

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rosuvastatine EG 5 mg comprimés pelliculés  
Rosuvastatine EG 10 mg comprimés pelliculés  
Rosuvastatine EG 20 mg comprimés pelliculés  
Rosuvastatine EG 40 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 41 mg de lactose monohydraté.

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

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 83 mg de lactose monohydraté.

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

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 165 mg de lactose monohydraté.

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

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 330 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rosuvastatine EG 5 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes et d'un diamètre de 5 mm.

Rosuvastatine EG 10 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes et d'un diamètre de 7 mm.

Rosuvastatine EG 20 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes et d'un diamètre de 9 mm.

Rosuvastatine EG 40 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes, d'une longueur de 16,3 mm et d'une largeur de 7,6 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Traitement des hypercholestérolémies

Adultes, adolescents et enfants de 6 ans ou plus présentant des hypercholestérolémies primaires (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou des dyslipidémies mixtes (type IIb), en complément d'un régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) ne s'avère pas suffisante.

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

### **Prévention des événements cardiovasculaires**

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients estimés à haut risque de subir 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 débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard 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 en vigueur en la matière.

Rosuvastatine EG peut être administré à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture.

### **Traitement des hypercholestérolémies**

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg en une seule prise quotidienne orale, aussi bien chez les patients naïfs de statines que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Chez un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de cholestérol individuel, du risque cardiovasculaire futur ainsi que du risque potentiel de survenue d'effets indésirables (voir ci-dessous). La dose peut être doublée après 4 semaines si nécessaire (voir rubrique 5.1). Suite au taux accru de notifications d'effets indésirables avec la dose de 40 mg par rapport aux doses moins élevées (voir rubrique 4.8), le passage à la 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'atteignent pas les objectifs du traitement avec une dose de 20 mg et pour lesquels un suivi doit être effectué en routine (voir rubrique 4.4). Il est recommandé de faire superviser le traitement par un spécialiste lorsque 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'utilisation en pédiatrie doit être exclusivement 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 ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale usuelle est de 5 mg par jour.

- Chez les enfants âgés de 6 à 9 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 10 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.
- Chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 20 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité 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 des patients pédiatriques, en tenant compte des recommandations en matière de traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent être mis sous régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, et ce régime doit 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 de 40 mg ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique.

### Enfants de moins de 6 ans

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

### **Utilisation chez les patients âgés**

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

### **Posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale**

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60ml/min). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de la rosuvastatine est contre-indiquée à toutes les posologies (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique**

Aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée chez les sujets dont les scores de Child-Pugh étaient inférieurs ou égaux à 7. Toutefois, une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez les sujets présentant des 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 atteints d'une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

### **Origine ethnique**

On a observé une augmentation de l'exposition systémique chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). La dose initiale 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, il est recommandé d'utiliser une dose quotidienne plus faible de rosuvastatine.

### **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).

### Traitement concomitant

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris la rhabdomyolyse) augmente lorsque la rosuvastatine est administrée en concomitance avec certains médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques 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 envisagées 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, il convient de tenir compte du rapport bénéfice/risque du traitement associé et d'envisager attentivement des ajustements de la posologie de rosuvastatine (voir rubrique 4.5).

### 4.3 Contre-indications

La rosuvastatine est contre-indiquée dans les cas suivants:

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients atteints d'une affection hépatique évolutive, y compris en cas d'élévations inexplicables et persistantes des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LNS).
- Patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Patients atteints de myopathie.
- Chez les patients recevant une combinaison concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.5)
- Patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine.
- Pendant la grossesse, l'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 incluent:

- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux d'affections musculaires héréditaires
- antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA-réductase ou avec un fibrate
- consommation excessive d'alcool
- situations dans lesquelles une augmentation des taux plasmatiques peut survenir
- patients asiatiques
- utilisation concomitante de fibrates

(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Effets rénaux

Une protéinurie, le plus souvent d'origine tubulaire, a été détectée par un test de bandelette réactive chez des patients traités par de fortes doses de rosuvastatine, particulièrement avec 40 mg; la protéinurie était le plus souvent transitoire ou intermittente. La protéinurie ne constitue pas un élément prédictif d'une maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 4.8). Le nombre de rapports d'affections rénales sévères observées après la mise sur le marché 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 rosuvastatine à toutes les doses, 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 cas de rhabdomyolyse rapportés en relation avec la rosuvastatine après la mise sur le marché est plus élevé avec la dose de 40 mg.

