

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rosuvastatin Sandoz 5 mg comprimés pelliculés
Rosuvastatin Sandoz 10 mg comprimés pelliculés
Rosuvastatin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés
Rosuvastatin Sandoz 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 26 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 53 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 106 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 212 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

5 mg comprimés pelliculés :

Comprimés pelliculés marron, ronds, d'un diamètre d'environ 5 mm.

10 mg comprimés pelliculés :

Comprimés pelliculés marron, ronds, d'un diamètre d'environ 6 mm, portant l'inscription « RSV 10 » en relief sur une face

20 mg comprimés pelliculés :

Comprimés pelliculés marron, ronds, d'un diamètre d'environ 8 mm, portant l'inscription « RSV 20 » en relief sur une face

40 mg comprimés pelliculés :

Comprimés pelliculés marron, ronds, d'un diamètre d'environ 10 mm, portant l'inscription « RSV 40 » en relief sur une face

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypercholestérolémie

Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec une hypercholestérolémie primaire (type IIa y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) ou une dyslipidémie mixte (type IIb), en complément d'un régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (ex. : exercice, perte de poids) ne suffit pas

Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (ex. : aphérèse des lipoprotéines de faible densité) ou si ces traitements ne sont pas appropriés

Prévention des événements cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients considérés comme présentant un risque élevé de développer un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction d'autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant l'instauration du traitement, le patient devra suivre un régime hypocholestérolémiant standard qu'il devra continuer pendant le traitement. La dose doit être déterminée au cas par cas selon l'objectif du traitement et la réponse du patient, en se basant sur les lignes directrices actuelles par consensus.

Rosuvastatin Sandoz peut être administré à n'importe quel moment de la journée, lors ou en dehors des repas.

Traitement de l'hypercholestérolémie

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg, une fois par jour, par voie orale chez les patients naïfs de tout traitement par une statine ou chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Le choix de la dose initiale se base sur le taux de cholestérol de chaque patient et du risque cardiovasculaire futur, ainsi que sur le risque éventuel que des effets indésirables surviennent (voir ci-après). Un ajustement posologique visant à atteindre le palier posologique suivant peut être entrepris après 4 semaines, si nécessaire (voir rubrique 5.1).

Suite à l'augmentation du taux de notification des effets indésirables avec la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (voir rubrique 4.8), le passage à une dose maximale de 40 mg ne devra être envisagé que chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie sévère accompagnée d'un risque cardiovasculaire élevé (en particulier chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale), qui n'atteindront pas les objectifs du traitement avec une dose de 20 mg et pour qui un suivi de routine doit être mis en place (voir rubrique 4.4).

Un suivi par un spécialiste est recommandé lorsque le patient commence à prendre la dose de 40 mg.

Prévention des événements cardiovasculaires

Dans le cadre de l'étude visant à évaluer la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, la dose utilisée était de 20 mg par jour (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

L'utilisation en pédiatrie est exclusivement réservée aux spécialistes.

Enfants et adolescents âgés entre 6 et 17 ans (stades < II-V sur l'échelle de Tanner)

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les enfants et les adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituelle est de 5 mg par jour.

- Chez les enfants âgés entre 6 et 9 ans, qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose habituelle varie entre 5 et 10 mg, une fois par jour, par voie orale. L'innocuité et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées au sein de cette population.
- Chez les enfants âgés entre 10 et 17 ans, qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose habituelle varie entre 5 et 20 mg, une fois par jour, par voie orale. L'innocuité et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées au sein de cette population.

Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance du traitement par les patients pédiatriques, tel que cela est prévu par les recommandations thérapeutiques au sein de la population pédiatrique (voir rubrique 4.4). Les enfants et les adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'instauration du traitement par rosuvastatine ; le régime devra être poursuivi pendant la durée du traitement par rosuvastatine.

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 une fois par jour en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation précédente d'une statine est conseillée. 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 (voir rubrique 4.4). Les enfants et les adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par la rosuvastatine, ce régime devant être poursuivi pendant toute la durée du traitement avec la rosuvastatine. L'expérience est limitée pour des doses autres que 20 mg dans cette population.

Les comprimés de 40 mg ne sont pas adaptés pour les patients pédiatriques.

Enfants âgés de moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité d'utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Ainsi, l'utilisation de Rosuvastatin Sandoz n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Personnes âgées

Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). Aucun autre ajustement posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'utilisation de Rosuvastatin Sandoz chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée à toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée chez les sujets dont les scores de Child Pugh étaient de 7 ou moins. Toutefois, une augmentation de l'exposition

systémique a été observée chez les sujets dont les scores de Child Pugh étaient de 8 et 9 (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Aucune expérience n'a été acquise chez les sujets dont le score de Child Pugh est supérieur à 9. Rosuvastatin Sandoz est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

Race

Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez les sujets asiatiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients ayant des origines asiatiques. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients.

Polymorphismes génétiques

Certains types de polymorphismes génétiques sont connus pour induire une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Chez les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, une dose journalière de Rosuvastatin Sandoz plus faible est recommandée.

Patients présentant des facteurs les prédisposant à une myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs les prédisposant à une myopathie (voir rubrique 4.4).

La dose de 40 mg est contre-indiquée chez certains de ces patients (voir rubrique 4.3).

Traitements concomitants

La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (ex. : OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris de rhabdomyolyse) est augmenté lorsque la rosuvastatine est administrée en concomitance avec certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine, en raison des interactions avec ces protéines de transport (ex. : la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéase, y compris l'association ritonavir/atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5). Dans la mesure du possible, d'autres médicaments devront être pris en considération et, si nécessaire, il conviendra d'envisager d'interrompre temporairement le traitement par Rosuvastatin Sandoz. Dans les situations où l'administration de ces médicaments en concomitance avec Rosuvastatin Sandoz est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements posologiques de Rosuvastatin Sandoz devront être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Rosuvastatin Sandoz est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- chez les patients atteints d'une maladie hépatique évolutive y compris des élévations inexplicables et persistantes des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ;
- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;
- chez les patients présentant une myopathie ;
- chez les patients recevant une combinaison concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5) ;
- chez les patients recevant de la ciclosporine en concomitance ;
- pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception appropriés.

