	80 mg, dose unique	↔
Fluconazole 200 mg 1x/j, pendant 11 jours	80 mg, dose unique	↔
Érythromycine 500 mg 4x/j, pendant 7 jours	80 mg, dose unique	↓ de 20 %
Baicaline 50 mg 3x/j, pendant 14 jours	20 mg, dose unique	↓ de 47%
Régorafénib 160 mg 1x/j, pendant 14 jours	5 mg, dose unique	↑ d'un facteur 3,8

* Les données exprimées en évolution « d'un facteur x » représentent un rapport simple entre l'administration combinée et la rosuvastatine seule. Les données exprimées en évolution « en % » représentent la différence en % par comparaison à la rosuvastatine seule. « ↑ » représente une augmentation, « ↔ » représente une absence de changement, « ↓ » représente une diminution

**Plusieurs études d'interactions ont été réalisées avec différentes posologies de rosuvastatine ; le tableau ci-après présente le rapport le plus significatif
1x/j = une fois par jour ; 2x/j= 2 fois par jour ; 3x/j = 3 fois par jour ; 4x/j= 4 fois par jour

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Myrosor est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures de contraception appropriées.

Grossesse

Rosuvastatine :

Étant donné que le cholestérol et les produits de biosynthèse du cholestérol sont essentiels pour le développement du fœtus, le risque potentiel lié à l'inhibition de la HMG-CoA réductase dépasse le bénéfice lié au traitement durant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal fournissent des données limitées mettant en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si une patiente tombe enceinte pendant l'utilisation de Myrosor, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Ézétimibe :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'ézétimibe chez la femme enceinte. Les études chez l'animal évaluant l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Rosuvastatine :

La rosuvastatine est excrétée dans le lait des rates. Il n'existe pas de données sur l'excrétion de la rosuvastatine dans le lait maternel humain (voir rubrique 4.3).

Ézétimibe :

Des études réalisées chez le rat ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel chez la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données issues d'études cliniques sur les effets de l'ézétimibe sur la fertilité humaine. L'ézétimibe n'a pas altéré la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Myrosor n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets de la rosuvastatine et/ou de l'ézétimibe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte la survenue éventuelle d'étourdissements pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement d'intensité légère et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont été retirés des études pour cause d'effets indésirables.

Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2396 patients, en association avec une statine chez 11308 patients ou avec le fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables observés

était identique avec l'ézétimibe et avec le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison des événements indésirables était comparable pour l'ézétimibe et le placebo.

Selon les données disponibles, 1200 patients ont pris l'association composée de rosuvastatine et d'ézétimibe dans le cadre d'études cliniques. Comme mentionné dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquemment signalés en rapport avec le traitement combiné par rosuvastatine-ézétimibe chez les patients hypercholestérolémiques sont les élévations des transaminases hépatiques, les troubles gastro-intestinaux et les douleurs musculaires. Il s'agit là d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, on ne peut exclure une interaction pharmacodynamique, se manifestant par des effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe (voir rubrique 5.2).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : Fréquent ($\geq 1/100$, $1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			thrombocytopénie ²		thrombocytopénie ⁵
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité, dont angio-œdème ²		hypersensibilité (incluant éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème) ⁵
Affections endocriniennes	diabète sucré ^{1,2}				
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit ³			
Affections psychiatriques					dépression ^{2,5}
Affections du système nerveux	céphalées ^{2,4} , étourdissements ²	paresthésie ⁴		polyneuropathie ² , perte de mémoire ²	neuropathie périphérique ² , troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars) ² , étourdissements ⁵ , 'paresthésie ⁵ , Myasthénie ^{2,-}
Affections oculaires					Myasthénie oculaire ²
Affections vasculaires		bouffées de chaleur ³ , hypertension ³			

