

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rosuvastatin HCS 5 mg comprimés pelliculés
Rosuvastatin HCS 10 mg comprimés pelliculés
Rosuvastatin HCS 15 mg comprimés pelliculés
Rosuvastatin HCS 20 mg comprimés pelliculés
Rosuvastatin HCS 30 mg comprimés pelliculés
Rosuvastatin HCS 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de rosuvastatine (comme rosuvastatine calcique).
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (comme rosuvastatine calcique).
Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de rosuvastatine (comme rosuvastatine calcique).
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (comme rosuvastatine calcique).
Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de rosuvastatine (comme rosuvastatine calcique).
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rosuvastatine (comme rosuvastatine calcique).

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 20,0 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 40,0 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de 15 mg contient 60,0 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 80,0 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 120,0 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de 40 mg contient 160,0 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rosuvastatin HCS 5 mg comprimés pelliculés sont brun-rouge, rond, légèrement biconvexes, comprimés pelliculés avec des bords biseautés, gravés avec le numéro 5 d'un côté de la tablette (diamètre: 6 mm).

Rosuvastatin HCS 10 mg comprimés pelliculés sont brunes, rondes, comprimés pelliculés légèrement biconvexes avec des bords biseautés, gravés avec le numéro 10 d'un côté de la tablette (diamètre: 8 mm).

Rosuvastatin HCS 15 mg comprimés pelliculés sont biconvexe, comprimés roses ronds pelliculés avec des bords biseautés, gravés avec le numéro 15 d'un côté de la tablette (diamètre: 9 mm).

Rosuvastatin HCS 20 mg comprimés pelliculés sont blancs ou presque blanc, rond, biconvexe légèrement comprimés pelliculés avec des bords biseautés, gravés avec le numéro 20 d'un côté de la tablette (diamètre: 10 mm).

Rosuvastatin HCS 30 mg comprimés pelliculés sont blancs ou presque blanche, biconvexe, en forme de capsule, comprimés pelliculés, gravés avec le numéro 30 d'un côté de la tablette (taille: 15 mm x 8 mm).

Rosuvastatin HCS 40 mg comprimés pelliculés sont, biconvexe, les comprimés pelliculés brunâtres jaunes en forme de capsule, gravé avec le numéro 40 d'un côté de la tablette (taille: 16 mm x 9 mm).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des hypercholestérolémies

Adultes, adolescents et enfants de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (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 hypolipidémisants (notamment l'aphérèse 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 pour corriger d'autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

Pas toutes les doses de tablettes peuvent être disponibles.

Traitement de l'hypercholestérolémie

La dose de départ recommandée est de 5 ou 10 mg en une seule prise journalière orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de cholestérol individuel, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque potentiel de survenue d'effets indésirables (voir ci-dessous). La dose peut être modifiée après 4 semaines si besoin (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 30 mg ou 40 mg ne sera envisagé que chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie sévère accompagnée d'un risque cardiovasculaire élevé (en particulier chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale), qui n'atteindront pas les objectifs du traitement avec une dose de 20 mg et pour qui un suivi doit être effectué en routine (voir rubrique 4.4).

On recommandera de faire superviser le traitement par un spécialiste quand le patient commence à prendre la dose de 30 mg ou 40 mg.

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 3 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 exclusivement 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 ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation 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 d'emploi 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 d'emploi 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.

La dose de 30 mg et 40 mg ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.

Enfants de moins de 6 ans

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

Usage chez les patients âgés

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 4 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Posologie chez les patients en insuffisance rénale

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

Posologie chez les patients en insuffisance hépatique

On n'a pas observé d'augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine chez les sujets dont les scores de Child-Pugh étaient situés à 7 ou en deca. Mais une augmentation de l'exposition systémique a été observée en cas de scores de Child-Pugh de 8 et 9 (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, on envisagera d'évaluer la fonction rénale (voir rubrique 4.4). On ne dispose d'aucune expérience chez les sujets dont les scores de Child-Pugh sont supérieurs à 9. Rosuvastatin HCS 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. Les doses de 30 mg et 40 mg sont contre-indiquées chez ces patients.

Polymorphismes génétiques

Il a été démontré que les génotypes SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC et ABCG2 (BCRP) c.421AA étaient associés à une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Chez les patients connus pour avoir le génotype c.521CC ou c.421AA, il est recommandé de réduire de moitié la dose habituellement recommandée et de prendre une dose quotidienne maximale de 20 mg de Rosuvastatin HCS (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

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). Les doses de 30 mg et 40 mg sont contre-indiquées 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 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, le ticagrélor et certains inhibiteurs de protéases, y compris des associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir; voir rubriques 4.4 et 4.5). Si possible, des alternatives thérapeutiques doivent être considérées et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par rosuvastatine doit être envisagé. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec rosuvastatine est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements de la posologie de rosuvastatine doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5).

