

RESUME DES CARACTERITIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rosuvastatine Viatris 5 mg comprimés pelliculés.
Rosuvastatine Viatris 10 mg comprimés pelliculés.
Rosuvastatine Viatris 20 mg comprimés pelliculés.
Rosuvastatine Viatris 40 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient de la rosuvastatine calcique correspondant à 5 mg de rosuvastatine.
Chaque comprimé pelliculé contient de la rosuvastatine calcique correspondant à 10 mg de rosuvastatine.
Chaque comprimé pelliculé contient de la rosuvastatine calcique correspondant 20 mg de rosuvastatine.
Chaque comprimé pelliculé contient de la rosuvastatine calcique correspondant à 40 mg de rosuvastatine.

Excipients à effet notoire :

Lactose monohydraté :

Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 12,4 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé à 10 mg contient 24,9 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé à 20 mg contient 49,8 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé à 40 mg contient 99,6 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

5 mg : comprimé pelliculé jaune, rond, biconvexe, de 4,3 mm de diamètre, portant la marque "M" gravée en creux sur une face et "RS" sur l'autre face.

10 mg : comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe, de 5,55 mm de diamètre, portant la marque "M" gravée en creux sur une face et "RS1" sur l'autre face.

20 mg : comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe, de 7,14 mm de diamètre, portant la marque "M" gravée en creux sur une face et "RS2" sur l'autre face.

40 mg : comprimé pelliculé rose, ovale, biconvexe, de 11,5 mm x 7 mm de dimension, portant la marque "M" gravée en creux sur une face et "RS4" sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypercholestérolémie

Adultes, adolescents et enfants de 6 ans ou plus avec une hypercholestérolémie primaire (de type IIa incluant l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) ou dyslipidémie mixte (combinée) (type IIb), en complément au régime, lorsque le régime et d'autres traitements non pharmacologiques (p. ex. : exercice, perte de poids) n'ont pas procuré de réponse

adéquate.

Adultes, adolescents et enfants de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, soit en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (p. ex. l'aphérese des LDL), soit si ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients estimés à haut risque d'avoir un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément pour corriger d'autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débiter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra poursuivre pendant toute la durée du traitement. La dose sera déterminée sur base individuelle en fonction de l'objectif poursuivi et de la réponse du patient, en se basant sur les directives courantes en la matière.

Rosuvastatine Viatris peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture.

Traitement de l'hypercholestérolémie

La dose de départ recommandée est de 5 ou 10 mg en une seule prise journalière orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de cholestérol individuel, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque potentiel de survenue d'effets indésirables (voir ci-dessous). La dose peut être ajustée au dosage supérieur après 4 semaines si besoin est (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 moins élevées (voir rubrique 4.8), le passage à une dose maximale de 40 mg ne sera envisagé que chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie sévère accompagnée d'un risque cardiovasculaire élevé (en particulier chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale), qui n'atteindront pas les objectifs du traitement avec une dose de 20 mg et pour qui un suivi doit être effectué en routine (voir rubrique 4.4). On recommandera de faire superviser le traitement par un spécialiste quand le patient commence à prendre la dose de 40 mg.

Prévention des événements cardiovasculaires

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

Population pédiatrique

L'usage pédiatrique est exclusivement réservé aux spécialistes.

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (stade de Tanner <II-V)

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

- Chez les enfants de 6 à 9 ans avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, l'échelle habituelle de doses est de 5 à 10 mg une fois par jour en dose orale. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.
- Chez les enfants de 10 à 17 ans avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, l'échelle habituelle de doses est de 5 à 20 mg une fois par jour en dose orale. La

sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

L'ajustement de la dose doit être effectué selon la réponse individuelle et la tolérance chez les patients pédiatriques, comme prescrit par les recommandations sur le traitement pédiatrique (voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent être placés sous régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par la rosuvastatine ; ce régime doit être poursuivi pendant le traitement par la 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.

L'utilisation du comprimé à 40 mg n'est pas appropriée chez les patients pédiatriques.

Enfants de moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation chez des enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. De ce fait, l'utilisation de Rosuvastatine Viatriis n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Usage chez les patients âgés

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

Posologie chez les patients en insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de Rosuvastatine Viatriis sont contre-indiqués (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Posologie chez les patients en insuffisance hépatique

On n'a pas observé d'augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine chez les sujets dont les scores de Child-Pugh étaient situés à 7 ou en deçà. Mais une augmentation de l'exposition systémique a été observée en cas de scores de Child-Pugh de 8 et 9 (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, on envisagera d'évaluer la fonction rénale (voir rubrique 4.4). On ne dispose d'aucune expérience chez les sujets dont les scores de Child-Pugh sont supérieurs à 9. Rosuvastatine Viatriis est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

Facteur racial

On a observé une augmentation de l'exposition systémique chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). La dose de départ recommandée est de 5 mg chez les patients

d'origine asiatique. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients.

Polymorphismes génétiques

Certains types spécifiques 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 plus faible de rosuvastatine est recommandée.

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la 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 divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris la rhabdomyolyse) est augmenté lorsque la rosuvastatine est administrée de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison de leurs interactions avec ces transporteurs protéiques (par exemple la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, y compris des associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5). Si possible, des alternatives thérapeutiques doivent être considérées et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par rosuvastatine doit être envisagé. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec rosuvastatine est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements de la posologie de rosuvastatine doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Rosuvastatine Viatris est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Chez les patients atteints d'une affection hépatique évolutive y compris en cas d'élévations inexpliquées et persistantes des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LNS).
- Chez les patients atteints d'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/voxilaprevir (voir rubrique 4.5).
- En cas de traitement concomitant avec la ciclosporine.
- En cas de grossesse, d'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées.