Résumé des caractéristiques du produit

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux ³			toux ² , dyspnée ^{2,5}
Affections gastro-intestinales	constipation ² , nausées ² , douleurs abdominales ^{2,3} , diarrhée ³ , flatulence	dyspepsie ³ , reflux gastro- œsophagien ³ , nausées ³ , sécheresse buccale ⁴ , gastrite	pancréatite ²		diarrhée ² , pancréatite ⁵ , constipation ⁵
Affections hépatobiliaires			élévation des transaminases hépatiques ²	ictère ² , hépatite ²	hépatite ⁵ , lithiase biliaire ⁵ , cholécystite ⁵
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit ^{2,4} , éruption cutanée ^{2,4} , urticaire ^{2,4}			syndrome de Stevens- Johnson ² , érythème polymorphe ⁵ , syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgie ^{2,4}	arthralgie ³ ; spasmes musculaires ³ , douleur cervicale ³ , dorsalgies ⁴ , faiblesse musculaire ⁴ , douleur dans les extrémités ⁴	myopathie (y compris myosite) ² , rhabdomyolyse ² , syn-drome lupique, rupture musculaire	arthralgie ²	myopathie nécrosante auto- immune ² , troubles tendineux , parfois complicés par une rupture ² , arthralgie ⁵ , myalgie ⁵ , myopathie/ rhabdomyolyse ⁵ (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires				hématurie ²	
Affections des organes de reproduction et du sein				gynécomastie ²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie ² , fatigue ³	douleur thoracique ³ , douleur ³ , asthénie ⁴ ; œdème périphérique ⁴			œdème ² , asthénie ⁵

Investigations	Élévation des ALAT et/ou des ASAT ⁴	Élévation des ALAT et/ou des ASAT ³ , élévation des taux sanguins de CPK ³ ; élévation de la gamma-glutamyl-transférase ³ ; résultats anormaux des tests de la fonction hépatique ³			
-----------------------	--	---	--	--	--

¹ La fréquence dépendra de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension) - pour la rosuvastatine.

² Profil d'effets indésirables de la rosuvastatine basé sur des données émanant d'études cliniques et reposant sur une vaste expérience postérieure à la mise sur le marché.

³ Ezétimibe en monothérapie. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ezétimibe (N=2396), selon une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (N=1159).

⁴ Ezétimibe administré en association avec une statine. Des effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ezétimibe administré en association avec une statine (N=11308), selon une incidence supérieure à celle observée avec la statine administrée seule (N=9361).

⁵ Autres effets indésirables de l'ézétimibe, rapportés après la mise sur le marché. Étant donné que ces événements indésirables ont été identifiés sur la base de notifications spontanées, leurs véritables fréquences ne sont pas connues et ne peuvent être exprimées.

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG CoA réductase, l'incidence des effets indésirables du médicament a tendance à dépendre de la dose.

Effets rénaux : Une protéinurie, détectée lors de l'analyse d'urine par bandelette réactive et le plus souvent d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par la rosuvastatine. Une modification des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau « ++ » ou davantage a été observée temporairement au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients, ainsi que chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure de la modification de « absence ou traces » à « + » a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience postérieure à la mise sur le marché.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine, mais les études cliniques montrent que son incidence est faible.

Effets sur les muscles squelettiques : On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques, par exemple des myalgies, des myopathies (y compris la myosite) et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse avec ou sans dysfonctionnement rénal aigu, chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg.

Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez des patients traités par rosuvastatine ; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et

transitoires. En cas de taux élevés de CK ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement sera interrompu (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques : Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a observé une augmentation des transaminases liée à la dose chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine ; la majorité de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires.

Les effets indésirables suivants ont été notifiés sous certaines statines :

- Dysfonction sexuelle
- Cas exceptionnels de pneumonie interstitielle, en particulier lors de traitements à long terme (voir rubrique 4.4).

Le nombre de rapports de rhabdomyolyse, d'événements rénaux sévères et d'événements hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) est plus élevé avec la dose de rosuvastatine de 40 mg.

Valeurs biologiques

Au cours des études cliniques contrôlées menées en monothérapie, l'incidence des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times \text{LSN}$, successives) a été similaire avec l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les études cliniques d'administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe en association à une statine, et de 0,4 % chez les patients traités par une statine seule. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et non associées à une cholestase ; les valeurs sont revenues aux valeurs initiales à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques, des taux de CPK $> 10 \times \text{LSN}$ ont été observés chez 4 des 1674 patients sous ézétimibe seul (soit 0,2 %) contre 1 des 786 patients sous placebo (soit 0,1 %) ; ainsi que chez 1 des 917 patients sous ézétimibe associé à une statine (soit 0,1 %) contre 4 des 929 patients sous statine seule (soit 0,4 %). Il n'y a pas eu d'augmentation excessive des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe en comparaison avec le groupe témoin (placebo ou statine seule) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Myrosor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1).

