

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rosuvastatin Zentiva 5 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 5,2 mg de rosuvastatine calcique, correspondant à 5 mg de rosuvastatine.
Rosuvastatin Zentiva 10 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 10,4 mg de rosuvastatine calcique, correspondant à 10 mg de rosuvastatine.
Rosuvastatin Zentiva 20 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 20,8 mg de rosuvastatine calcique, correspondant à 20 mg de rosuvastatine.
Rosuvastatin Zentiva 40 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 41,6 mg de rosuvastatine calcique, correspondant à 40 mg de rosuvastatine.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté.

Un comprimé pelliculé de Rosuvastatin Zentiva 5 mg contient 30 mg de lactose monohydraté.

Un comprimé pelliculé de Rosuvastatin Zentiva 10 mg contient 60 mg de lactose monohydraté.

Un comprimé pelliculé de Rosuvastatin Zentiva 20 mg contient 120 mg de lactose monohydraté.

Un comprimé pelliculé de Rosuvastatin Zentiva 40 mg contient 240 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rosuvastatin Zentiva 5 mg comprimés pelliculés : Comprimés pelliculés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, d'un diamètre d'approximativement 5,1 mm.

Rosuvastatin Zentiva 10 comprimés pelliculés : Comprimés pelliculés ovales biconvexes de couleur rose clair, pouvant être divisé en deux, d'environ 8,8 mm de long et 4,5 mm de large. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Rosuvastatin Zentiva 20 mg comprimés pelliculés : Comprimés pelliculés ovales biconvexes de couleur rose, d'environ 11,1 mm de long et 5,6 mm de large.

Rosuvastatin Zentiva 40 mg comprimés pelliculés : Comprimés pelliculés ovales biconvexes de couleur rose foncé, d'environ 14,0 mm de long et 7,0 mm de large.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutiques

Traitement de l'hypercholestérolémie

Adultes, adolescents et enfants de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie primaire (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb), en complément d'un régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.

Adultes, adolescents et enfants de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (par exemple l'aphérese des LDL) ou lorsque 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 à des mesures correctives d'autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débiter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard qu'il devra poursuivre pendant le traitement. La dose sera individualisée en fonction de l'objectif poursuivi et de la réponse du patient, sur base des directives en vigueur.

Posologie

Traitement de l'hypercholestérolémie

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg en une seule prise journalière orale aussi bien chez les patients naïfs aux statines que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Il est possible d'administrer une dose de 5 mg en brisant un comprimé de 10 mg grâce à la barre de cassure.

Le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de cholestérol individuel du patient, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque potentiel de survenue d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8). La dose peut être augmentée 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 moins élevées (voir rubrique 4.8), le passage à une dose maximale de 40 mg (2 × 20 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'atteignent 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). La supervision par un spécialiste est recommandée lorsque la dose initiale est de 40 mg (2 × 20 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'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (stades □ II – V sur l'échelle de Tanner)

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les enfants et les adolescents avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg.

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

Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la

tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (Voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. Une dose initiale de 5 à 10 mg 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

Le comprimé à 40 mg n'est pas adapté à l'usage pédiatrique.

Enfants de moins de 6 ans

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Pour cette raison, la rosuvastatine n'est pas recommandée chez les enfants 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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60ml/min). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'administration de rosuvastatine à toutes les doses est contre-indiquée (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. Par contre, 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. La rosuvastatine est contre-indiquée 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). Des alternatives thérapeutiques doivent être considérées chaque fois que c'est possible et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par rosuvastatine doit être envisagé. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec la rosuvastatine est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

La rosuvastatine est contre-indiquée :

- 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 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 (LSN).
- 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 / voxilaprévir (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 un fibrate.
- une consommation excessive d'alcool.
- les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques.
- les patients asiatiques.
- l'usage concomitant de fibrates.

(voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

4.4 Mise 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 rapporté des effets sur les muscles squelettiques tels que des myalgies, une myopathie et rarement une rhabdomyolyse chez des patients traités par la 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 association avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut être exclue (voir rubrique 4.5). Cette association 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 observé lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg.