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

- L'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- L'hypothyroïdie.
- Les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires.
- Les antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA-réductase ou des fibrates.
- Une consommation excessive d'alcool.
- Les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques.

- Les patients asiatiques.
- L'usage concomitant de fibrates.

(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets rénaux

On a observé de la protéinurie, le plus souvent d'origine tubulaire - détectée par un test avec tigelette - chez des patients traités par de fortes doses de rosuvastatine, particulièrement avec 40 mg, le plus souvent il s'agissait d'un phénomène transitoire ou intermittent. La protéinurie ne constitue pas un signe avant-coureur d'une maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 4.8). Le nombre de rapports d'affections rénales sévères observées lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg. On envisagera d'évaluer la fonction rénale au cours du suivi de routine des patients traités par une dose de 40 mg.

Effets sur les muscles squelettiques

On a observé des effets sur les muscles squelettiques tels que des myalgies, une myopathie et rarement une rhabdomyolyse chez des patients traités par rosuvastatine à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. Des cas très rares de rhabdomyolyse ont été signalés lors de l'utilisation d'ézétimibe en combinaison avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut être exclue (voir rubrique 4.5). Cette combinaison doit être utilisée avec prudence. Comme c'est le cas pour d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le nombre de rapports de rhabdomyolyse en relation avec la rosuvastatine observés lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg.

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). Rosuvastatine Viartis 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.

Contrôle de la créatine-kinase

On ne devra pas contrôler la créatine-kinase (CK) après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK qui pourrait semer la confusion dans l'interprétation des résultats. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LNS), un test de confirmation sera effectué dans les 5-7 jours. Si ce test confirme des valeurs de départ de CK > 5 x LNS, on ne commencera pas le traitement.

Avant de commencer le traitement

Rosuvastatine, comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, sera prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/la rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- L'insuffisance rénale.
- L'hypothyroïdie.
- Les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires.
- Les antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase ou des fibrates.
- Une consommation excessive d'alcool.
- Un âge supérieur à 70 ans.
- Les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).
- L'usage concomitant de fibrates.

Chez ces patients, le risque du traitement sera évalué en fonction du bénéfice possible et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ ($> 5 \times \text{LNS}$), le traitement ne sera pas commencé.

Au cours du traitement

On demandera aux patients de signaler immédiatement toute douleur musculaire inexplicable, toute faiblesse ou toute crampe, surtout si ces symptômes sont associés à des malaises ou à de la fièvre. Chez ces patients, on mesurera les taux de CK. Le traitement sera arrêté si ces taux sont très élevés ($> 5 \times \text{LNS}$) ou si les symptômes musculaires sont sévères et créent un inconfort au quotidien (même si les taux de CK restent $\leq 5 \times \text{LNS}$). En cas de disparition des symptômes et de retour à la normale des taux de CK, on envisagera de réintroduire Rosuvastatine Viatris ou un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase à la dose la plus basse et en maintenant le patient sous étroite surveillance. Une surveillance en routine des taux de CK n'est pas justifiée chez des patients asymptomatiques.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Dans des essais cliniques, on n'a mis en évidence aucune augmentation des effets sur les muscles squelettiques chez le petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine et un traitement concomitant. On a cependant observé une augmentation de l'incidence des cas de myosite et de myopathie chez les patients traités par d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec des fibrates, y compris du gemfibrozil, de la ciclosporine, de l'acide nicotinique, des antifongiques azolés, des inhibiteurs des protéases et des antibiotiques du groupe des macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en traitement concomitant avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. L'association de Rosuvastatine Viatris et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. On évaluera soigneusement les bénéfices à retirer d'un changement ultérieur des taux de lipides obtenus par l'usage combiné du Rosuvastatine Viatris, de fibrates ou de niacine vis-à-vis des risques potentiels induits par ces combinaisons. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée d'un fibrate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rosuvastatine Viatris ne doit pas être administrée en association avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Lorsque l'administration systémique d'acide fusidique est jugée essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Le patient doit être invité à consulter immédiatement un médecin s'il développe le moindre symptôme de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire. Le traitement par statine peut être réinstauré sept jours après la dernière administration d'acide fusidique. Dans certaines situations exceptionnelles requérant l'administration prolongée d'acide fusidique sous forme systémique, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'associer Rosuvastatine Viatris et l'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Rosuvastatine Viatris ne sera pas utilisé chez les patients présentant des symptômes aigus et sévères évoquant la myopathie ou chez les patients prédisposés à développer une insuffisance rénale consécutivement à de la rhabdomyolyse (p. ex. : septicémie, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, troubles métaboliques sévères, troubles endocriniens, perturbation au niveau des électrolytes ou convulsions incontrôlées).

Effets indésirables cutanées sévères

Des effets indésirables cutanées 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 Rosuvastatine Viatris 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 Rosuvastatine Viatris, le traitement par Rosuvastatine Viatris ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Effets hépatiques

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, Rosuvastatine Viatris sera utilisé avec précaution chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.

Il est conseillé de tester la fonction hépatique avant le traitement et 3 mois après le début de ce traitement. La prise de Rosuvastatine Viatris sera arrêtée ou la dose sera réduite si les taux des transaminases sériques sont supérieurs à trois fois la limite supérieure des valeurs normales. Le nombre de rapports d'affections hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) observés pendant la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose de 40 mg.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, on traitera d'abord la pathologie sous-jacente avant de commencer le traitement par Rosuvastatine Viatris.