La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs les prédisposant à une myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent les suivants :

- une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ;
- une hypothyroïdie ;
- des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires ;
- des antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou une fibrate ;
- une consommation excessive d'alcool ;
- des situations où une augmentation des taux plasmatiques peut avoir lieu ;
- des origines asiatiques ;
- une utilisation concomitante de fibrates.

(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets rénaux

Une protéinurie, mise en évidence par des tests à bandelette réactive et le plus souvent d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités avec des doses élevées de rosuvastatine, en particulier une dose de 40 mg ; dans la plupart des cas, il s'agissait d'un phénomène transitoire ou intermittent. Il a été montré que la protéinurie ne révèle pas de maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 4.8). Le nombre d'événements rénaux graves rapportés dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit est plus important lorsque la dose de 40 mg est utilisée. Une évaluation de la fonction rénale devra être envisagée pendant le suivi de routine, chez les patients traités à une dose de 40 mg.

Effets musculosquelettiques

Les effets sur les muscles squelettiques (ex. : myalgie, myopathie et, rarement, rhabdomyolyse) ont été rapportés chez les patients traités par rosuvastatine avec toutes les doses, et en particulier avec des doses supérieures à 20 mg. De très rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés avec l'utilisation de l'ézétimibe en association avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.5) et il conviendra de faire preuve de prudence avec leur utilisation combinée.

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le nombre de rhabdomyolyses associées à la prise de la rosuvastatine, qui ont été rapportées dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit est plus important lorsque la dose de 40 mg est utilisée.

Contrôle de la créatine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être contrôlée suite à un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK, qui pourrait prêter à confusion lors de l'interprétation des résultats. Si les taux de CK sont initialement très élevés (> 5 fois la LSN), un test de confirmation sera effectué dans les 5 à 7 jours suivants. Si ce test confirme un taux de CK plus de 5 fois supérieur à la LSN, le traitement ne devra pas être instauré.

Avant le traitement

Rosuvastatin Sandoz, comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, devra être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs les prédisposant à une myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent les suivants :

- une insuffisance rénale ;
- une hypothyroïdie ;
- des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires ;
- des antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou une fibrate ;
- une consommation excessive d'alcool ;
- un âge supérieur à 70 ans ;

- des situations où une augmentation des taux plasmatiques peut avoir lieu (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2) ;
- une utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le risque du traitement devrait être pris en considération par rapport aux bienfaits éventuels, et un suivi clinique est recommandé. Si les taux de CK sont initialement très élevés (supérieurs à 5 fois la LSN), le traitement ne sera pas instauré.

Pendant le traitement

Il sera demandé aux patients de signaler immédiatement toute douleur, faiblesse ou crampe musculaire inexplicable, surtout si ces symptômes sont associés à des malaises ou à de la fièvre. Les taux de CK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement devra être interrompu si les taux de CK sont fortement élevés (supérieurs à 5 fois la LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne au quotidien (même si les taux de CK sont égaux ou inférieurs à 5 fois la LSN). Si les symptômes disparaissent et les taux de CK se normalisent, alors il pourra être possible d'envisager de réinstaurer le traitement par Rosuvastatin Sandoz ou d'utiliser un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à la dose la plus faible possible, et en veillant à ce que les patients soient étroitement suivis. Un contrôle de routine des taux de CK chez les patients asymptomatiques n'est pas justifié. De très rares cas de myopathie nécrosante immuno-médiée (MNIM) pendant ou après un traitement par une statine – y compris par rosuvastatine – ont été rapportés. La MNIM est cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire proximale et un taux sérique élevé de créatine kinase, qui persistent malgré l'interruption du traitement par une statine.

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). Rosuvastatin Sandoz 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.

Dans le cadre des essais cliniques, aucune augmentation des effets musculosquelettiques n'a été mise en évidence chez le petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine et un traitement en concomitance. Toutefois, une augmentation de l'incidence des cas de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec des dérivés de l'acide fibrique, y compris du gemfibrozil, de la ciclosporine, de l'acide nicotinique, des antifongiques azolés, des inhibiteurs de protéase et des antibiotiques de la famille des macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en concomitance avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Par conséquent, l'association de Rosuvastatin Sandoz et du gemfibrozil n'est pas recommandée. Les avantages d'altérations ultérieures des taux de lipides, résultant de l'utilisation de Rosuvastatin Sandoz en association avec des fibrates ou de la niacine devront être attentivement évalués par rapport aux risques éventuels de telles associations. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation concomitante d'une fibrate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

La rosuvastatine ne doit pas être administrée en concomitance avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou bien dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients chez qui l'utilisation d'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine devra être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (y compris des cas dont l'issue était le décès des patients) chez des patients ayant reçu de l'acide fusidique en association avec des statines (voir rubrique 4.5). Il conviendra de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils développent des symptômes de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statine pourra être réinstauré sept jours après la dernière administration de l'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles où un traitement prolongé par voie systémique, à base d'acide fusidique, est nécessaire (ex. : dans le traitement d'infections sévères), la nécessité d'administrer de la rosuvastatine en association avec de l'acide fusidique devra uniquement être envisagée au cas par cas et sous étroite surveillance médicale.

Rosuvastatin Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une affection grave, aiguë et suggérant la présence d'une myopathie ou les prédisposant au développement d'une insuffisance rénale en conséquence d'une rhabdomyolyse (ex. : septicémie, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, affections métaboliques, endocriniennes et électrolytiques sévères ; ou convulsions incontrôlées).

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 (voir rubrique 4.8). 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 Rosuvastatin Sandoz 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 Rosuvastatin Sandoz, le traitement par Rosuvastatin Sandoz ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Effets hépatiques

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, Rosuvastatin Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités excessives d'alcool et/ou qui ont des antécédents d'affections hépatiques.