Myasthénie

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Rosuvastatin Zentiva 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 LSN), un test de confirmation sera effectué dans les 5 à 7 jours. Si ce test confirme des valeurs de départ de CK > 5 x LSN, on ne commencera pas le traitement.

Avant de commencer le traitement

La rosuvastatine, comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, sera prescrite 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 un fibrate.
- une consommation excessive d'alcool.
- un âge supérieur à 70 ans.
- les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques (voir rubrique 4.2, 4.5, 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 x LSN), 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 ($> 5 \times \text{LSN}$) ou si les symptômes musculaires sont sévères et créent un inconfort au quotidien (même si les taux de CK restent $\leq 5 \times \text{LSN}$). En cas de disparition des symptômes et de retour à la normale des taux de CK, on envisagera de réintroduire la rosuvastatine 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 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 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 le 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 la rosuvastatine et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. On évaluera soigneusement les bénéfices d'un changement ultérieur des taux de lipides obtenu par l'usage combiné de rosuvastatine avec des fibrates ou la niacine vis-à-vis des risques potentiels induits par ces combinaisons. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation concomitante d'un fibrate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rosuvastatin Zentiva ne doit pas être administré simultanément avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou endéans les 7 jours après l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation de l'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par une statine doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains avec issue fatale) chez des patients qui ont reçu de l'acide fusidique en combinaison avec des statines ont été rapportés (voir rubrique 4.5). Il est conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin si des symptômes tels que faiblesse musculaire, douleur musculaire ou sensibilité musculaire se présentent.

Le traitement par une statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des cas exceptionnels où un traitement prolongé par voie systémique par l'acide fusidique s'avère nécessaire, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une administration concomitante de Rosuvastatin Zentiva et d'acide fusidique doit être envisagé uniquement au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

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

Effets hépatiques

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la rosuvastatine sera utilisée 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 son instauration. La prise de rosuvastatine sera arrêtée ou la dose sera réduite si les taux des transaminases sériques sont supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale. Le nombre de rapports d'affections hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) reçus 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.

Facteur racial

Des études de pharmacocinétique ont mis en évidence une augmentation de l'exposition 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. Doivent être pris en considération tant le bénéfice hypolipidémiant par l'utilisation de la rosuvastatine chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases, que la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine lors de l'initiation et de l'augmentation des doses de rosuvastatine chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de 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, 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, IMC > 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.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, le traitement par Rosuvastatin Zentiva 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 Zentiva, le traitement par Rosuvastatin Zentiva ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et des caractéristiques secondaires de maturation sexuelle suivant les stades de Tanner chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans traités par la rosuvastatine est limitée à une période de deux ans. Après deux ans de traitement, 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 des enfants et des adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52

semaines, les élévations de CK > 10 x LSN et les symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez des adultes (voir rubrique 4.8).

Le produit contient du lactose monohydraté. Les patients qui présentent de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Le produit contient également moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Ciclosporine

Au cours d'un traitement simultané par rosuvastatine et ciclosporine, les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) pour la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez les volontaires sains (voir Tableau 1). La rosuvastatine 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 celle-ci (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'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4). Sur base des données provenant d'études d'interaction 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 concomitante d'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). Une interaction pharmacodynamique en termes d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

Antiacides

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

Erythromycine

L'usage concomitant de rosuvastatine et d'érythromycine a provoqué une diminution de 20 % de l'ASC 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.

Ticagrélol

Le ticagrélol peut provoquer une insuffisance rénale et affecter l'excrétion rénale de la rosuvastatine, augmentant ainsi le risque d'accumulation de la rosuvastatine. 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.

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 substrat pauvre de ces isoenzymes. 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, ni avec le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4), ni avec le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4).

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

Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie de la rosuvastatine doit être ajustée. Commencer avec une dose de 5 mg de rosuvastatine 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 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 prise sans médicament interagissant, comme par exemple une dose de 20 mg de rosuvastatine avec du gemfibrozil (augmentation de l'exposition de 1,9 fois), et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec l'association ritonavir/atazanavir (augmentation de l'exposition de 3,1 fois).