Facteur racial

Des études de pharmacocinétique ont mis en évidence une augmentation de l'exposition systémique chez les patients asiatiques, par comparaison aux Caucasiens (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Inhibiteurs des protéases

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de façon concomitante de la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir. Aussi bien le bénéfice hypolipémiant de l'utilisation de rosuvastatine chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases que l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation de doses de Rosuvastatine Viatris chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases doivent être pris en considération. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de rosuvastatine ne soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Maladie pulmonaire interstitielle

Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, particulièrement lors de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les caractéristiques de celles-ci peuvent inclure dyspnée, toux non productive et détérioration de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte qu'un patient a développé une maladie pulmonaire interstitielle, le traitement par les statines doit être interrompu.

Diabète sucré

Certaines données suggèrent qu'en tant que classe, les statines augmentent le glucose sanguin et chez certains patients ayant un risque élevé de développer un diabète dans le futur, peuvent produire un taux d'hyperglycémie pour lequel des soins diabétiques formels 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 des statines. Les patients à risque (taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être contrôlés aux niveaux clinique et biochimique selon les recommandations nationales.

Dans l'étude JUPITER, la fréquence totale rapportée du diabète sucré était de 2,8% sous rosuvastatine et de 2,3% sous placebo, principalement chez les patients avec un taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l.

Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance linéaire (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et des caractères secondaires de la maturation sexuelle par les stades de Tanner chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans prenant de la rosuvastatine est limitée à une période de deux ans. Après deux années de traitement dans l'étude, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 5.1).

Dans une étude clinique chez les enfants et adolescents prenant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, des élévations de CK > 10 x LNS et des symptômes musculaires après l'effort ou après une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment par comparaison aux observations faites dans les études cliniques chez les adultes (voir rubrique 4.8).

Excipients

Les comprimés pelliculés de Rosuvastatine Viatris contiennent du lactose monohydraté. 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.

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

Effet de l'administration concomitante de médicaments sur la rosuvastatine

Inhibiteurs des transporteurs protéiques

La rosuvastatine est un substrat pour certains transporteurs protéiques, dont le transporteur hépatocyttaire d'influx OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Rosuvastatine Viatris avec des médicaments inhibiteurs de ces transporteurs protéiques peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

Ciclosporine

Au cours d'un traitement simultané par la rosuvastatine et la ciclosporine, les valeurs de l'ASC pour la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez les volontaires sains (voir Tableau 1). Rosuvastatine Viatris est contre-indiquée chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

Inhibiteurs de protéases

Bien que le mécanisme exact d'interaction n'ait pas été élucidé, une utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéases peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir

Tableau 1). Par exemple, au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'une association de deux inhibiteurs de protéases (300 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir) a été associée à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine, respectivement d'environ 3 et 7 fois leur valeur. L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après avoir considéré attentivement des ajustements de la posologie de rosuvastatine basés sur l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

Gemfibrozil et autres médicaments hypolipémiants

L'usage concomitant de rosuvastatine et de gemfibrozil a entraîné un doublement de la C_{max} et de l'aire sous la courbe de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4). Sur base des données provenant d'études d'interactions spécifiques, on ne s'attend pas à une interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate, bien qu'une interaction pharmacodynamique puisse survenir. Lorsqu'ils sont administrés en même temps que des inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (supérieures ou égales à 1 g/jour) accroissent le risque de myopathie, probablement en raison du fait qu'ils sont capables d'induire une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée avec un fibrate (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débiter leur traitement avec la dose de 5 mg.

Ezétimibe

L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine de 1,2 fois sa valeur chez les patients présentant une hypercholestérolémie (Tableau 1). On ne peut exclure une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Antacides

L'administration simultanée de rosuvastatine avec une suspension d'antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de rosuvastatine de près de 50 %. Cet effet est atténué lorsque l'antiacide est ingéré 2 h après rosuvastatine. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Erythromycine

L'usage concomitant de rosuvastatine et de l'érythromycine provoque une diminution de 20 % de l'ASC_(0-t) et de 30 % de la C_{max} de la rosuvastatine. Cette interaction peut résulter de l'augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

Iso-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 iso-enzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat pauvre de ces iso-enzymes. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. On n'a observé aucune interaction cliniquement significative de la rosuvastatine avec le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4) ni avec le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4).

Ticagrélor

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

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

Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer Rosuvastatine Viatris avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie de Rosuvastatine Viatris doit être ajustée. Commencer avec une dose de 5 mg de Rosuvastatine Viatris une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'approximativement 2 fois sa valeur ou plus. La dose maximale journalière de Rosuvastatine Viatris doit être ajustée afin que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne soit pas supérieure à celle d'une dose journalière de 40 mg de Rosuvastatine Viatris prise sans médicament interagissant, par exemple une dose de 20 mg de Rosuvastatine Viatris avec gemfibrozil (augmentation de l'exposition de 1,9 fois) et une dose de 10 mg de Rosuvastatine Viatris avec l'association ritonavir/atazanavir (augmentation de l'exposition de 3,1 fois).

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 Rosuvastatine Viatris dépasse 20 mg.