Il est recommandé que des tests de la fonction hépatique soient réalisés avant et 3 mois après l'instauration du traitement. La prise de Rosuvastatin Sandoz doit être interrompue ou la posologie doit être réduite si le taux sérique de transaminases est supérieur à trois fois la limite supérieure de la normale. Le nombre d'événements hépatiques graves (correspondant principalement à une élévation des transaminases hépatiques) rapportés dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit est plus important lorsque la dose de 40 mg est utilisée.

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

Race

Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition au médicament chez les patients asiatiques par rapport aux personnes caucasiennes (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Inhibiteurs de protéase

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets ayant reçu de la rosuvastatine en concomitance avec divers inhibiteurs de protéase en association avec le ritonavir. Il convient de tenir compte des avantages de l'abaissement des taux de lipides en utilisant Rosuvastatin Sandoz chez des patients atteints du VIH, recevant des inhibiteurs de protéase, et de l'augmentation éventuelle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine au moment d'instaurer le traitement par Rosuvastatin Sandoz ou d'en augmenter les doses chez les patients traités par des inhibiteurs de protéase. Une utilisation en concomitance avec certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée à moins que la posologie de Rosuvastatin Sandoz ait été ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, notamment en cas de traitement sur le long terme (voir rubrique 4.8). Des symptômes caractéristiques de la maladie peuvent comprendre une dyspnée, une toux sèche et une détérioration de l'état de santé

général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on pense qu'un patient a développé une pneumopathie interstitielle, le traitement par une statine devra être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacothérapeutique, augmentent le taux de glucose dans le sang et que, chez certains patients à haut risque de développer du diabète, elles peuvent entraîner une hyperglycémie pour laquelle des soins formels pour le diabète sont appropriés. Cependant, ce risque est contrebalancé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne doit donc pas être une raison pour arrêter le traitement par une statine. Les patients à risque (taux de glucose à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être suivis sur les plans clinique et biochimique, conformément aux lignes directrices nationales.

Au cours de l'étude JUPITER, la fréquence globale des cas de diabète rapportés était de 2,8 % dans le groupe traité par la rosuvastatine et de 2,3 % dans le groupe traité par placebo, principalement chez les patients présentant un glucose à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l.

Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et des caractéristiques sexuelles secondaires selon l'échelle de Tanner, chez les patients pédiatriques âgés entre 6 et 17 ans qui prennent de la rosuvastatine, est limitée à une période de deux ans. Après une prise du traitement de l'étude sur deux ans, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturité sexuelle n'a été observé (voir rubrique 5.1).

Suite à un effort physique ou à une augmentation de l'activité physique, des élévations de la CK supérieures à 10 fois la LSN et des symptômes musculaires ont été observées plus fréquemment dans le cadre d'une étude clinique menée auprès d'enfants et d'adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, par rapport aux observations faites lors d'essais cliniques réalisés auprès d'adultes (voir rubrique 4.8).

Rosuvastatin Sandoz contient du lactose et du sodium.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Effet de médicaments administrés en concomitance sur la rosuvastatine

Inhibiteurs des protéines de transport : la rosuvastatine est un substrat pour certaines protéines de transport, y compris le transporteur hépatocytaire d'influx OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration de rosuvastatine en concomitance avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de ces protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine et une augmentation du risque de myopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4 et Tableau 1 de la rubrique 4.5).

Ciclosporine : lors d'un traitement associant la rosuvastatine et la ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez des volontaires sains (voir Tableau 1). L'utilisation de Rosuvastatin Sandoz est contre-indiquée chez les patients recevant de la ciclosporine en concomitance (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

Inhibiteurs de protéase : bien que le mécanisme exact de l'interaction soit inconnu, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de protéase peut fortement augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1). Par exemple, dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'une association de deux inhibiteurs de protéase (300 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir) chez des volontaires sains, a été associée à une multiplication de l'ASC et de la C_{max} respectivement par trois et par sept environ. L'utilisation de Rosuvastatin Sandoz en concomitance avec certaines associations d'inhibiteurs de protéase peut être envisagée après un examen approfondi des ajustements posologiques de Rosuvastatin Sandoz, sur la base de l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.4 et Tableau 1 de la rubrique 4.5).

Gemfibrozil et autres hypolipémiants : l'utilisation de la rosuvastatine en concomitance avec le gemfibrozil a entraîné une multiplication par deux de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

Sur la base de données issues d'études d'interaction spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique pertinente avec le fénofibrate n'est attendue ; toutefois une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (supérieures ou égales à 1 g/jour) augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent entraîner une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'utilisation concomitante avec un fibrate (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients devront également débiter le traitement à une dose de 5 mg.

Ézétimibe : l'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une multiplication par 1,2 de l'ASC de la rosuvastatine chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie (Tableau 1). Une interaction pharmacodynamique en termes d'effets indésirables, entre Rosuvastatin Sandoz et l'ézétimibe, ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.4).

Antiacide : l'administration simultanée de la rosuvastatine avec une suspension antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium a entraîné une diminution de la concentration plasmatique de la rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet était mitigé lorsque l'antiacide a été administré 2 heures après la rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Erythromycine : l'utilisation de la rosuvastatine en concomitance avec de l'érythromycine a entraîné une diminution de 20 % de l'ASC et une diminution de 30 % de la C_{max} de la rosuvastatine. Cette interaction peut être entraînée par une augmentation de la motilité intestinale, causée 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 faible substrat pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction cliniquement pertinente 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).

Ticagrélol : Le ticagrélol peut affecter l'excrétion rénale de la rosuvastatine, augmentant ainsi le risque d'accumulation de la rosuvastatine. Bien que le mécanisme exact ne soit pas connu, dans certains cas, l'administration concomitante de ticagrélol et de rosuvastatine a entraîné une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse. La surveillance de la fonction rénale et des CPK est recommandée lors de l'utilisation concomitante de ticagrélol et de rosuvastatine.