Rosuvastatine :

Dans une étude clinique menée chez les enfants et les adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations des taux de créatine kinase $> 10 \times \text{LNS}$ et la survenue symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observées plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez les adultes. À d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents et chez les adultes.

Ézétimibe :

Patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans)

Dans une étude menée chez des enfants (âgés de 6 à 10 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale ($n = 138$), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times \text{LSN}$, successives) ont été observées chez 1,1% des patients (1 patient) dans le groupe ézétimibe, contre 0% des patients dans le groupe placebo. Aucune élévation des taux de CK ($\geq 10 \times \text{LSN}$) n'a été rapportée. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Dans une autre étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, successives) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, contre 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des taux de CK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données de littérature publiées sur le surdosage de rosuvastatine.

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de rosuvastatine.

Dans des études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour à 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours, ou à la dose de 40 mg/jour à 18 patients présentant une hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours, a été généralement bien tolérée. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3000 mg/kg chez le chien.

Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec l'ézétimibe ; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des effets indésirables. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être mis en place. La fonction hépatique et les taux sériques de CK doivent être surveillés. Il est peu probable qu'une hémodialyse se révèle bénéfique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hypolipémiants : inhibiteurs de la HMG CoA réductase associés à d'autres hypolipémiants.

Code ATC : C10BA06

Rosuvastatine

Mécanisme d'action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme limitante qui convertit la 3-hydroxy-3-méthyl glutaryl coenzyme A en mévalonate, un

précurseur du cholestérol. Le site principal de l'activité de la rosuvastatine se situe au niveau du foie, l'organe cible pour la réduction du cholestérol.

La rosuvastatine augmente le nombre de récepteurs hépatiques LDL à la surface des cellules, améliorant ainsi l'assimilation et le catabolisme du LDL, et inhibe la synthèse hépatique du VLDL, réduisant ainsi le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides, et augmente les taux de HDL-cholestérol. La rosuvastatine diminue également les ApoB, les fractions non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG et augmente les ApoA-I (voir tableau 1). La rosuvastatine diminue également les rapports LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C et le non-HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA-I.

Réponse en fonction de la dose chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb)

(variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	Non-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Un effet thérapeutique est obtenu dans la semaine qui suit l'instauration du traitement et 90 % de la réponse maximale s'obtient dans un délai de 2 semaines. En général, la réponse maximale est obtenue en 4 semaines et se maintient par la suite.

Ézétimibe

L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe est utilisé par voie orale. Son mécanisme d'action diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal, alors que les statines diminuent la synthèse hépatique du cholestérol. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément avec des mécanismes distincts entraînent une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de 2 semaines réalisée auprès de 18 patients atteints d'hypercholestérolémie a montré que l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 %, par rapport à un placebo.

Plusieurs études précliniques ont été réalisées en vue de déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [¹⁴C]-cholestérol, mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinyl estradiol, ou des vitamines liposolubles A et D.

Des études épidémiologiques ont montré que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires varient directement en fonction du taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol, et sont inversement proportionnelles au taux de HDL-cholestérol. L'administration d'ézétimibe avec

une statine est efficace pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne et présentant des antécédents de SCA.

Co-administration de rosuvastatine et d'ézétimibe

Efficacité clinique

Une étude clinique de 6 semaines, randomisée, en double aveugle, avec groupes parallèles, a évalué la sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe (10 mg) en complément à un traitement stable par rosuvastatine, par rapport à une augmentation posologique de rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg (n=440). Des données groupées ont montré que l'ajout de l'ézétimibe à un schéma stable de rosuvastatine 5 mg ou 10 mg a réduit le LDL-cholestérol de 21 %. Par ailleurs, le doublement de la posologie de rosuvastatine à 10 mg ou à 20 mg a réduit le LDL-cholestérol de 5,7 % (différence entre les groupes de 15,2 %, p <0,001). Individuellement, l'association ézétimibe/rosuvastatine 5 mg a réduit le LDL-cholestérol plus que ne l'a fait la rosuvastatine 10 mg (différence de 12,3 %, p <0,001), et l'association ézétimibe/rosuvastatine 10 mg a réduit le LDL-cholestérol plus que ne l'a fait la rosuvastatine 20 mg (différence de 17,5 %, p <0,001).