Si le médicament est observé pour augmenter l'ASC de la rosuvastatine de moins de 2 fois, la dose initiale ne doit pas être diminuée mais la prudence est de mise en cas d'augmentation de la dose de rosuvastatine au-dessus de 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 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament co-administré	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*

Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprévir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprévir (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 1 fois par jour, 5 jours	5 mg, dose unique	5,2 fois ↑
Regorafenib 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 un jour sur deux	10 mg, dose unique	2,9 fois ↑
Velpatasvir 100 mg 1 fois/jour	10 mg, dose unique	2,7 fois ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1 fois/jour/ dasabuvir 400 mg 2 fois/jour, 14 jours	5 mg, dose unique	2,6 fois ↑
Teriflunomide	Indisponible	2,5 fois ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	2,3 fois ↑
Glecaprevir 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 dose de charge, suivi par 75 mg après 24 heures	20 mg, dose unique	2 fois ↑
Fostamatinib 100 mg 2 fois/jour	20 mg, dose unique	2 fois ↑
Tafamidis 61 mg 2 fois/jour sur les jours 1 et 2, puis 1 fois/jour sur les jours 3 à 9	10 mg, dose unique	2 fois ↑
Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament co-administré	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Febuxostat 120 mg 1 fois/jour	10 mg, dose unique	1,9 fois ↑
Gemfibrozil 600 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	1,9 fois ↑
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 co- administré	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% ↓
<p>* Les résultats présentés en multiples de (ou x fois) représentent le rapport entre l'administration concomitante 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 «↓».</p> <p>** 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.</p>		

Les produits médicaux / les combinaisons suivantes n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur le rapport ASC de la rosuvastatine lors de la co-administration: Alectazar 0,3 mg une fois /jour, 7 jours; fénofibrate 67 mg 3 fois/jour, 7 jours; fluconazole 200 mg une fois/jour, 11 jours; fosamprénariv 700 mg / ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 8 jours ; kétoconazole 200 mg 2 fois/jour, 7 jours; rifampicine 450 mg une fois/jour, 7 jours; silymarine 140 mg 3 fois/jour, 5 jours.

Effet 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 du 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 (International Normalised Ratio, INR). L'arrêt ou la réduction des doses de rosuvastatine peut entraîner une diminution de l'INR. L'INR devra être contrôlé de façon adéquate dans de telles situations.

Contraceptifs oraux / traitement hormonal de substitution (THS)

L'usage concomitant de rosuvastatine et d'un contraceptif oral a provoqué une augmentation de l'ASC de 26 % pour l'éthinylestradiol et de 34 % pour le norgestrel. On tiendra compte de ces augmentations des taux plasmatiques dans le choix des doses du contraceptif oral. Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique chez des patientes prenant en même temps la rosuvastatine et un THS et 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 la rhabdomyolyse, peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains avec issue fatale) chez des patients traités par cette combinaison ont été rapportés.

Si un traitement par l'acide fusidique par voie systémique s'avère nécessaire, le traitement par Rosuvastatin Zentiva doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir également la 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

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

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

Grossesse

Etant 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 fournissent que peu de données relatives à la 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, la rosuvastatine est excrétée dans le lait maternel. En raison du mécanisme d'action de la rosuvastatine, il existe un risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson. La rosuvastatine est contre-indiquée 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

Des études pour déterminer l'effet de la rosuvastatine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été réalisées. Cependant, au vu des propriétés pharmacodynamiques, il est improbable que la rosuvastatine puisse affecter 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 après 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

($\geq 1/100$ à $< 1/10$); Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); 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 après commercialisation.