Tableau 1. Effet de l'administration concomitante de médicaments sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; par ordre décroissant de surface) à partir des essais cliniques publiés

| Augmentation de 2 fois ou plus de l'ASC de la rosuvastatine | | |
|---|---|---|
| Schéma posologique du médicament administré en association | 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/jour jusqu'à 200 mg 2 fois/jour, 6 mois | 10 mg 1 fois/jour, 10 jours | □ 7,1 fois |
| Darolutamide 600 mg, 2 fois/jour, 5 jours | 5 mg, dose unique | □ 5,2 fois |
| Régorafénib 160 mg 1 fois/jour, 14 jours | 5 mg, dose unique | □ 3,8 fois |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 fois/jour, 8 jours | 10 mg, dose unique | □ 3,1 fois |
| Roxadustat 200 mg, 1 jour sur 2 | 10 mg, dose unique | □ 2,9 fois |
| Velpatasvir 100 mg 1 fois/jour | 10 mg, dose unique | □ 2,7 fois |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprèvir 150 mg/ritonavir 100 mg 1 fois/jour / dasabuvir 400 mg 2 fois/jour, 14 jours | 5 mg, dose unique | □ 2,6 fois |
| Teriflunomide | Non disponible | □ 2,5 fois |
| Grazoprèvir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 fois/jour, 11 jours | 10 mg, dose unique | □ 2,3 fois |
| Glécaprèvir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 fois/jour, 7 jours | 5 mg 1 fois/jour, 7 jours | □ 2,2 fois |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, 2 fois/jour, 17 jours | 20 mg 1 fois/jour, 7 jours | □ 2,1 fois |
| Capmatinib 400 mg, 2 fois/jour | 10 mg, dose unique | □ 2,1 fois |
| Clopidogrel 300 mg en dose de charge, suivie de 75 mg à 24 heures | 20 mg, dose unique | □ 2 fois |
| Fostamatinib 100 mg, 2 fois/jour | 20 mg, dose unique | □ 2,0 fois |
| Fébuxostat 120 mg 1 fois/jour | 10 mg, dose unique | □ 1,9 fois |
| Tafamidis 61 mg 2 fois/jour jours 1 & 2, suivi par 1 fois/jour jours 3 à 9 | 10 mg, dose unique | □ 2,0 fois |
| Gemfibrozil 600 mg 2 fois/jour, 7 jours | 80 mg, dose unique | □ 1,9 fois |

| Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine | | |
|---|---|---|
| Schéma posologique du médicament administré en association | Schéma posologique de la rosuvastatine | Modification de l'ASC de la rosuvastatine* |
| Eltrombopag 75 mg 1 fois/jour, 5 jours | 10 mg, dose unique | □ 1,6 fois |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 7 jours | 10 mg 1 fois/jour, 7 jours | □ 1,5 fois |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, 2 fois/jour, 11 jours | 10 mg, dose unique | □ 1,4 fois |
| Dronédarone 400 mg 2 fois/jour | Non disponible | □ 1,4 fois |
| Itraconazole 200 mg 1 fois/jour, 5 jours | 10 mg, dose unique | □ 1,4 fois** |
| Ezétimibe 10 mg 1 fois/jour, 14 jours | 10 mg, 1 fois/jour, 14 jours | □ 1,2 fois** |
| Diminution de l'ASC de la rosuvastatine | | |
| Schéma posologique du médicament administré en association | Schéma posologique de la rosuvastatine | Modification de l'ASC de la rosuvastatine* |
| Erythromycine 500 mg 4 fois/jour, 7 jours | 80 mg, dose unique | 20% ↓ |
| Baicaline 50 mg 3 fois/jour, 14 jours | 20 mg, dose unique | 47% ↓ |

*Les résultats présentés en multiples de (ou x fois) représentent le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et la rosuvastatine seule. Les résultats présentés en % représentent la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine seule.

Une augmentation est indiquée par « □ », une diminution par « ↓ ».

**Plusieurs études d'interaction ont été effectuées à différentes doses de rosuvastatine, le tableau met en évidence 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 : Alectinib 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 jour 1 fois/jour ; silymarin 140 mg dosage de 5 jours 3 fois/jour.

Effets de la rosuvastatine sur les médicaments co-administrés

Antagonistes de la vitamine K

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le début d'un traitement ou le passage à des doses supérieures de rosuvastatine chez des patients traités simultanément par des antagonistes de la vitamine K (p.ex., la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut provoquer une augmentation des taux normalisés internationaux (INR). L'arrêt ou la réduction des doses de rosuvastatine peut entraîner une diminution des INR. Les INR devront être contrôlés de façon adéquate dans de telles situations.

Contraceptifs oraux / traitement hormonal de substitution (THS)

L'usage concomitant de rosuvastatine et de contraceptifs oraux a provoqué une augmentation de l'ASC de 26 % pour l'éthinyl oestradiol et de 34 % pour le norgestrel. On tiendra compte de ces augmentations des taux plasmatiques dans le choix des doses de contraceptifs oraux. Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique chez des patientes prenant en même temps de la rosuvastatine et un traitement hormonal de substitution (THS) ; de ce fait, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a cependant été largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

Autres médicaments

Digoxine

Sur base des données récoltées dans des études d'interactions spécifiques, on ne s'attend à aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine.

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 par l'administration concomitante d'acide fusidique sous forme systémique et de statines. Le mécanisme qui sous-tend cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique, ou les deux) n'est pas connu à ce jour. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant cette association.

Si l'administration systémique d'acide fusidique s'avère nécessaire, le traitement par rosuvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été uniquement réalisées chez des adultes. L'étendue des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Rosuvastatine Viatris est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

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

Grossesse

Étant donné que le cholestérol et les autres produits en relation avec la biosynthèse du cholestérol sont essentiels pour le développement du fœtus, le risque potentiel apporté par l'inhibition de la HMG-CoA réductase prévaut sur l'avantage du traitement pendant la grossesse. Les études effectuées sur animaux ne révèlent qu'une possibilité limitée de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si la patiente devient enceinte au cours d'un traitement par ce produit, elle devra immédiatement arrêter ce traitement.

Allaitement

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

Fertilité

Il n'y a aucun effet connu sur la fertilité après l'utilisation de la rosuvastatine.