Une étude randomisée de 6 semaines a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la rosuvastatine 40 mg seule ou associée à l'ézétimibe 10 mg chez des patients présentant un risque élevé de maladie coronarienne (n=469). Un nombre significativement plus élevé de patients recevant l'association rosuvastatine/ézétimibe, par rapport à ceux recevant la rosuvastatine seule, ont atteint leurs valeurs cibles de LDL-cholestérol selon l'ATP III (< 100 mg/dl, 94.0 % vs 79.1 %, p <0,001). La rosuvastatine 40 mg a amélioré efficacement le profil de lipides athérogènes dans cette population à haut risque.

Une étude de 12 semaines randomisée et ouverte a examiné le taux de réduction de LDL-cholestérol dans chaque groupe de traitement (rosuvastatine 10 mg plus ézétimibe 10 mg, rosuvastatine 20 mg/ézétimibe 10 mg, simvastatine 40/ézétimibe 10 mg, simvastatine 80/ézétimibe 10 mg). La réduction, par rapport à la référence, obtenue avec les associations à base de rosuvastatine à faible dose était de 59,7 %, soit un pourcentage significativement supérieur à la réduction obtenue avec les associations à base de simvastatine à faible dose, qui était de 55,2 % (p<0,05). Par ailleurs, le traitement par l'association à base de rosuvastatine à dose élevée a réduit le LDL-cholestérol de 63,5 %, contre une réduction de 57,4 % obtenue avec l'association à base de simvastatine à dose élevée (p<0,001).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Myrosor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de taux élevés de cholestérol (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Traitement combiné par rosuvastatine et ézétimibe

L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a induit une augmentation d'un facteur 1,2 de l'ASC de la rosuvastatine chez les sujets souffrant d'hypercholestérolémie. Une interaction pharmacodynamique, se manifestant par des effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe, ne peut être exclue.

Rosuvastatine

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes environ 5 heures après l'administration orale. La biodisponibilité absolue avoisine les 20 %.

Distribution : La rosuvastatine est largement absorbée par le foie, qui est le site principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-C. Le volume de distribution de la rosuvastatine est d'environ 134 litres. Environ 90 % de la rosuvastatine est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation : La rosuvastatine subit une métabolisation limitée (10 % environ). Des études de métabolisme *in vitro* utilisant des hépatocytes humains ont montré que la rosuvastatine est un substrat médiocre pour le métabolisme dépendant du cytochrome P450. Le CYP2C9 était la principale isoenzyme impliquée dans la biotransformation ; les autres isoenzymes impliquées, mais dans une moindre mesure, étaient les isoenzymes 2C19, 3A4 et 2D6. Les principaux métabolites identifiés étaient le dérivé N-déméthylé, et les métabolites de type lactone. Le métabolite N-déméthylé est approximativement 50 % moins actif que la rosuvastatine, alors que la forme lactone est considérée comme cliniquement inactive. Enfin, plus de 90 % de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase circulante est due à la rosuvastatine.

Élimination : Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces (sous la forme de substance active absorbée et non absorbée), le reste étant excrété par voie urinaire. Environ 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 19 heures environ. La demi-vie d'élimination n'augmente pas avec des doses plus élevées. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est d'environ 50 litres/heure (coefficient de variation 21,7 %). Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la capture de rosuvastatine par le foie se fait au niveau de la membrane vectrice OATP-C. Ce transporteur est important pour l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité : l'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose. Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée suite à l'administration de doses quotidiennes multiples.