Classe de Système d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème
Affections endocriniennes	Fréquent	Diabète sucré ¹
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées Vertiges
	Très rare	Polyneuropathie Perte de mémoire
	Fréquence indéterminée	Neuropathie périphérique Troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars) Myasthénie
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Myasthénie oculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Toux Dyspnée
Affections gastrointestinales	Fréquent	Constipation Nausées Douleurs abdominales
	Rare	Pancréatite
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Rare	Augmentation des transaminases hépatiques
	Très rare	Jaunisse Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit Rash Urticaire
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
	Rare	Myopathie (y compris myosite)

		Rhabdomyolyse Syndrome de type lupus Déchirure musculaire
	Très rare	Arthralgie
	Fréquence indéterminée	Myopathie nécrosante à médiation auto-immune Affections des tendons, parfois compliquées par une rupture
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie
	Fréquence indéterminée	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 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 observés à un moment ou à un autre au cours de traitement chez moins de 1 % des patients traités par 10 et 20 mg, et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure du passage de « absence ou traces » à « + » a été observée au dosage 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 après commercialisation.

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 insuffisance rénale aiguë - chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. Une augmentation des taux de CK liée à la dose, a été observée chez des patients traités par la rosuvastatine; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5 x LSN), 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 de 40 mg.

Population pédiatrique

Dans une étude clinique de 52 semaines, des augmentations de créatine kinase > 10 x LSN 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 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

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'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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modificateurs de 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 le 3-hydroxy-3-méthyl glutaryl 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 à la 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

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

Tableau 3. Dose/réponse des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (moyenne ajustée en % de changement par rapport aux valeurs de départ).

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	non-HDL-C	ApoB	ApoA-I
------	---	-------	---------	-------	----	-----------	------	--------

Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	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 ensuite.

Efficacité et sécurité clinique

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. A 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 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 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu des doses de la 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 %. 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 elle est administrée en combinaison avec du fénofibrate et sur l'augmentation du niveau des HDL-C quand elle est utilisée en combinaison avec la niacine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo (METEOR), 984 patients âgés de 45 à 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 la 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 la CIMT et la réduction du risque d'affections cardiovasculaires n'a encore été démontrée. La population étudiée dans METEOR est à faible risque de maladie cardiaque coronarienne et ne représente pas la population cible de la 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 17 802 hommes (≥ 50 ans) et femmes (≥ 60 ans).

Les participants à l'étude ont reçu de manière randomisée le placebo (n = 8 901) ou 20 mg de rosuvastatine une fois par jour (n = 8 901) 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 % (1 558 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 1 000 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 (9 302 sujets) avec un risque SCORE au départ ≥ 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 1 000 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 la prise du médicament 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 randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo de 12 semaines ($n = 176$, 97 garçons et 79 filles), suivie d'une période de titration de la dose de rosuvastatine en ouvert pendant 40 semaines ($n = 173$, 96 garçons et 77 filles), les patients âgés de 10 à 17 ans (stade II-V sur l'échelle de Tanner, filles : 1 an au moins après l'apparition des règles) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine à 5, 10 ou 20 mg soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines puis ils ont tous reçu de la rosuvastatine une fois par jour pendant 40 semaines. A l'entrée dans l'étude, approximativement 30 % des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et approximativement 17 %, 18 %, 40 % et 25 % étaient respectivement au stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.

Le LDL-C a été réduit dans les groupes rosuvastatine 5 mg, 10 mg et 20 mg de 38,3 %, 44,6 % et 50,0 % respectivement comparé à 0,7 % dans le groupe placebo.

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

Après 52 semaines de traitement, 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 conçue pour la comparaison d'effets indésirables rares.

La rosuvastatine a aussi fait l'objet d'une étude de recherche de doses cibles en ouvert pendant 2 ans sur 198 enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et âgés de 6 à 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 de 6 à 9 ans ($n = 64$) pouvaient recevoir jusqu'à 10 mg maximum une fois par jour et les patients âgés de 10 à 17 ans ($n = 134$) pouvaient recevoir jusqu'à 20 mg maximum une fois par jour.