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

On n'a pas réalisé d'étude pour déterminer l'effet de la rosuvastatine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, au vu des propriétés pharmacodynamiques, il est improbable que la rosuvastatine affecte ces aptitudes. Lorsque l'on conduit un véhicule ou que l'on utilise des machines, il faut tenir compte de la possibilité d'apparition d'étourdissements en cours de traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement modérés et transitoires. Dans des essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par la

rosuvastatine ont arrêté l'essai en raison d'effets indésirables.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables de la rosuvastatine, identifiés au cours des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes.

La fréquence des effets indésirables est évaluée selon la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation

| Classe de système d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Indéterminé |
|---|--|-------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> | | | Thrombocytopénie | | |
| <i>Affections du système immunitaire</i> | | | Réactions d'hypersensibilité y compris angio-oedème | | |
| <i>Affections endocriniennes</i> | Diabète ¹ | | | | |
| <i>Affections psychiatriques</i> | | | | | Dépression |
| <i>Affections du système nerveux</i> | Céphalées, Sensations vertigineuses | | | Polyneuropathie, Perte de mémoire | Neuropathie périphérique, Troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars), myasthénie |
| <i>Affections oculaires</i> | | | | | Myasthénie oculaire |
| <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> | | | | | Toux Dyspnée |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | Constipation, Nausée, Douleur abdominale | | Pancréatite | | Diarrhée |
| <i>Affections hépatobiliaires</i> | | | Augmentation des transaminases hépatiques | Ictère, Hépatite | |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | | Prurit, Rash, Urticaire | | | Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome d'hypersensi- |

| | | | | | |
|--|----------|--|---|--------------|---|
| | | | | | bilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) |
| <i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> | Myalgie | | Myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse, Syndrome de type lupique, Rupture musculaire | Arthralgie | Myopathie nécrosante à médiation auto-immune, Tendinopathie, parfois compliquée par une rupture |
| <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 | | | | Oedème |

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, triglycérides augmentés, histoire d'hypertension).

Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fréquence des effets indésirables dépendra de la dose.

Effets rénaux : On a observé de la protéinurie – le plus souvent d'origine tubulaire – détectée par un test avec tigelette, chez des patients traités par rosuvastatine. Des passages des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau « ++ » ou davantage ont été momentanément observés au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure du passage de « absence ou traces » à « + » a été observée avec une 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 post-commercialisation actuelle.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Les études cliniques montrent que la fréquence 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 des taux de CK reliée à la dose, a été observée chez des patients traités par de la rosuvastatine ; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5 x LNS), le traitement sera interrompu (voir rubrique 4.4).

Effets au niveau du foie : Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a noté une augmentation des transaminases en relation avec la dose, chez un petit nombre de

patients traités par la rosuvastatine. Ces cas étaient majoritairement légers, asymptomatiques et transitoires.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
dysfonctionnement sexuel.

Cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier lors de traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

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

Population pédiatrique

Dans une étude clinique de 52 semaines, des augmentations de créatine kinase > 10 x LNS et des symptômes musculaires après l'effort ou après une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes (voir rubrique 4.4). Par ailleurs, le profil de sécurité d'emploi de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par comparaison aux 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 :

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'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, on donnera au patient un traitement symptomatique et on instaurera des mesures de soutien si nécessaire. On devra surveiller la fonction hépatique et les taux de CK. L'hémodialyse n'est probablement pas utile.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents modifiant les lipides, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, Code ATC : C10A A07

Mécanisme d'action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme

modératrice qui convertit la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol. Le site primaire de l'activité de la rosuvastatine se situe au niveau du foie, l'organe cible pour diminuer le cholestérol.

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

Effets pharmacodynamiques

Rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides et il augmente le niveau du HDL-cholestérol. Rosuvastatine Viatris diminue également les ApoB, les fractions non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG et augmente les ApoA-I (voir tableau 3). Rosuvastatine Viatris diminue également les rapports LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA-I.

Tableau 3. Dose/réponse des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (pourcentage de modification moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales)

| Dose | N | LDL-C | C total | HDL-C | TG | Non-HDL-C | 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 dans la semaine qui suit le début du traitement et 90 % de la réponse maximale s'obtient dans les 2 semaines. En général, la réponse maximale est obtenue en 4 semaines et se maintient.

Efficacité et sécurité cliniques

La rosuvastatine est efficace chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, indépendamment de la race, du sexe ou de l'âge et pour des populations spéciales telles que les diabétiques ou les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale.

À partir de toutes les données de phase III, on a constaté que la rosuvastatine est efficace pour traiter la majorité des patients souffrant d'hypercholestérolémie de type IIa et IIb (valeurs de départ moyennes pour le LDL-C: 4,8 mmol/l environ) conformément aux directives officiellement admises de l'European Atherosclerosis Society (EAS; 1998). Près de 80 % des patients traités par rosuvastatine 10 mg atteignent les objectifs des directives EAS en matière de taux de LDL-C (< 3 mmol/l).

Dans une étude à large échelle, 435 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu des doses de rosuvastatine allant de 20 à 80 mg selon un schéma d'ajustement forcé. Toutes les doses ont eu un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques et sur les objectifs du traitement. Suite à un ajustement de la dose journalière à 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C était réduit de 53 %. Trente-trois pour cent (33 %) des patients atteignaient les taux mentionnés dans les directives EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/l).

Dans une étude ouverte d'ajustement forcé, on a évalué la réponse de 42 patients (dont 8

patients pédiatriques) avec hypercholestérolémie familiale homozygote à des doses de rosuvastatine de 20 à 40 mg. Dans la population totale, la réduction moyenne du LDL-C était de 22 %.