Méthode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 5 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Rosuvastatin HCS est contre-indiqué:

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1;
- chez les 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 au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LNS);
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min);
- chez les patients présentant une myopathie;
- chez les patients recevant une combinaison concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/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 30 mg et 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-reductase ou des fibrates;
- une consommation excessive d'alcool;
- les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques;
- les patients asiatiques;
- l'usage concomitant de fibrates.

(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets rénaux

On a observé de la protéinurie, le plus souvent d'origine tubulaire - détectée par un test avec tigelette - chez des patients traités par de fortes doses de rosuvastatine, particulièrement avec 40 mg, le plus souvent il s'agissait d'un phénomène transitoire ou intermittent. La protéinurie ne constitue pas un signe avant-coureur d'une maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 4.8). Le nombre de rapports d'affections rénales sévères observées lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg. On envisagera d'évaluer la fonction rénale au cours du suivi de routine des patients traités par une dose de 30 mg ou 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 et en particulier aux doses > 20 mg. Des cas très rares de rhabdomyolyse ont été signalés lors de l'utilisation d'ézétimibe en combinaison avec des inhibiteurs de la HMG-CoA reductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut être exclue (voir rubrique 4.5). Cette combinaison doit être utilisée avec prudence. Comme c'est le cas pour d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA reductase, le nombre de rapports de rhabdomyolyse en relation avec rosuvastatine observés lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg.

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

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 6 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 $> 5 \times \text{LNS}$, on ne commencera pas le traitement.

Avant de commencer le traitement

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

- l'insuffisance rénale;
- l'hypothyroïdie;
- les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- les antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA reductase ou des fibrates;
- une consommation excessive d'alcool;
- un âge supérieur à 70 ans;
- les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques (voir 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 ($> 5 \times \text{LNS}$), le traitement ne sera pas commencé.

Au cours du traitement

On demandera aux patients de signaler immédiatement toute douleur musculaire inexplicable, toute faiblesse ou toute crampe, surtout si ces symptômes sont associés à des malaises ou à de la fièvre. Chez ces patients, on mesurera les taux de CK. Le traitement sera arrêté si ces taux sont très élevés ($> 5 \times \text{LNS}$) ou si les symptômes musculaires sont sévères et créent un inconfort au quotidien (même si les taux de CK restent $\leq 5 \times \text{LNS}$). En cas de disparition des symptômes et de retour à la normale des taux de CK, on envisagera de réintroduire rosuvastatine ou un autre inhibiteur de la HMG-CoA reductase 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 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 HCS 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 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 reductase en association avec des fibrates, y compris du gemfibrozil, de la ciclosporine, de l'acide nicotinique, des antifongiques azoles, 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 reductase. L'association de Rosuvastatin HCS et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. On évaluera soigneusement les bénéfices à retirer d'un changement ultérieur des taux de lipides obtenue par l'usage combiné du Rosuvastatin HCS, de fibrates ou de niacine vis-à-vis des

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 7 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

risques potentiels induits par ces combinaisons. La dose de 30 mg et 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée d'un fibraté (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rosuvastatin HCS ne doit pas être coadministré avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation de l'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par une statine doit être interrompu tout au long du traitement par l'acide fusidique. On a signalé des cas de rhabdomyolyse (y compris certains décès) chez les patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Le patient devrait être conseillé de demander un avis médical immédiatement s'ils éprouvent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de tendresse.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque l'acide fusidique systémique prolongé est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de Rosuvastatin HCS et de l'acide fusidique ne peut pas être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Rosuvastatin HCS 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 (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, le traitement par Rosuvastatin HCS 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 HCS, le traitement par Rosuvastatin HCS ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Effets hépatiques

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

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

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

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 8 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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. Aussi bien le bénéfice hypolipidémiant de l'utilisation de rosuvastatine chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases que l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation de doses de rosuvastatine chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases doivent être pris en considération. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de rosuvastatine ne soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Maladie pulmonaire interstitielle

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

Diabète sucre

Certaines données suggèrent qu'en tant que classe, les statines augmentent le glucose sanguin et chez certains patients ayant un risque élevé de développer un diabète dans le futur, peuvent produire un taux d'hyperglycémie pour lequel des soins diabétiques formels sont appropriés. Cependant, ce risque est contrebalancé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne doit donc pas être une raison pour arrêter le traitement par des statines. Les patients à risque (taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être contrôlés aux niveaux clinique et biochimique selon les recommandations nationales.