#### *Contrôle de la créatine-kinase*

Ne pas mesurer la créatine-kinase (CK) après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK qui pourrait fausser l'interprétation des résultats. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ ( $> 5 \times \text{LNS}$ ), un test de confirmation sera effectué dans les 5-7 jours. Si ce test confirme des valeurs de départ de CK  $> 5 \times \text{LNS}$ , ne pas instaurer le traitement.

#### *Avant de commencer le traitement*

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

- insuffisance rénale
- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux d'affections musculaires héréditaires
- antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA-réductase ou avec un fibrate
- consommation excessive d'alcool
- âge  $> 70$  ans
- situations dans lesquelles une augmentation des taux plasmatiques peut survenir (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2)
- utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, les risques liés au traitement seront évalués au regard des bénéfices éventuels, et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement augmentés par rapport aux valeurs initiales ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), il ne faut pas instaurer le traitement.

#### *Pendant le traitement*

On demandera aux patients de signaler immédiatement toute douleur, faiblesse ou crampe musculaire inexpliquée, 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 la rosuvastatine ou un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase à la dose la plus faible, tout 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 d'origine auto-immune ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. Sur le plan clinique, la myopathie nécrosante d'origine auto-immune se caractérise par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine.

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

Dans 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 toutefois observé une augmentation de l'incidence des myosites et de myopathies 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 concomitance avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. L'association de la rosuvastatine et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. On mettra

soigneusement en balance les bénéfices à tirer d'une modification ultérieure des taux de lipides obtenue par l'utilisation combinée de la rosuvastatine, de fibrates ou de niacine avec les risques potentiels induits par ces associations. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée d'un fibrate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rosuvastatine ne doit pas être administré en concomitance avec des formulations systémiques de l'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Chez les patients chez lesquels l'utilisation de l'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine devra être interrompu tout au long du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (y compris des cas fatals) chez des patients traités par une association d'acide fusidique et de statines (voir rubrique 4.5) Il conviendra de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin, si jamais ils développaient des symptômes comme une faiblesse, une sensibilité ou des douleurs musculaires.

Le traitement par statine pourra être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque la prise prolongée d'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, p. ex. pour le traitement d'infections graves, la nécessité de coadministrer rosuvastatine et l'acide fusidique ne devra uniquement être envisagée au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Rosuvastatine 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 EG 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 EG, le traitement par Rosuvastatine EG ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

#### Effets hépatiques

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la rosuvastatine sera utilisée avec prudence 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, ainsi que 3 mois après le début du traitement. 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 d'affections hépatiques sévères rapportées (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) observé après la mise sur le marché est plus élevé avec la dose de 40 mg.

Chez les patients présentant 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.

#### Origine ethnique

Des études de pharmacocinétique ont mis en évidence une augmentation de l'exposition chez les patients asiatiques, en comparaison avec les sujets 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 en concomitance de la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir. Il faut prendre en compte à la fois le bénéfice hypolipidémiant lié à l'utilisation de rosuvastatine chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases, et l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation de doses de rosuvastatine chez les patients traités par des inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante par certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée, à moins d'ajuster la posologie de la rosuvastatine (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

#### Diabète sucré

Certaines données suggèrent qu'en tant que classe médicamenteuse, les statines augmentent le taux de glucose dans le sang et que, chez certains patients présentant un risque accru de développement de diabète, elles peuvent conduire à un niveau d'hyperglycémie requérant une prise en charge formelle pour le diabète. Cependant, ce risque étant compensé par la réduction du risque vasculaire avec les statines, il ne justifiera donc pas l'arrêt du traitement par statines. Les patients à risque (taux de glucose à jeun compris entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, élévation des triglycérides, hypertension) feront l'objet d'une surveillance clinique et biochimique conformément aux directives nationales en vigueur.