Populations particulières

Âge et sexe : Aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la rosuvastatine n'a été observé chez les adultes en fonction de l'âge ou du sexe. L'exposition chez les enfants et adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote semble être similaire ou inférieure à celle des patients adultes ayant une dyslipidémie (voir ci-dessous « Population pédiatrique »).

Origine ethnique : Les études de pharmacocinétique montrent un doublement environ de l'ASC médiane et de la C_{max} chez les patients asiatiques (patients japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens), par rapport aux Caucasiens ; les patients d'origine indo-asiatique présentent une multiplication par un facteur 1,3 environ des valeurs médianes de l'ASC et de la C_{max} . Une analyse de la pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

Insuffisance rénale : Dans une étude menée avec des sujets insuffisants rénaux de degré divers, aucun effet n'a été observé sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou du dérivé N-déméthylé en cas de pathologie rénale légère à modérée. Les sujets atteints d'insuffisance sévère ($CrCl < 30$ ml/min) ont vu leur concentration plasmatique augmenter d'un facteur 3 et d'un facteur 9 pour le dérivé N-déméthylé, par rapport aux volontaires sains. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de rosuvastatine chez des sujets sous hémodialyse étaient environ 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.

Insuffisance hépatique : Dans une étude menée sur des patients atteints d'insuffisance hépatique à des degrés divers, aucune augmentation de l'exposition à la rosuvastatine n'a

été mise en évidence chez des sujets dont le score de Child-Pugh était inférieur ou égal à 7. Toutefois, chez deux sujets ayant un score de Child-Pugh de 8 et 9, l'exposition systémique a été au moins doublée par rapport aux patients ayant un score Child-Pugh plus faible. On ne dispose d'aucune donnée chez les sujets ayant des scores de Child-Pugh supérieurs à 9.

Polymorphismes génétiques : L'élimination des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, repose sur les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant un polymorphisme génétique SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il existe un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition accrue à la rosuvastatine (ASC), par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique ; néanmoins, chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Myrosor est recommandée.

Population pédiatrique :

Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) conduites chez des patients pédiatriques, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 à 17 ou de 6 à 17 ans (214 patients au total), ont montré que l'exposition des patients pédiatriques apparaît comparable ou inférieure à celle des patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en termes de dose et de temps pendant toute la période de 2 ans.

Ézétimibe

Absorption : Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante conjugaison conduisant à la formation d'un composé glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glucuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glucuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut être déterminée, car le produit est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux adaptés aux injections.

L'administration concomitante d'aliments (repas riches en graisses ou repas sans graisses) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe. De ce fait, l'ézétimibe peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques humaines est de 99,7% pour l'ézétimibe et de 88 à 92% pour l'ézétimibe-glucuronide.

Biotransformation : L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé chez toutes les espèces évaluées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; un recyclage entérohépatique significatif est observé. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glucuronide est d'environ 22 heures.

Élimination : Chez l'homme, après administration orale de ^{14}C -ézétimibe (20 mg), l'ézétimibe total représente environ 93% de la radioactivité totale du plasma. Environ 78% de la radioactivité est récupérée dans les selles et 11% dans les urines sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, aucune radioactivité n'était détectable dans le plasma.

Populations particulières

Âge et sexe : Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez le sujet âgé (≥ 65 ans) que chez le sujet jeune (18 à 45 ans). Le profil en termes de réduction du LDL-cholestérol et de sécurité est comparable chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités par ézétimibe. Aucun ajustement posologique n'est donc requis chez les patients âgés. Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (d'environ 20%) chez la femme que chez l'homme. Le profil en termes de réduction du LDL-cholestérol et de sécurité est comparable chez l'homme et la femme traités par ézétimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique ne s'impose en fonction du sexe.

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($n = 8$, clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min/1,73m²), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation d'un facteur 1,5 environ de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total par rapport aux sujets sains ($n = 9$). Ce résultat n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Dès lors, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Dans cette étude, un patient transplanté rénal recevant de nombreux médicaments, dont la ciclosporine, a présenté une exposition à l'ézétimibe total 12 fois supérieure.