Interactions nécessitant des ajustements posologiques de la rosuvastatine (voir aussi Tableau 1) :

lorsqu'il est nécessaire d'administrer Rosuvastatin Sandoz en concomitance avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie de Rosuvastatin Sandoz doit être ajustée. Commencer avec une dose de 5 mg de Rosuvastatin Sandoz, une fois par jour, si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) correspond à une multiplication de sa valeur par 2 ou plus. La dose journalière maximale de Rosuvastatin Sandoz doit être ajustée pour que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne soit pas supérieure à celle d'une dose journalière de 40 mg de Rosuvastatin Sandoz, prise sans médicament entraînant des interactions, comme par exemple une dose de 20 mg de Rosuvastatin Sandoz avec du gemfibrozil (augmentation de l'exposition par un facteur de 1,9), et une dose de 10 mg de Rosuvastatin Sandoz avec l'association atazanavir/ritonavir (augmentation de l'exposition par un facteur de 3,1). S'il est observé que le médicament augmente l'ASC de la rosuvastatine de moins de 2 fois, la dose initiale ne doit pas être diminuée, mais des précautions doivent être prises si l'augmentation de la dose de Rosuvastatin Sandoz dépasse 20 mg.

Tableau 1. Effet de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition de la rosuvastatine (ASC ; par ordre d'importance décroissant) – données issues d'essais cliniques publiés		
Augmentation de 2 fois ou plus de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament responsable de l'interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprèvir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours	10 mg, dose unique	↑ 7,4 fois
Ciclosporine 75 mg, 2 fois par jour, jusqu'à 200 mg, 2 fois par jour, 6 mois	10 mg, 1 fois par jour, 10 jours	↑ 7,1 fois
Darolutamide 600 mg, 2 fois/jour, 5 jours	5 mg, dose unique	↑ 5,2 fois
Régorafenib 160 mg, 1 fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	↑ 3,8 fois
Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg, 1 fois par jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↑ 3,1 fois
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, dose unique	↑ 2,9 fois
Velpatasvir 100 mg, 1 fois par jour	10 mg, dose unique	↑ 2,7 fois
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg 1 fois par jour / dasabuvir 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	↑ 2,6 fois
Teriflunomide	Indisponible	↑ 2,5 fois
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,3 fois
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	5 mg, 1 fois par jour, 7 jours	↑ 2,2 fois
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg, 2 fois par jour, 17 jours	20 mg, 1 fois par jour, 7 jours	↑ 2,1 fois
Capmatinib 400 mg 2 fois/jour	10 mg, dose unique	↑ 2,1 fois
Clopidogrel 300 mg (dose de charge), puis 75 mg après 24 heures	20 mg, dose unique	↑ 2 fois
Fostamatinib 100 mg 2 fois/jour	20 mg, dose unique	↑ 2,0 fois
Febuxostat 120 mg 1 fois/jour	10 mg, dose unique	↑ 1,9 fois
Gemfibrozil 600 mg, 2 fois par jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↑ 1,9 fois
Tafamidis 61 mg, 2 fois par jour les jours 1 et 2, puis une fois par jour les jours 3 à 9	10 mg, dose unique	↑ 2,0 fois
Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament responsable de l'interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Eltrombopag 75 mg, 1 fois par jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,6 fois
Darunavir 600 mg / Ritonavir 100 mg, 2 fois par jour, 7 jours	10 mg, 1 fois par jour, 7 jours	↑ 1,5 fois
Tipranavir 500 mg / Ritonavir 200 mg, 2 fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois
Dronédarone 400 mg, 2 fois par jour	Donnée non disponible	↑ 1,4 fois

Itraconazole 200 mg, 1 fois par jour, 5 jours	10 mg, dose unique	**↑ 1,4 fois
Ezétimibe 10 mg, 1 fois par jour, 14 jours	10 mg, 1 fois par jour, 14 jours	**↑ 1,2 fois
Diminution de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament responsable de l'interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Erythromycine 500 mg, 4 fois par jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↓ 20 %
Baicaline 50 mg, 3 fois par jour, 14 jours	20 mg, dose unique	↓ 47 %
*Les données fournies sous forme de « x fois » représentent un simple rapport entre l'administration concomitante et la rosuvastatine seule. Les données fournies en % représentent la différence en % par rapport à la rosuvastatine seule. Une augmentation est représentée par le symbole « ↑ » et une diminution est représentée par le symbole « ↓ ». **Plusieurs études d'interaction ont été réalisées à différentes doses de rosuvastatine ; le tableau présente le rapport le plus significatif. ASC = aire sous la courbe		

Le médicament/les combinaisons suivantes n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'ASC de la rosuvastatine lors d'une co-administration :

Aleglitazar 0,3 mg dosage de 7 jours ; fenofibrate 67 mg dosage de 7 jours 3 fois/jour ; fluconazole 200 mg dosage de 11 jours 1 fois/jour ; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dosage de 8 jours 2 fois/jour ; ketoconazole 200 mg dosage de 7 jours 2 fois/jour ; rifampin 450 mg dosage de 7 jours 1 fois/jour ; silymarin 140 mg dosage de 5 jours 3 fois/jour.

Effet de la rosuvastatine sur les médicaments administrés en concomitance

Antagonistes de la vitamine K : comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'instauration du traitement ou l'augmentation des doses de Rosuvastatin Sandoz chez les patients traités simultanément par des antagonistes de la vitamine K (ex. : la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation de l'*International Normalised Ratio* (INR). L'interruption du traitement par Rosuvastatin Sandoz ou la diminution des doses peut entraîner une diminution de l'INR. Dans de telles situations, un contrôle approprié de l'INR est requis.

Contraceptifs oraux / Traitement hormonal de substitution : l'utilisation de la rosuvastatine en concomitance avec un contraceptif oral a entraîné une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel respectivement de 26 % et de 34 %. L'augmentation de ces taux plasmatiques doit être prise en considération au moment de choisir les doses des contraceptifs oraux. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets prenant de la rosuvastatine en concomitance avec un traitement hormonal de substitution ; ainsi, un effet similaire ne peut pas être exclu. Toutefois, l'association a été largement utilisée chez les femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

Autres médicaments :

Digoxine : sur la base de données issues d'études d'interaction spécifiques, aucune interaction cliniquement pertinente avec la digoxine n'est attendue.