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

#### Population pédiatrique

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

Dans une étude clinique chez les enfants et les adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations des taux de CPK > 10 x LNS et la survenue symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observées plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez les adultes (voir rubrique 4.8).

#### Intolérance au lactose

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 hépatocytaire d'influx OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP.

L'administration concomitante de la 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 la rosuvastatine et la ciclosporine, les valeurs de l'aire sous la courbe 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 des 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 un facteur 3 et 7. L'utilisation concomitante de la rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagé après avoir envisagé attentivement des ajustements de la posologie de rosuvastatine en fonction de 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'utilisation concomitante de la rosuvastatine et du 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 pertinente avec le fénofibrate, bien qu'une interaction pharmacodynamique puisse survenir. Lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) administrée à doses hypolipémiantes (supérieures ou égales à 1 g/jour) augmentent le risque de myopathie, probablement du fait de leur capacité à induire une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée d'un fibrate (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débiter leur traitement avec la dose de 5 mg.

**Ézétimibe:** L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine d'un facteur 1,2 chez les patients présentant une hypercholestérolémie (Tableau 1). Toutefois, on ne peut exclure tout risque d'interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

**Antiacides:** L'administration simultanée de rosuvastatine et d'une suspension d'un anti-acide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de rosuvastatine de près de 50 %. Cet effet était atténué lorsque l'anti-acide était ingéré 2 heures après la rosuvastatine. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

**Erythromycine:** L'usage concomitant de la rosuvastatine et de l'érythromycine a induit une diminution de 20 % de l'ASC et de 30 % de la  $C_{max}$  de la rosuvastatine. Cette interaction pourrait être imputable à l'augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

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

**Isoenzymes 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 médiocre de ces isoenzymes. Par conséquent, on ne s'attend à aucune

interaction médicamenteuse résultant du métabolisme dépendant du cytochrome P450. On n'a observé aucune interaction cliniquement significative de la rosuvastatine avec le fluconazole (un inhibiteur du CYP 2C9 et du CYP 3A4) ou avec le kétoconazole (un inhibiteur du CYP 2A6 et du CYP 3A4).

**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 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 multipliée environ d'un facteur 2 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 exerçant des interactions, comme par exemple une dose de 20 mg de rosuvastatine avec du gemfibrozil (augmentation de l'exposition d'un facteur 1,9), et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec l'association atazanavir/ritonavir (augmentation de l'exposition d'un facteur 3,1).

S'il est observé que le médicament augmente l'ASC de la rosuvastatine de moins de 2 fois, la dose initiale ne doit pas être diminuée, mais des précautions doivent être prises si l'augmentation de la dose de Rosuvastatine EG dépasse 20 mg.

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

<b>Augmentation de 2 fois ou plus de l'ASC de la rosuvastatine</b>		
<b>Schéma posologique du médicament exerçant des interactions</b>	<b>Schéma posologique de la rosuvastatine</b>	<b>Modification de l'ASC de la rosuvastatine*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 7,4
Ciclosporine 75 mg 2 fois/jour jusqu'à 200 mg 2 fois/jour, 6 mois	10 mg 1 fois/jour, 10 jours	↑ d'un facteur 7,1
Darolutamide 600 mg, 2 fois/jour, 5 jours	5 mg, dose unique	↑ d'un facteur 5,2
Regorafenib 160 mg, 1 fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	↑ d'un facteur 3,8
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 3,1
Velpatasvir 100 mg 1 fois par jour	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,7
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1 fois par jour/dasabuvir 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,6
Teriflunomide	Indisponible	↑ d'un facteur 2,5
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,3
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	5 mg, 1 fois par jour, 7 jours	↑ d'un facteur 2,2
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 17 jours	20 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ d'un facteur 2,1
Capmatinib 400 mg 2 fois/jour	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,1
Clopidogrel 300 mg dose de charge, suivi par 75 mg après 24 heures	20 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2
Fostamatinib 100 mg 2 fois/jour	20 mg, dose unique	↑ d'un facteur 2,0