Après 24 mois de traitement avec la rosuvastatine, la réduction en pourcentage de la valeur de référence du LDL-C, calculée par la méthode des moindres carrés, était de 43 % (valeur de référence : 236 mg/dl, à 24 mois : 133 mg/dl). Pour chaque tranche d'âge, les réductions des valeurs de référence du taux de LDL-C, calculées par la méthode des moindres carrés, étaient respectivement de 43 % (valeur de référence : 234 mg/dl, à 24 mois : 124 mg/dl), 45 % (valeur de référence : 234 mg/dl, à 24

mois : 124 mg/dl) et 35 % (valeur de référence : 241 mg/dl, à 24 mois : 153 mg/dl) dans les groupes 6 à < 10 ans, 10 à < 14 ans, et 14 à < 18 ans.

La rosuvastatine aux doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîné des variations moyennes statistiquement significatives des valeurs de référence pour les variables lipidiques et lipoprotéiques secondaires suivantes : 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 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 maturation sexuelle n'a été détecté (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 aphérese 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. Une réduction supplémentaire du LDL-C (8,0%), du C-Total (6,7%) et du non- HDL-C (7,4%) a été observée chez un patient après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 40 mg après le passage à des doses supérieures.

Pendant un traitement en ouvert étendu de 9 de ces patients par la rosuvastatine 20 mg pendant jusqu'à 90 semaines, la réduction du LDL-C s'est maintenue dans une fourchette de - 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 a permis de déroger à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec la rosuvastatine dans tous les sous-ensembles 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'utilisation pédiatrique).

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 principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-C. Le volume de distribution de la rosuvastatine est d'environ 134 l. A peu près 90 % de la rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation

La rosuvastatine subit un métabolisme limité (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, 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. La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de la HMG- CoA réductase circulante.

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 implique le vecteur membranaire 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 spéciales

Age et sexe

Il n'y avait pas d'effet cliniquement significatif d'âge ou de sexe sur le profil pharmacocinétique de la rosuvastatine chez l'adulte. L'exposition 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 sujets asiatiques (japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) comparativement aux Caucasiens. Les patients indo-asiatiques présentent une multiplication par un facteur 1,3 environ de l'ASC et de la C_{max} moyennes. 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. A 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 présentant un 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 d'aucune expérience chez les sujets dont les scores de Child-Pugh sont supérieurs à 9.

Polymorphisme génétique

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 (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; néanmoins, chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose journalière plus faible de rosuvastatine est recommandée.

Population pédiatrique

Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) conduites chez des patients pédiatriques, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 à 17 ou de 6 à 17 ans (214 patients au total), ont montré que l'exposition des patients pédiatriques apparaît comparable ou inférieure à celle des patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en 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 aux niveaux 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 outre, 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enrobage

Hypromellose 2910/5
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172) – pour 10 mg, 20 mg et 40 mg

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA/Al/PVC//Al ou PVC/PVDC//Al, boîte pliante en papier.

Taille de l'emballage :

5 mg: 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 comprimés pelliculés

10 mg: 14, 15, 20, 28, 30, 60, 84, 90 comprimés pelliculés

20, 40 mg: 14, 28, 30, 84, 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 MARCHE

ZENTIVA, k.s
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy 102
37 Prague 10
Tchéquie

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rosuvastatin Zentiva 5 mg : BE471493

(plaquettes OPA/Al/PVC//Al)

Rosuvastatin Zentiva 5 mg: BE664829

(plaquettes PVC/PVDC//Al)

Rosuvastatin Zentiva 10 mg BE471511

(plaquettes OPA/Al/PVC//Al)

Rosuvastatin Zentiva 10 mg: BE664830

(plaquettes PVC/PVDC//Al)
Rosuvastatin Zentiva 20 mg : BE471520
(plaquettes OPA/Al/PVC//Al)
Rosuvastatin Zentiva 20 mg: BE664831
(plaquettes PVC/PVDC//Al)
Rosuvastatin Zentiva 40 mg : BE471537
(plaquettes OPA/Al/PVC//Al)
Rosuvastatin Zentiva 40 mg: BE664832
(plaquettes PVC/PVDC//Al)

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

Date de première autorisation : 17 mars 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2025