Insuffisance hépatique : Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'un facteur 1,7 environ chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh de 5 ou 6), par rapport aux sujets sains. Une étude en administration répétée (posologie de 10 mg par jour), d'une durée de 14 jours, menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 7 et 9), montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'un facteur 4 environ au Jour 1 et au Jour 14, par rapport aux sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child Pugh > 9), l'ézétimibe n'est pas recommandé en raison des effets inconnus d'une exposition accrue à cette substance chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique de l'ézétimibe est similaire chez l'enfant ≥ 6 ans et chez l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents est limitée aux patients présentant une HFHo, une HFHe ou une sitostérolémie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études portant sur la co-administration d'ézétimibe avec des statines, les effets toxiques observés sont essentiellement ceux habituellement observés avec les statines. Certains effets toxiques sont cependant plus importants que ceux observés par un traitement par une statine seule ; ceci est attribué aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées avec le traitement combiné. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques. Chez le rat, des cas de myopathies ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme (environ 20 fois le niveau de l'ASC des statines et 500 à 2000 fois le niveau de l'ASC des métabolites actifs).

Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique lorsque l'ézétimibe est administré seul ou en association avec une statine. Les tests de carcinogénicité à long terme de l'ézétimibe se sont révélés négatifs.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de statines n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat. Chez la lapine gravide, un petit nombre de déformations squelettiques (fusion des

vertèbres thoraciques et caudales, réduction du nombre des vertèbres caudales) ont été observées.

Rosuvastatine : Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les tests spécifiques examinant les effets sur l'hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais constatés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires au niveau d'expositions cliniques, sont les suivants : dans les études de toxicité en administration répétée, on a observé des modifications histopathologiques au niveau du foie chez la souris et le rat - résultant probablement d'un effet pharmacologique de la rosuvastatine - ainsi que, dans une moindre mesure, des effets sur la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. En outre, une toxicité testiculaire a été observée chez le singe et le chien à des doses plus élevées. Une toxicité sur la reproduction a été mise en évidence chez le rat, avec une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi qu'une diminution de la survie des jeunes à des doses materno-toxiques, lorsque les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

Ézétimibe : Aucun organe cible n'a été identifié dans les études de toxicité chronique réalisées chez l'animal avec l'ézétimibe. Chez le chien traité pendant quatre semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), les concentrations de cholestérol dans la bile vésiculaire ont été multipliées par un facteur compris entre 2,5 et 3,5. Par contre, une étude d'un an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ou d'autres effets hépatobiliaires. La signification de ces données chez l'homme n'est pas connue. Un risque lithogène lié à l'utilisation thérapeutique d'ézétimibe ne peut être exclu.

L'ézétimibe n'exerce aucun effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle, il ne s'est pas avéré tératogène chez le rat et le lapin, et n'a pas affecté le développement pré- ou post-natal. L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravide recevant des doses multiples de 1000 mg/kg/jour. L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a entraîné des morts embryonnaires.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Rosuvastatine - Noyau

Amidon prégélatinisé (maïs)
Cellulose microcristalline (E460)
Méglumine
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E341)
Crospovidone (E1202)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarylfumarate de sodium

Ézétimibe - Noyau

Mannitol (E421)
Hydroxyanisole butylé (E320)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Croscarmellose sodique (E468)
Povidone (K-30) (E1201)
Oxyde de fer rouge (E172)
Stéarate de magnésium (E470 b)
Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans pour Myrosor 10 mg/10 mg

3 ans pour Myrosor 20 mg/10 mg

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Myrosor 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en OPA/Al/PVC-Al.

Emballages de 10, 30, 60, 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B - 1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE536257

Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE536266

LU:

Myrosor 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : 2019050096

- 0872454 : 1*10 cpr. ss blist.

- 0872468 : 3*10 cpr. ss blist.

Résumé des caractéristiques du produit

- 0872471 : 6*10 cpr. ss blist.
- 0872485 : 9*10 cpr. ss blist.

Myrosor 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : 2019050097

- 0872499 : 1*10 cpr. ss blist.
- 0872504 : 3*10 cpr. ss blist.
- 0872518 : 6*10 cpr. ss blist.
- 0872521 : 9*10 cpr. ss blist.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11.10.2018

Date de renouvellement de l'autorisation : 24.08.2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2025

Date d'approbation : 05/2025