Acide fusidique : des études d'interaction entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'ont pas été réalisées. Le risque de myopathie – y compris de rhabdomyolyse – peut être augmenté en conséquence de l'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamie, pharmacocinétique ou les deux) n'est pas encore connu. Des cas de rhabdomyolyse (à l'origine de quelques décès) ont été rapportés chez des patients ayant reçu cette association.

Si le traitement à base d'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, le traitement par rosuvastatine devra être arrêté pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. **Voir également rubrique 4.4.**

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'étendue des interactions chez la population pédiatrique est inconnue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Rosuvastatin Sandoz est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception appropriés.

Grossesse

Compte tenu du fait que le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus, le risque éventuel d'inhibition de l'HMG-CoA réductase l'emporte sur les bienfaits du traitement pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal fournissent peu de données sur une toxicité éventuelle sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si une patiente tombe enceinte pendant qu'elle utilise ce produit, le traitement devra être interrompu immédiatement.

Allaitement

Des données limitées provenant de rapports publiés indiquent que la rosuvastatine est présente dans le lait maternel. La rosuvastatine est excrétée dans le lait des rates. En raison du mécanisme d'action de Rosuvastatin Sandoz, il existe un risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson. Rosuvastatin Sandoz est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas d'effets connus sur la fertilité après l'utilisation de la rosuvastatine.

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

Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'effet de Rosuvastatin Sandoz sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, si l'on s'appuie sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est improbable que Rosuvastatin Sandoz affecte ces aptitudes. Lorsque l'on conduit un véhicule ou que l'on utilise des machines, il faut tenir compte du fait que des sensations vertigineuses peuvent survenir au cours du traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont été retirés des études en raison d'effets indésirables.

Tableau des effets indésirables

Sur la base des essais cliniques et de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit, le tableau suivant présente les effets indésirables de la rosuvastatine. Les effets indésirables listés ci-après sont classés en fonction de leur fréquence d'apparition et de leur classe de système d'organes.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence d'apparition, au moyen de la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 2. Effets indésirables observés dans le cadre des essais cliniques et de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			Thrombopénie		
<i>Affections du système immunitaire</i>			Réactions d'hypersensibilité, y compris des angio-œdèmes		
<i>Affections endocriniennes</i>	Diabète ¹				
<i>Affections psychiatriques</i>					Dépression
<i>Affections du système nerveux</i>	Maux de tête, sensations vertigineuses			Polyneuropathie Perte de mémoire	Neuropathie périphérique Troubles du sommeil (y compris une insomnie et des cauchemars) Myasthénie
<i>Affections oculaires</i>					Myasthénie oculaire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>					Toux, dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation, nausées, douleurs abdominales		Pancréatite		Diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>			Augmentation des transaminases hépatiques	Jaunisse Hépatite	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Prurit Eruptions cutanées Urticaire			Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Myalgie		Myopathie (y compris une myosite) Rhabdomyolyse Syndrome de type lupus Rupture du muscle	Arthralgie	Troubles tendineux, parfois compliqués d'une rupture, myopathie nérosante immuno-médiée
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				Hématurie	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				Gynécomastie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie				Œdème

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

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

Effets rénaux : une protéinurie, mise en évidence par des tests à bandelette réactive et le plus souvent

d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités avec des doses élevées de rosuvastatine. Des modifications des protéines urinaires – d'une absence ou de traces de protéines à un résultat « ++ » ou supérieur à cela – ont été observées chez moins de 1 % des patients traités à des doses de 10 mg et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités à une dose de 40 mg. Une faible augmentation des modifications des protéines urinaires – d'une absence ou de traces de protéines à un résultat « + » – a été observée à une dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. L'analyse des données issues d'essais cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation du produit n'a pas permis d'identifier de lien de causalité entre la protéinurie et une maladie rénale aiguë ou évolutive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine et les données issues d'essais cliniques montrent que leur fréquence d'apparition est faible.

Effets musculosquelettiques : les effets sur les muscles squelettiques (ex. : myalgie, myopathie – y compris une myosite – et, rarement, rhabdomyolyse, accompagnée ou non d'une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez les patients traités par rosuvastatine avec toutes les doses, et en particulier avec des doses supérieures à 20 mg.

Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez les patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CK sont élevés (supérieurs à 5 fois la LSN), le traitement devra être interrompu (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques : comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée chez un faible nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Dysfonction sexuelle
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, notamment en cas de traitement sur le long terme (voir rubrique 4.4)

Le nombre de rhabdomyolyses, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (correspondant principalement à une élévation des transaminases hépatiques) est plus important lorsque la dose de 40 mg est utilisée.

Population pédiatrique

Des élévations de la créatine kinase supérieures à 10 fois la LSN et des symptômes musculaires ont été observées plus fréquemment dans le cadre d'une étude clinique menée auprès d'enfants et d'adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, par rapport aux observations faites lors d'essais cliniques réalisés auprès d'adultes (voir rubrique 4.4). Pour les autres aspects, le profil d'innocuité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents comparativement à celui des adultes.

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 l'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.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, il conviendra de recourir à un traitement symptomatique et de mettre en place des mesures de soutien, si nécessaire. La fonction hépatique et les taux de CK doivent être contrôlés. Une hémodialyse ne présente que peu d'intérêt.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Lipid modifying agents, plain, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, code ATC : C10A A07

Mécanisme d'action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme responsable du contrôle de la transformation de la 3-hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol. Le principal site d'action de la rosuvastatine est le foie, l'organe cible pour la baisse du cholestérol.

La rosuvastatine augmente le nombre de récepteurs des LDL hépatiques à la surface des cellules, augmentant la captation du LDL, renforçant son catabolisme et inhibant la synthèse hépatique des VLDL, réduisant ainsi le nombre de particules de VLDL et de LDL.

Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de cholestérol LDL, de cholestérol total et de triglycérides et augmente le taux de cholestérol HDL. Il réduit également les taux d'ApoB, de cholestérol non HDL, de cholestérol VLDL, de triglycérides VLDL, et augmente le taux d'ApoA-I (voir Tableau 3). La rosuvastatine diminue également les rapports cholestérol LDL/HDL, cholestérol total/HDL, cholestérol non HDL/HDL et ApoB/ApoA-I.

Tableau 3 Relation dose-effet chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire (types IIa et IIb) (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)

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

Un effet thérapeutique est obtenu au cours de la première semaine de traitement et la réponse maximale est atteinte à 90 % après 2 semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte en 4 semaines et se maintient ensuite.

Efficacité et sécurité cliniques

La rosuvastatine est efficace chez les adultes présentant une hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, quels que soient leur race, leur sexe ou leur âge, et chez des populations spécifiques telles que les diabétiques et les patients présentant une hypercholestérolémie familiale.

Grâce à des données regroupées, issues d'études de phase III, il a été démontré que l'efficacité de la rosuvastatine a permis à la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie de type IIa ou IIb (valeur moyenne initiale du cholestérol LDL : environ 4,8 mmol/l) d'atteindre les objectifs des recommandations de la Société européenne sur l'athérosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités par rosuvastatine 10 mg ont atteint les valeurs cibles de l'EAS (< 3 mmol/l) pour le cholestérol LDL.

Dans le cadre d'une vaste étude, 435 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu de la rosuvastatine à des doses variant de 20 mg à 80 mg, en suivant un schéma de titration forcée. Toutes les doses ont montré un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques et ont permis d'atteindre les objectifs cibles. Après une titration jusqu'à la dose journalière de 40 mg (12 semaines de traitement), le cholestérol LDL a été réduit de 53 %. 33 % des patients ont atteint les recommandations de l'EAS pour les taux de cholestérol LDL (< 3 mmol/l).

Dans le cadre d'un essai mené en ouvert, avec un schéma de titration forcée, 42 patients (dont 8 patients pédiatriques) atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été observés pour évaluer leur réponse à des doses de rosuvastatine variant entre 20 et 40 mg. Au sein de la population globale, la diminution moyenne du cholestérol LDL était de 22 %.

Dans le cadre d'essais cliniques, menés auprès d'un nombre limité de patients, la rosuvastatine a présenté une efficacité supplémentaire dans la diminution du taux de triglycérides, lorsqu'elle est utilisée en association avec le fénofibrate, et dans l'augmentation du taux de cholestérol HDL, lorsqu'elle est utilisée en association avec la niacine (voir rubrique 4.4).

Dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, en double aveugle, contre placebo (METEOR), 984 patients âgés entre 45 et 70 ans présentant un faible risque de maladie cardiaque coronarienne (risque < 10 % sur 10 ans selon le score de Framingham), avec des taux moyens de cholestérol LDL de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mais une athérosclérose infraclinique (mise en évidence par l'épaisseur intima-média de la carotide), ont été répartis dans deux groupes pour soit recevoir 40 mg de rosuvastatine, une fois par jour, soit recevoir un placebo, sur une durée de 2 ans. La rosuvastatine a significativement réduit l'évolution de l'épaisseur intima-média maximale de la carotide de -0,0145 mm/an pour les 12 sites de l'artère carotide, en comparaison avec le placebo [intervalle de confiance à 95 % -0,0196, -0,0093 ; $p < 0,0001$]. La diminution de l'épaisseur intima-média, par rapport à la valeur initiale, a été de -0,0014 mm/an (-0,12 % par an [non significatif]) sous rosuvastatine, contre une progression de +0,0131 mm/an (1,12 % par an [$p < 0,0001$]) avec le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution de l'épaisseur intima-media de la carotide et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires n'a encore été démontrée. La population étudiée dans le cadre de l'étude METEOR présente un faible risque de maladie cardiaque coronarienne et ne représente pas la population cible de rosuvastatine 40 mg. La dose de 40 mg ne doit être prescrite qu'aux patients présentant une hypercholestérolémie sévère et qui sont à haut risque de développer des effets cardiovasculaires (voir rubrique 4.2).

Dans l'étude sur la justification de l'utilisation d'une statine en prévention primaire : étude interventionnelle évaluant la rosuvastatine (JUPITER), l'effet de la rosuvastatine sur l'apparition d'événements majeurs des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques a été évaluée chez 17 802 hommes (≥ 50 ans) et femmes (≥ 60 ans).

Les participants de l'étude ont été répartis au hasard dans deux groupes – placebo ($n = 8 901$) ou rosuvastatine 20 mg, une fois par jour ($n = 8 901$) – et ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans.

La concentration de cholestérol LDL a été réduite de 45 % ($p < 0,001$) chez les patients traités par rosuvastatine par rapport aux patients traités par placebo.

Dans une analyse réalisée ultérieurement dans un sous-groupe de sujets à haut risque présentant à l'inclusion un risque supérieur à 20 % selon l'échelle de Framingham (1 558 sujets), une réduction significative du critère combiné – décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde ($p = 0,028$) – a été observée dans le groupe traité par rosuvastatine par rapport au groupe traité par placebo. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1 000 patient-années a été de 8,8. La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque ($p = 0,193$). Dans une analyse réalisée ultérieurement dans un sous-groupe de sujets à haut risque (9 302 sujets en tout) présentant à l'inclusion un risque supérieur ou égal à 5 % selon l'échelle de

SCORE (extrapolé pour inclure les patients de plus de 65 ans), une réduction significative du critère combiné – décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde ($p = 0,0003$) – a été observée dans le groupe traité par rosuvastatine par rapport au groupe traité par placebo. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1 000 patient-années a été de 5,1. La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque ($p = 0,076$).