<b>Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine</b>		
<b>Schéma posologique du médicament exerçant des interactions</b>	<b>Schéma posologique de la rosuvastatine</b>	<b>Modification de l'ASC de la rosuvastatine*</b>
Febuxostat 120 mg 1 fois/jour	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,9
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,9
Eltrombopag 75 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,6
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 7 jours	10 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ d'un facteur 1,5
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,4
Dronédarone 400 mg 2 fois/jour	Non disponible	↑ d'un facteur 1,4
Itraconazole 200 mg une fois par jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ d'un facteur 1,4**
Ezetimibe 10 mg une fois par jour, 14 jours Itraconazole 10 mg une fois par jour, 14 jours	10 mg, 1 fois/jour, 14 jours	↑ d'un facteur 1,2**
<b>Diminution de l'ASC de la rosuvastatine</b>		
<b>Schéma posologique du médicament exerçant des interactions</b>	<b>Schéma posologique de la rosuvastatine</b>	<b>Modification de l'ASC de la rosuvastatine*</b>
Erythromycine 500 mg 4 fois par 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-facteur) représentent le rapport entre l'administration concomitante des deux médicaments et la rosuvastatine seule. Les résultats présentés en % représentent la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine seule.

Une augmentation est indiquée par le symbole « ↑ » et une diminution par le symbole « ↓ ».

\*\*Plusieurs études d'interactions 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 :

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

#### Effet de la rosuvastatine sur les médicaments administrés en concomitance

**Antagonistes de la vitamine K:** Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'instauration d'un traitement ou l'augmentation de dose 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 du rapport international normalisé (INR). L'arrêt ou la réduction de dose de rosuvastatine peut entraîner une diminution de l'INR. Dans de telles situations, l'INR doit être contrôlé de façon adéquate.

**Contraceptifs oraux/traitement hormonal substitutif (THS):** L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'un contraceptif oral a induit 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 lors du choix des doses de contraceptifs oraux. Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique chez des patientes prenant en même temps la rosuvastatine et un traitement hormonal substitutif (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 la base des données recueillies dans le cadre d'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 augmenter en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) n'est pas connu à ce jour. Des cas de rhabdomyolyse (y compris avec issues fatales) ont été rapportés chez des patients recevant cette combinaison.

Si un traitement par acide fusidique s'avère nécessaire, le traitement par rosuvastatine devra être interrompu tout au long du traitement par acide fusidique. **Voir aussi rubrique 4.4.**

**Population pédiatrique:** Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. On ignore l'ampleur des interactions au sein de la population pédiatrique.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

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

Etant donné que le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels pour le développement du fœtus, le risque potentiel lié à l'inhibition de la HMG-CoA réductase l'emporte sur l'avantage du traitement pendant la grossesse. Les études effectuées sur l'animal ont mis en évidence des preuves limitées de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si la patiente devient enceinte au cours d'un traitement par ce médicament, elle devra immédiatement arrêter ce traitement.

La rosuvastatine est excrétée dans le lait chez le rat. Il n'existe aucune donnée relative à l'excrétion dans le lait maternel humain (voir rubrique 4.3).

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

L'effet de la rosuvastatine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié. Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que la rosuvastatine affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faudra tenir compte du risque d'apparition d'étourdissements en cours de traitement.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Dans des essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont arrêté l'essai en raison d'effets indésirables.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant décrit le profil d'effets indésirables pour la rosuvastatine identifiés sur la base des données des études cliniques et de la large expérience acquise après la mise sur le marché. Les effets indésirables signalés ci-après sont classés par fréquence et par classe de système d'organes (CSO).