Dans des études cliniques menées avec un petit nombre de patients, on a mis en évidence l'effet additif de la rosuvastatine sur la diminution des triglycérides quand il est administré en combinaison avec du fénofibrate et sur l'augmentation du niveau des HDL-C quand il est utilisé en combinaison avec la niacine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo (METEOR), 984 patients âgés entre 45 et 70 ans et ayant un faible risque de maladie cardiaque coronarienne (défini par un risque Framingham <10% sur 10 ans) avec un LDL-C moyen de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mais avec une athérosclérose sous-clinique (détectée par l'épaisseur intima-media carotidienne (CIMT)) ont été randomisés à 40 mg de rosuvastatine ou un placebo une fois par jour pendant 2 ans. La rosuvastatine a significativement diminué le taux de progression de l'épaisseur intima-media de la carotide (CIMT) maximum pour les 12 sites de l'artère carotide de -0,0145 mm/an [intervalle de confiance à 95% : -0,0196, -0,0093 ; $p < 0,0001$] comparativement au placebo. Le changement par rapport aux valeurs initiales était de -0,0014 mm/an (- 0,12%/an (non significatif)) pour la rosuvastatine comparé à une progression de +0,0131 mm/an (1,12%/an ($p < 0,0001$)) pour le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution de l'épaisseur intima-media de la carotide (CIMT) et la réduction du risque d'affections cardiovasculaires n'a déjà été démontrée. La population étudiée dans METEOR est à faible risque de maladie cardiaque coronarienne et ne représente pas la population cible de rosuvastatine 40 mg. La dose de 40 mg doit être seulement prescrite aux patients souffrant d'une hypercholestérolémie sévère et présentant un haut risque cardiovasculaire (voir rubrique 4.2).

Dans l'étude JUPITER (« Justification for the Use of Statins in Primary Prevention : An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin »), l'effet de la rosuvastatine sur l'incidence des événements majeurs de maladie cardiovasculaire athérosclérotique a été évalué chez 17802 hommes (≥ 50 ans) et femmes (≥ 60 ans).

Les participants à l'étude ont reçu de manière randomisée le placebo ($n=8901$) ou 20 mg de rosuvastatine une fois par jour ($n=8901$) et ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans.

La concentration de LDL-cholestérol a été réduite de 45% ($p < 0,001$) dans le groupe rosuvastatine par comparaison au groupe placebo.

Dans une analyse post-hoc d'un sous-groupe de sujets à haut risque avec un score de risque de Framingham au départ $> 20\%$ (1558 sujets), il y a eu une réduction significative au niveau du critère d'évaluation combiné du décès cardiovasculaire, de l'accident vasculaire cérébral et de l'infarctus du myocarde ($p=0,028$) dans le traitement par rosuvastatine versus placebo. La réduction du risque absolu dans le taux d'événement par 1000 patients-années était de 8,8. La mortalité totale n'a pas changé dans ce groupe à haut risque ($p=0,193$). Dans une analyse post-hoc d'un sous-groupe de sujets à haut risque (9302 sujets) avec un risque SCORE au départ $\geq 5\%$ (extrapolée pour inclure des sujets de plus de 65 ans), il y a eu une réduction significative au niveau du critère d'évaluation combiné du décès cardiovasculaire, de l'accident vasculaire cérébral et de l'infarctus du myocarde ($p=0,0003$) dans le traitement par rosuvastatine versus placebo. La réduction du risque absolu dans le taux d'événement était de 5,1 par 1000 patients-années. La mortalité totale n'a pas changé dans ce groupe à haut risque ($p=0,076$).

Dans l'étude JUPITER il y a eu 6,6% de patients sous rosuvastatine et 6,2% sous placebo

qui ont dû arrêter le médicament donné dans l'étude suite à un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont conduit à la discontinuation du traitement étaient : myalgie (0,3% sous rosuvastatine et 0,2% sous placebo), douleur abdominale (0,03% sous rosuvastatine et 0,02% sous placebo) et rash (0,02% sous rosuvastatine et 0,03% sous placebo). Les effets indésirables les plus fréquents se produisant à un taux plus élevé ou égal à celui du placebo étaient : infection des voies urinaires (8,7% sous rosuvastatine et 8,6% sous placebo), rhinopharyngite (7,6% sous rosuvastatine et 7,2% sous placebo), douleur dorsale (7,6% sous rosuvastatine et 6,9% sous placebo) et myalgie (7,6% sous rosuvastatine et 6,6% sous placebo).

Population pédiatrique

Dans une étude de 12 semaines en double aveugle, randomisée, multicentrique, contrôlée par placebo (n=176, 97 hommes et 79 femmes) suivie d'une phase de 40 semaines (n=173, 96 hommes et 77 femmes), en étude ouverte, d'ajustement de la dose de rosuvastatine, les patients âgés de 10 à 17 ans (stade de Tanner II-V, femmes réglées depuis au moins 1 an) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu par jour 5, 10 ou 20 mg de rosuvastatine ou le placebo pendant 12 semaines et tous ont ensuite reçu par jour de la rosuvastatine pendant 40 semaines. En entrant dans l'étude, environ 30% des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et environ 17%, 18%, 40% et 25% étaient respectivement au stade de Tanner II, III, IV et V.

Le LDL-C a été réduit de 38,3%, 44,6% et 50,0% par respectivement 5, 10 et 20 mg de rosuvastatine, par comparaison à 0,7% pour le placebo.

À la fin de la phase de 40 semaines, en étude ouverte, d'ajustement de la dose vers la dose cible, avec un dosage maximum de 20 mg une fois par jour, 70 des 173 patients (40,5%) ont atteint l'objectif pour le LDL-C de moins de 2,8 mmol/l.

Après un traitement dans l'étude de 52 semaines, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 4.4). Cette étude (n=176) n'était pas appropriée pour la comparaison des événements indésirables rares des médicaments.