Pendant l'étude JUPITER, 6,6 % des sujets traités par rosuvastatine et 6,2 % des sujets traités par placebo ont arrêté le médicament de l'étude en raison de la survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment observés, qui ont entraîné l'interruption du traitement, comprenaient les suivants : une myalgie (0,3 % sous rosuvastatine, 0,2 % sous placebo), des douleurs abdominales (0,03 % sous rosuvastatine, 0,02 % sous placebo) et des éruptions cutanées (0,02 % sous rosuvastatine, 0,03 % sous placebo). Les effets indésirables le plus fréquemment observés, avec une fréquence supérieure ou égale au placebo, comprenaient les suivants : une infection urinaire (8,7 % sous rosuvastatine, 8,6 % sous placebo), une rhinopharyngite (7,6 % sous rosuvastatine, 7,2 % sous placebo), un mal de dos (7,6 % sous rosuvastatine, 6,9 % sous placebo) et une myalgie (7,6 % sous rosuvastatine, 6,6 % sous placebo).

Population pédiatrique

Dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contre placebo de 12 semaines ($n = 176$, 97 garçons et 79 filles), suivie d'une phase de titration de la dose de rosuvastatine en ouvert pendant 40 semaines ($n = 173$, 96 garçons et 77 filles), les patients âgés entre 10 et 17 ans (stades II-V sur l'échelle de Tanner, 1 an au moins après l'apparition des règles pour les filles), présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5 mg, 10 mg ou 20 mg, soit un placebo tous les jours pendant 12 semaines, puis ont tous reçu de la rosuvastatine tous les jours pendant 40 semaines. Au moment de l'inclusion à l'étude, environ 30 % des patients étaient âgés entre 10 et 13 ans et environ 17 %, 18 %, 40 % et 25 % présentaient respectivement un stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.

Le taux de cholestérol LDL a été respectivement réduit de 38,3 %, 44,6 % et 50,0 % par la rosuvastatine 5, 10 et 20 mg par rapport à 0,7 % par le placebo.

A la fin de la phase de titration de la dose de rosuvastatine vers la dose cible, en ouvert, pendant 40 semaines, avec une posologie maximale de 20 mg une fois par jour, 70 patients sur 173 (40,5 %) ont atteint l'objectif du taux de cholestérol LDL inférieur à 2,8 mmol/l.

Après la prise du traitement de l'étude pendant 52 semaines, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturité sexuelle n'a été observé (voir rubrique 4.4). Cet essai clinique ($n = 176$) n'était pas conçu pour la comparaison d'effets indésirables rares.

La rosuvastatine a également été étudiée dans le cadre d'une recherche menée en ouvert pendant 2 ans et visant à titrer la dose de rosuvastatine vers une dose cible, auprès de 198 enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et âgés entre 6 et 17 ans (88 garçons et 110 filles, stade < II-V sur l'échelle de Tanner). La dose initiale pour tous les patients était de 5 mg de rosuvastatine, une fois par jour. Les patients âgés entre 6 et 9 ans ($n = 64$) pouvaient recevoir jusqu'à 10 mg maximum, une fois par jour, et les patients âgés entre 10 et 17 ans ($n = 134$) pouvaient recevoir jusqu'à 20 mg maximum, une fois par jour.

Après 24 mois de traitement par rosuvastatine, la réduction en pourcentage de la valeur initiale du taux de cholestérol LDL, calculée par la méthode des moindres carrés, était de -43 % (valeur initiale : 236 mg/dl, Mois 24 : 133 mg/dl). Pour chaque tranche d'âge, les réductions des valeurs initiales du taux de cholestérol LDL, calculées par la méthode des moindres carrés, étaient respectivement de -43 % (valeur initiale : 234 mg/dl, Mois 24 : 124 mg/dl), -45 % (valeur initiale : 234 mg/dl, Mois 24 : 124 mg/dl) et de -35 % (valeur initiale : 241 mg/dl, Mois 24 : 153 mg/dl) au sein des groupes âgés entre 6 et 9 ans, entre 10 et 13 ans et entre 14 et 17 ans.

La rosuvastatine aux doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîné des variations statistiquement significatives des valeurs initiales pour les variables lipidiques et lipoprotéiques secondaires suivantes : cholestérol HDL, cholestérol total, cholestérol non HDL, cholestérol LDL/HDL, cholestérol total/HDL, triglycérides/cholestérol HDL, cholestérol non HDL/HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ces variations ont toutes conduit à l'amélioration de la réponse lipidique et ont été maintenues pendant 2 ans.

Après 24 mois de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturité sexuelle n'a été observé (voir rubrique 4.4).

La rosuvastatine a été étudiée dans une étude randomisée, croisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo avec 20 mg une fois par jour versus placebo chez 14 enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. L'étude comportait une phase d'introduction active de 4 semaines de régime pendant laquelle les patients étaient traités par 10 mg de rosuvastatine, une phase croisée de 6 semaines de traitement par 20 mg de rosuvastatine, précédée ou suivie par une période de traitement de 6 semaines par placebo et une phase d'entretien de 12 semaines pendant laquelle tous les patients étaient traités par 20 mg de rosuvastatine. Les patients ayant débuté l'étude sous ezétimibe ou aphérèse ont continué le traitement durant toute l'étude.

Une réduction statistiquement significative ($p=0,005$) du LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl ou 2,2 mmol/l) a été observée après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg versus placebo. Des réductions statistiquement significatives du C-Total (20,1%, $p=0,003$), du non HDL-C (22,9%, $p=0,003$), et de l'ApoB (17,1%, $p=0,024$) ont été observées. Des réductions des TG, LDL-C /HDL-C, C-Total/HDL-C, non HDLC/ HDL-C, et ApoB/ApoA-1 ont également été observées après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg versus placebo. La réduction du LDL-C après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg suivi de 6 semaines de traitement par placebo a été maintenue après 12 semaines de thérapie continue.

Un patient a présenté une réduction plus importante du LDL-C (8,0%), du cholestérol total (6,7%), du non HDL-C (7,4%) après 6 semaines de traitement à 40 mg après augmentation de la dose.

Pendant un traitement prolongé en ouvert de 9 de ces patients avec 20 mg de rosuvastatine pour une durée pouvant aller jusqu'à 90 semaines, la réduction du LDL-C a été maintenue entre -12,1% et -21,3%.