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

**Tableau 2. Effets indésirables identifiés sur la base des données des études cliniques et de l'expérience acquise après la mise sur le marché**

<i>Classe de système d'organes</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Très rare</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<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 sucré <sup>1</sup>				
<i>Affections psychiatriques</i>					Dépression
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées Étourdissements			Polyneuropathie Perte de mémoire	Neuropathie périphérique Troubles du sommeil (y compris insomnie et cauchemars) Myasthénie gravis
<i>Affections oculaires</i>					Myasthénie oculaire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>					Toux Dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation Nausées Douleurs abdominales		Pancréatite		Diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>			Augmentation des transaminases hépatiques	Ictère Hépatite	
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>		Prurit Éruption cutanée Urticaire			Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<i>Affections musculo-squelettiques et</i>	Myalgie		Myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse	Arthralgie	Affections des tendons, parfois

<i>systemiques</i>			Syndrome ressemblant au lupus Déchirure musculaire		compliquées par une rupture Myopathie nécrosante d'origine auto-immune
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				Hématurie	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				Gynécomastie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie				Œdème

<sup>1</sup> La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol /l, IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension).

Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fréquence des effets indésirables a tendance à dépendre de la dose.

**Effets rénaux:** Une protéinurie, le plus souvent d'origine tubulaire, a été détectée par un test de bandelette réactive chez des patients traités par la rosuvastatine. Une modification des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau « ++ » ou davantage a été observée temporairement au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients et chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure de la modification 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 suivant la mise sur le marché.

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

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

Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez des patients traités par rosuvastatine; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5 x LNS), le traitement sera interrompu (voir rubrique 4.4).

**Effets hépatiques:** 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 pneumopathie interstitielle, surtout en cas de thérapie 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 des taux de créatine kinase > 10 x LNS et la survenue de symptômes musculaires après l'effort ou après une augmentation de l'activité physique ont été observées plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (voir rubrique 4.4). Par ailleurs, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents et chez les 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 (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou  
site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) ou adresse mail : [ADR@afmps.be](mailto:ADR@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. Dans un tel cas, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et les mesures d'appoint qui s'imposent. Il convient de surveiller la fonction hépatique et les taux de CK. Il est peu probable que l'hémodialyse se révèle utile.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Hypolipidémiants et hypotriglycéridémiants; 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-méthyl glutaryl coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol. Le site principal de l'activité de la rosuvastatine se situe au niveau du foie, l'organe cible pour diminuer le cholestérol.

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

#### Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides, et augmente les taux de HDL-cholestérol. La rosuvastatine diminue également les ApoB, les fractions non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG et augmente les ApoA-I (voir tableau 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 chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (moyenne ajustée en pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales)**

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	non-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	- 7	- 5	3	- 3	- 7	- 3	0
5	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 l'instauration 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 l'origine ethnique, du sexe ou de l'âge, ainsi que chez des populations particulières telles que les diabétiques ou les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale.

Sur la base de l'ensemble des données de phase III, la rosuvastatine s'est avérée efficace pour traiter la majorité des patients souffrant d'hypercholestérolémie de type IIa et IIb (valeurs initiales moyennes pour le LDL-C: 4,8 mmol/l environ) conformément aux directives officielles en vigueur de la European Atherosclerosis Society (EAS; 1998). Près de 80 % des patients traités par la dose de 10 mg ont atteint les objectifs fixés par les directives de l'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 rosuvastatine comprises entre 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. Après un ajustement de la dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement) le LDL-C a été réduit de 53 %. Le pourcentage de patients atteignant les taux mentionnés dans les directives de l'EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/l) s'élevait à trente-trois pourcent (33 %).