La rosuvastatine a également été étudiée dans une étude ouverte de titration individuelle, d'une durée de 2 ans et incluant 198 patients âgés de 6 à 17 ans avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (88 sujets masculins et 110 sujets féminins, stade de Tanner <II-IV). Pour tous les patients, la dose initiale était de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour. Les patients âgés de 6 à 9 ans (n=64) pouvaient voir leur dose augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg une fois par jour et les patients âgés de 10 à 17 ans (n=134), jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour.

Après 24 mois de traitement par la rosuvastatine, la réduction moyenne du LDL-C en pourcentage par la méthode des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales était de -43% (valeur initiale : 236 mg/dl, valeur au mois 24 : 133 mg/dl). Pour les différents groupes d'âge, les réductions moyennes du LDL-C en pourcentage par la méthode des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales étaient de -43% (valeur initiale : 234 mg/dl, valeur au mois 24 : 124 mg/dl), -45% (valeur initiale : 234 mg/dl, valeur au mois 24 : 124 mg/dl) et -35% (valeur initiale : 241 mg/dl, valeur au mois 24 : 153 mg/dl) dans les groupes d'âge 6 à < 10 ans, 10 à < 14 ans et 14 à < 18 ans, respectivement.

La rosuvastatine à 5 mg, 10 mg et 20 mg a également produit des modifications moyennes statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales des variables secondaires suivantes en termes de lipides et de lipoprotéines : HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ces modifications pointaient toutes en direction d'une amélioration des réponses lipidiques et se maintenaient sur la durée de 2 ans.

Aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté après 24 mois de traitement (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 ézétimibe 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 HDL-C / 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 supplémentaire du LDL-C (8,0%), du C-Total (6,7%) et du non HDL-C (7,4%) suite à 6 semaines de traitement à 40 mg après augmentation de la dose.

Pendant un traitement étendu en ouvert chez 9 de ces patients, à raison de 20 mg de rosuvastatine pendant une durée allant jusqu'à 90 semaines, la réduction du LDL-C a été maintenu entre -12,1% à -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 annule l'obligation de soumettre les résultats des études avec la rosuvastatine pour tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, de la dyslipidémie (mixte) combinée primaire et dans la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour des informations relatives à l'utilisation chez les enfants).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en approximativement 5 heures, après administration orale. La biodisponibilité absolue est voisine de 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 LDL-C. Le volume de distribution de la rosuvastatine est de 134 l approximativement. A peu près 90 % de la rosuvastatine sont liés

aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation

La rosuvastatine subit une métabolisation limitée (10 % environ). Des études *in vitro* portant sur le métabolisme et utilisant des hépatocytes humains ont montré que la rosuvastatine est un substrat pauvre pour le métabolisme basé sur le système cytochrome P450. Le CYP2C9 était la principale isoenzyme concernée avec dans une moindre mesure les cytochromes 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. C'est plus de 90 % de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase circulante qui est influencé par la rosuvastatine.

Élimination

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces (consistant en substance active absorbée et non absorbée), le reste est excrété par l'urine. Environ 5% de la dose sont excrétés tels quels dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 19 h 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 vecteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité

L'exposition systémique à la rosuvastatine varie en fonction de la dose. On n'a pas observé de modifications des paramètres pharmacocinétiques suite à des doses journalières multiples.

Populations particulières

Âge et sexe

Il n'y a pas de différence cliniquement significative selon l'âge ou le sexe, en ce qui concerne le profil pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition à la rosuvastatine chez les enfants et adolescents avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote semble être similaire ou inférieure à celle des patients adultes ayant une dyslipidémie (voir ci-dessous « Population pédiatrique »).

Facteur racial

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

Insuffisance rénale

Dans une étude menée avec des insuffisants rénaux de degré divers, on n'a constaté aucune influence 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 de 3 fois et de 9 fois pour le dérivé N-déméthylé, par comparaison avec des volontaires sains. À l'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 avec des patients atteints d'insuffisance hépatique à des degrés divers, on n'a mis en évidence aucune augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez des sujets dont le score de Child-Pugh était 7 ou en deçà. Cependant chez 2 sujets de score de Child-Pugh 8 et 9, on a observé une augmentation de l'exposition systémique d'au moins le double par rapport aux patients dont le score Child-Pugh était plus bas. On ne dispose pas de données sur les sujets de score de Child-Pugh supérieur à 9.

Polymorphismes génétiques

La configuration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant un polymorphisme génétique SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a 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 (AUC) plus importante, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Ce génotype spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique, néanmoins, chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose journalière plus faible de la rosuvastatine est recommandée.

Population pédiatrique

Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (administrée sous forme de comprimés) chez des patients pédiatriques avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 10 à 17 ans ou de 6 à 17 ans (214 patients au total) ont démontré que l'exposition chez les patients pédiatriques apparaît comparable ou inférieure à l'exposition chez les 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 ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. Des tests spécifiques pour les effets hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais vus chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires à ceux des expositions cliniques sont les suivants : dans les études de toxicité à doses répétées, 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. En addition, une toxicité testiculaire a été observée chez les singes et chez les chiens à des doses plus élevées. Une toxicité de reproduction a été évidente chez les rats, avec une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses materno-toxiques lorsque les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Crospovidone
Oxyde de magnésium

Stéarate de magnésium
Oxyde de fer rouge (E172)

Pelliculage

Comprimé à 5 mg :

Lactose monohydraté
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Oxyde de fer jaune (E172)

Comprimé à 10 mg, 20 mg ou 40 mg :

Lactose monohydraté
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes : 2 ans.