Parmi les 7 patients enfants et adolescents évaluable (âgés de 8 à 17 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote issus de l'étude ouverte de titration forcée (voir ci-dessus), le pourcentage de réduction du LDL-C (21,0%), du C-total (19,2%) et du non HDL-C (21,0%) par rapport à la valeur de base, après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg était consistant avec les observations de l'étude susmentionnée chez des enfants et des adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la rosuvastatine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de la dyslipidémie (mixte) primaire combinée et dans la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : les concentrations plasmatiques maximales de la rosuvastatine sont atteintes dans les 5 heures environ qui suivent l'administration orale. La biodisponibilité absolue est d'environ 20 %.

Distribution : la rosuvastatine est majoritairement absorbée par le foie qui est le site primaire de la synthèse du cholestérol et de la clairance du cholestérol LDL. Le volume de distribution de la rosuvastatine est de 134 l environ. A peu près 90 % de la rosuvastatine est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation : la rosuvastatine subit un métabolisme limité (10 % environ). Des études in vitro portant sur le métabolisme de la rosuvastatine et utilisant des hépatocytes humains ont montré que la rosuvastatine est un faible substrat pour le métabolisme basé sur le cytochrome P450. Le CYP2C9 était la principale isoenzyme concernée avec dans une moindre mesure les cytochromes 2C19, 3A4 et 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont le N-déméthylé et les métabolites de type lactone. Le métabolite N-déméthylé est environ 50 % moins actif que la rosuvastatine, tandis que la forme lactone est considérée 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 est excrétée sous forme inchangée dans les fèces (comprenant la substance active absorbée et non absorbée). Le reste est excrété dans les urines. Environ 5 % de la rosuvastatine est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures. 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 par heure (coefficient de variation : 21,7 %). Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, la capture de la rosuvastatine par le foie se fait au niveau du transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

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

Populations particulières

Age et sexe : l'âge et le sexe n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition à la rosuvastatine chez les enfants et les adolescents présentant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale semble être similaire ou inférieure à celle des patients ayant une dyslipidémie (voir paragraphe « Population pédiatrique » ci-après).

Race : les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'ASC et de la C_{max} médianes chez les patients asiatiques (patients japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) comparativement aux personnes caucasiennes ; les patients d'origine indo-asiatique présentent une multiplication par un facteur de 1,3 environ de l'ASC et de la C_{max} médianes. Une analyse de pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement pertinente entre les populations caucasiennes et noires.

Insuffisance rénale : dans le cadre d'une étude menée auprès de sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale, il a été observé qu'une maladie rénale légère à modérée n'avait aucune influence sur la concentration plasmatique de la rosuvastatine ou du métabolite N-déméthylé. Les sujets atteints d'une insuffisance sévère ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) ont vu leur concentration plasmatique se multiplier par 3 et 9 pour le métabolite N-déméthylé, par comparaison avec des volontaires sains. Les concentrations plasmatiques de la rosuvastatine à l'état d'équilibre, chez des sujets sous hémodialyse étaient environ 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.

Insuffisance hépatique : dans le cadre d'une étude menée auprès de sujets présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, aucune augmentation de l'exposition à la rosuvastatine n'a été observée chez les sujets dont les scores de Child Pugh étaient de 7 ou moins. Toutefois, chez deux sujets dont les scores de Child Pugh étaient de 8 et 9, l'exposition systémique a au moins doublé par rapport aux patients dont le score Child Pugh était plus bas. Aucune expérience n'a été acquise chez les sujets dont le score de Child Pugh est supérieur à 9.

Polymorphismes génétiques : la disposition des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris la rosuvastatine, implique les protéines de transport 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 à la rosuvastatine (ASC) plus importante, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique, mais chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose journalière de Rosuvastatin Sandoz plus faible est recommandée.

Population pédiatrique : deux études pharmacocinétiques réalisées avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés), menées auprès de patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, entre 10 et 17 ans ou entre 6 et 17 ans (214 patients en tout), ont montré que l'exposition des patients pédiatriques est comparable ou inférieure à celle des patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en ce qui concerne la dose et le temps sur une période de 2 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun test spécifique visant à évaluer les effets sur l'hERG n'a été réalisé. Les effets indésirables non observés dans le cadre des études cliniques, mais rencontrés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique sont les suivants : dans le cadre d'études de toxicologie en administration répétée, des changements histopathologiques au niveau du foie – probablement dus à une action pharmacologique de la rosuvastatine – ont été observés chez la souris, le rat et dans une moindre mesure avec des effets sur la vésicule biliaire chez les chiens, mais pas chez les singes. De plus, une toxicité testiculaire a été observée chez les singes et les chiens à des doses plus élevées. La toxicité sur la reproduction a été mise en évidence chez les rats, avec une diminution de la taille, du poids et de la survie de la portée, à des doses toxiques pour la mère, lorsque les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures à l'exposition thérapeutique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé :

Lactose
Silice colloïdale anhydre
Cellulose microcristalline silicifiée
Amidon de maïs
Talc
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose
Mannitol (E 421)
Macrogol 6000
Talc
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après la première ouverture :
Flacons : 100 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes en OPA/Alu/PVC/Alu ou dans des flacons en PEHD, dotés d'un bouchon en polypropylène et d'un desséchant en gel de silice et insérés dans un carton.

Présentations :

Plaquette : 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 60, 70, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés

Flacon : 28, 30, 50, 84, 90, 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rosuvastatin Sandoz 5 mg (plaquettes) : BE483457

Rosuvastatin Sandoz 5 mg (flacons) : BE483466

Rosuvastatin Sandoz 10 mg (plaquettes) : BE483475

Rosuvastatin Sandoz 10 mg (flacons) : BE483484

Rosuvastatin Sandoz 20 mg (plaquettes) : BE483502

Rosuvastatin Sandoz 20 mg (flacons) : BE483520

Rosuvastatin Sandoz 40 mg (plaquettes) : BE483555

Rosuvastatin Sandoz 40 mg (flacons) : BE483662

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

Date de première autorisation : 9 décembre 2015

Date de dernier renouvellement : 12 août 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2025