Une étude ouverte d'ajustement forcé a évalué la réponse de 42 patients (dont 8 patients pédiatriques) avec hypercholestérolémie familiale homozygote à des doses de rosuvastatine comprises entre 20 et 40 mg. Dans la population totale, la réduction moyenne du LDL-C s'élevait à 22 %.

Des études cliniques menées avec un nombre limité de patients ont mis en évidence l'effet additif de la rosuvastatine sur la diminution des triglycérides lorsqu'elle est administrée en association avec du fénofibrate, ainsi que sur l'augmentation du niveau des HDL-C quand elle est utilisée en association avec la niacine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle, et contrôlée par placebo (étude METEOR), 984 patients âgés de 45 à 70 ans et ayant un faible risque de cardiopathie coronarienne (définie par un risque de Framingham <10% sur 10 ans) et un LDL-C moyen de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mais avec une athérosclérose infra-clinique (détectée par l'épaisseur intima-media carotidienne (CIMT)) ont été randomisés pour recevoir 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 carotidienne (CIMT) maximale pour les 12 sites de l'artère carotide, à savoir de -0,0145 mm/an [intervalle de confiance à 95%: -0,0196, -0,0093; p<0,0001] par rapport au placebo. La variation 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 n'a été démontrée à ce jour entre la diminution de l'épaisseur intima-media de la carotide (CIMT) et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires. La population étudiée dans

l'étude METEOR présente un faible risque de cardiopathie coronarienne et ne représente pas la population cible de la rosuvastatine 40 mg. La dose de 40 mg doit uniquement être prescrite aux patients souffrant d'une hypercholestérolémie sévère et présentant un risque cardiovasculaire élevé (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 ( $\geq 50$  ans) et femmes ( $\geq 60$  ans).

Les participants de 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 ayant un score de risque de Framingham initial  $> 20\%$  (1 558 sujets), une réduction significative a été observée au niveau du critère d'évaluation combiné incluant décès cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et 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 s'élevait à 8,8. La mortalité totale n'a pas été modifiée 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) ayant un risque SCORE initial  $\geq 5\%$  (extrapolé pour inclure des sujets de plus de 65 ans), on a observé une réduction significative au niveau du critère d'évaluation combiné incluant décès cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et 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 été modifiée dans ce groupe à haut risque ( $p=0,076$ ). La mortalité totale n'a pas été modifiée dans ce groupe à haut risque ( $p=0,076$ ).

Dans l'étude JUPITER, 6,6% de patients sous rosuvastatine et 6,2% sous placebo ont dû arrêter le médicament de l'étude en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à l'interruption du traitement étaient les suivants: myalgies (0,3% sous rosuvastatine et 0,2% sous placebo), douleurs abdominales (0,03% sous rosuvastatine et 0,02% sous placebo) et éruptions cutanées (0,02% sous rosuvastatine et 0,03% sous placebo). Les effets indésirables les plus fréquents se produisant à un taux égal ou supérieur à celui du placebo étaient les suivants: 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 myalgies (7,6% sous rosuvastatine et 6,6% sous placebo).

#### Population pédiatrique

Dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines (n= 176, 97 garçons et 79 filles), suivie d'une période ouverte d'ajustement de la dose de rosuvastatine 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) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5, 10 ou 20 mg, soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines, puis ont tous reçu de la rosuvastatine une fois par jour pendant 40 semaines. Lors de l'entrée dans l'étude, environ 30% des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et environ 17%, 18%, 40% et 25% se trouvaient 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 respectivement 38,3%, 44,6% et 50%, comparé à 0,7% dans le groupe placebo.

A la fin de la période en ouvert de 40 semaines d'ajustement de la dose axé sur l'objectif, avec une dose maximale 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 un traitement de l'étude d'une durée de 52 semaines, aucun effet n'a été détecté sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle (voir rubrique 4.4). Cette étude (n=176) n'était pas conçue pour procéder à 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 d'initiation 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 références 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 statistiquement significatives des valeurs de référence pour les variables lipidiques et lipoprotéiniques secondaires suivantes: HDL-C, CT (Cholestérol Total), non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/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 ezétimibe 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. Un patient a présenté une réduction plus importante du LDL-C (8,0%), du cholestérol total (6,7%), du non HDL-C (7,4%) après 6 semaines de traitement à 40 mg après augmentation de la dose.