Flacon en HDPE : 2 ans. Après ouverture, utiliser dans les 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en polyamide/aluminium/dessiccant LDPE – HDPE et feuille d'aluminium
OPA/aluminium/PVC-aluminium plaquettes
PVC/Aclar-aluminium plaquettes
Conditionnements de 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 et 98 comprimés pelliculés.

Flacon HDPE muni d'un bouchon à vis en polypropylène contenant un déshydratant,
Conditionnements de 28, 30, 56, 60, 84 et 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX

Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique :

Rosuvastatine Viatris 5 mg comprimés pelliculés :

BE440815 (Plaquette en polyamide/aluminium/dessiccant LDPE – HDPE et feuille d'aluminium)

BE440824 (Flacon HDPE)

BE509235 (OPA/aluminium/PVC-aluminium plaquettes)

BE509244 (PVC/Aclar-aluminium plaquettes)

Rosuvastatine Viatris 10 mg comprimés pelliculés :

BE440833 (Plaquette en polyamide/aluminium/dessiccant LDPE – HDPE et feuille d'aluminium)

BE440842 (Flacon HDPE)

BE509253 (OPA/aluminium/PVC-aluminium plaquettes)

BE509262 (PVC/Aclar-aluminium plaquettes)

Rosuvastatine Viatris 20 mg comprimés pelliculés :

BE440851 (Plaquette en polyamide/aluminium/dessiccant LDPE – HDPE et feuille d'aluminium)

BE440867 (Flacon HDPE)

BE509271 (OPA/aluminium/PVC-aluminium plaquettes)

BE509280 (PVC/Aclar-aluminium plaquettes)

Rosuvastatine Viatris 40 mg comprimés pelliculés :

BE440876 (Plaquette en polyamide/aluminium/dessiccant LDPE – HDPE et feuille d'aluminium)

BE440885 (Flacon HDPE)

BE509297 (OPA/aluminium/PVC-aluminium plaquettes)

BE509306 (PVC/Aclar-aluminium plaquettes)

Luxembourg :

Rosuvastatine Viatris 5 mg comprimés pelliculés : 2013120648

- 0727002 : 1*14 cpr. ss blist.
- 0727016 : 1*15 cpr. ss blist.
- 0727033 : 1*28 cpr. ss blist.
- 0727047 : 1*30 cpr. ss blist.
- 0727051 : 1*56 cpr. ss blist.
- 0727064 : 1*60 cpr. ss blist.
- 0727078 : 1*84 cpr. ss blist.
- 0727081 : 1*90 cpr. ss blist.
- 0727095 : 1*98 cpr. ss blist.
- 0727436 : 1*28 cpr. (flacon)
- 0727453 : 1*30 cpr. (flacon)
- 0727467 : 1*56 cpr. (flacon)
- 0727471 : 1*60 cpr. (flacon)
- 0727484 : 1*84 cpr. (flacon)
- 0727498 : 1*90 cpr. (flacon)

Rosuvastatine Viatris 10 mg comprimés pelliculés : 2013120649

- 0727101 : 1*14 cpr. ss blist.

Résumé des caractéristiques du produit

- 0727114 : 1*15 cpr. ss blist.
- 0727128 : 1*28 cpr. ss blist.
- 0727131 : 1*30 cpr. ss blist.
- 0727145 : 1*56 cpr. ss blist.
- 0727159 : 1*60 cpr. ss blist.
- 0727162 : 1*84 cpr. ss blist.
- 0727176 : 1*90 cpr. ss blist.
- 0727193 : 1*98 cpr. ss blist.
- 0727209 : 1*28 cpr. (flacon)
- 0727212 : 1*30 cpr. (flacon)
- 0727226 : 1*56 cpr. (flacon)
- 0727243 : 1*60 cpr. (flacon)
- 0727257 : 1*84 cpr. (flacon)
- 0727261 : 1*90 cpr. (flacon)

Rosuvastatine Viatris 20 mg comprimés pelliculés : 2013120650

- 0727274 : 1*14 cpr. ss blist.
- 0727288 : 1*15 cpr. ss blist.
- 0727291 : 1*28 cpr. ss blist.
- 0727307 : 1*30 cpr. ss blist.
- 0727311 : 1*56 cpr. ss blist.
- 0727324 : 1*60 cpr. ss blist.
- 0727338 : 1*84 cpr. ss blist.
- 0727341 : 1*90 cpr. ss blist.
- 0727355 : 1*98 cpr. ss blist.
- 0727369 : 1*28 cpr. (flacon)
- 0727372 : 1*30 cpr. (flacon)
- 0727386 : 1*56 cpr. (flacon)
- 0727405 : 1*60 cpr. (flacon)
- 0727419 : 1*84 cpr. (flacon)
- 0727422 : 1*90 cpr. (flacon)

Rosuvastatine Viatris 40 mg comprimés pelliculés : 2013120651

- 0727503 : 1*14 cpr. ss blist.
- 0727517 : 1*15 cpr. ss blist.
- 0727521 : 1*28 cpr. ss blist.
- 0727534 : 1*30 cpr. ss blist.
- 0727548 : 1*56 cpr. ss blist.
- 0727551 : 1*60 cpr. ss blist.
- 0727565 : 1*84 cpr. ss blist.
- 0727579 : 1*90 cpr. ss blist.
- 0727582 : 1*98 cpr. ss blist.
- 0727596 : 1*28 cpr. (flacon)
- 0727601 : 1*30 cpr. (flacon)
- 0727615 : 1*56 cpr. (flacon)
- 0727629 : 1*60 cpr. (flacon)
- 0727632 : 1*84 cpr. (flacon)
- 0727646 : 1*90 cpr. (flacon)

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

Date de première autorisation : 25 juillet 2013

Date de dernier renouvellement : 19 mars 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2025