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

Parmi les 7 patients enfants et adolescents évaluable (âgés de 8 à 17 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote issus de l'étude ouverte de titration forcée (voir ci-dessus), le pourcentage de réduction du LDL-C (21,0%), du C-total (19,2%) et du non HDL-C (21,0%) par

rapport à la valeur de base, après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg était consistant avec les observations de l'étude susmentionnée chez des enfants et des adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'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'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes environ 5 heures après l'administration orale. La biodisponibilité absolue est d'environ 20 %.

### Distribution

La rosuvastatine est largement absorbée par le foie, qui est le site principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-C. Le volume de distribution de la rosuvastatine est d'environ 134 litres. 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 de métabolisme in vitro utilisant des hépatocytes humains ont montré que la rosuvastatine est un substrat médiocre pour le métabolisme dépendant du cytochrome P450. Le CYP 2C9 était la principale isoenzyme impliquée dans la biotransformation; les autres isoenzymes impliqués, mais dans une moindre mesure, étaient les isoenzymes 2C19, 3A4 et 2D6. Les principaux métabolites identifiés étaient le dérivé N-déméthylé, et les métabolites de type lactone. Le métabolite N-déméthylé est approximativement 50% moins actif que la rosuvastatine, alors que la forme lactone est considérée comme cliniquement inactive. Enfin, plus de 90 % de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase circulante est influencé par la rosuvastatine.

### Élimination

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces (sous la forme de substance active absorbée et non-absorbée), le reste étant excrété par voie urinaire. Environ 5% de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 19 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.

### Linéarité

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

### **Populations particulières:**

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

**Origine ethnique:** Les études de pharmacocinétique montrent 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), par rapport aux Caucasiens; les patients d'origine indo-asiatique présentent une multiplication par un facteur 1,3 environ des valeurs médianes de l'ASC et de la  $C_{max}$ . Une analyse de

la pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

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

**Insuffisance hépatique:** Dans une étude menée 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 inférieur ou égal à 7. Cependant chez deux sujets ayant un score de Child-Pugh de 8 et 9, l'exposition systémique a été au moins doublée en comparaison avec les patients ayant un score Child-Pugh plus faible. On ne dispose d'aucune donnée chez les sujets ayant des scores de Child-Pugh supérieurs à 9.

**Polymorphismes génétiques:** L'élimination des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, repose sur les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant un polymorphisme génétique SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il existe un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition accrue à la rosuvastatine (ASC), par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique; néanmoins, chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de 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 tout au long des 2 ans.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

Lactose monohydraté

Povidone K30

Crospovidone de type A

Cellulose en poudre  
Copovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

**Pelliculage du comprimé:**

Alcool polyvinylique  
Macrogol (MW 3350)  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

36 mois.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.  
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes en feuille combinée formée d'OPA-Alu-PVC, scellée par une feuille d'aluminium.

Plaquettes conditionnées dans des boîtes contenant:

5 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (unités à dose uniques), 30, 50x1 (unités à dose uniques), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 comprimés pelliculés  
10 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (unités à dose uniques), 30, 50x1 (unités à dose uniques), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 comprimés pelliculés  
20 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (unités à dose uniques), 30, 50x1 (unités à dose uniques), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252 comprimés pelliculés  
40 mg: 28, 28x1 (unités à dose uniques), 30, 50x1 (unités à dose uniques), 90, 98, 100, 154, 196, 252 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**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Rosuvastatine EG 5 mg: BE469493  
Rosuvastatine EG 10 mg: BE469502  
Rosuvastatine EG 20 mg: BE469511  
Rosuvastatine EG 40 mg: BE469520

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

Date de première autorisation: 10 février 2015.

**10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 02/2024.