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

Population pédiatrique

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

Dans une étude clinique chez les adolescents et les enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10 x LNS 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 les adultes (Voir rubrique 4.8).

Intolérance au lactose

Rosuvastatin HCS contient du lactose. Les patients qui présentent de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficience totale de la lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 9 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 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). 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'AUC et de la C_{max} de la rosuvastatine, respectivement d'environ 3 et 7 fois leur valeur. L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après avoir considéré attentivement des ajustements de la posologie de rosuvastatine basés sur l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

Ticagrélor : Le ticagrélor inhibe le transporteur BCRP, provoquant une augmentation de 2,6 fois de l'ASC de la rosuvastatine, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de myopathie. Il faut tenir compte des avantages de la prévention des événements cardiovasculaires indésirables majeurs par l'utilisation de la rosuvastatine et des risques liés à l'augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Gemfibrozil et autres médicaments hypolipémiants: L'usage concomitant de rosuvastatine et de gemfibrozil a entraîné un doublement de la C_{max} et de l'aire sous la courbe de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4). Sur base des données provenant d'études d'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-reductase, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiants (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 30 mg et 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée avec un fibrate (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débiter leur traitement avec la dose de 5 mg.

Ezétimibe: L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'AUC 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 Rosuvastatin HCS et l'ézétimibe ne peut cependant être exclue (voir rubrique 4.4).

Antacides: L'administration simultanée de rosuvastatine et d'une suspension d'un antacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a entraîné une diminution des concentrations

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 10 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

plasmatiques de rosuvastatine de près de 50%. Cet effet est atténué lorsque l'antacide est ingéré 2 heures après Rosuvastatin HCS. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Erythromycine: L'usage concomitant de rosuvastatine et de l'érythromycine a provoqué une diminution de 20% de l'aire sous la courbe 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.

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 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 avec le fluconazole (un inhibiteur du CYP 2C9 et du CYP 3A4) ni 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 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 (AUC) 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).

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 dépasse 20 mg.

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

Augmentation de 2 fois ou plus de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament administré en association	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprèvir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours	10 mg, dose unique	↑ 7,4 fois
Ciclosporine 75 mg 2 fois/jour jusqu'à 200 mg 2 fois/jour, 6 mois	10 mg 1 fois/jour, 10 jours	↑ 7,1 fois
Darolutamide 600 mg, 2 fois/jour, 5 jours	5 mg, dose unique	↑ 5,2 fois
Regorafénib 160 mg, 1 fois par 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 par jour	10 mg, dose unique	↑ 2,7 fois
Momelotinib 200 mg 1 fois par jour, 6 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,7 fois
Ticagrèlor 90 mg, 2 fois/jour, 2 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,6 fois
PI_Text085961 3	- Updated:	Page 11 of 24

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1 fois par jour/dasabuvir 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	↑ 2,6 fois
Teriflunomide, Leflunomide	Indisponible	↑ 2,5 fois
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,3 fois
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	5 mg, 1 fois par jour, 7 jours	↑ 2,2 fois
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 fois/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	↑ 2,0 fois
Tafamidis 61 mg 2 fois/jour Jour 1 & 2, suivi par 1 fois/jour Jour 3 à 9	10 mg, dose unique	↑ 2,0 fois
Fébuxostat 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

Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine

Schéma posologique du médicament administré en association	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Eltrombopag 75 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,6 fois
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 7 jours	10 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 1,5 fois
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois
Dronédarone 400 mg 2 fois/jour	Non disponible	↑ 1,4 fois
Itraconazole 200 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois**
Ezétimibe 10 mg 1 fois/jour, 14 jours	10 mg 1 fois/jour, 14 jours	↑ 1,2 fois**

Diminution de l'ASC de la rosuvastatine

Schéma posologique du médicament administré en association	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Erythromycine 500 mg 4 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↓20%
Baicaline 50 mg 3 fois/jour, 14 jours	20 mg, dose unique	↓47%

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

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

**Plusieurs études d'interaction ont été effectuées à différentes doses de rosuvastatine le tableau met en évidence le rapport le plus significatif.

ASC = aire sous la courbe

Le médicament/les combinaisons suivantes n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'ASC de

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 12 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

la rosuvastatine lors d'une co-administration :

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

Effet de la rosuvastatine sur les médicaments co-administrés

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

Contraceptifs oraux / traitement hormonal de substitution (THS): L'usage concomitant de rosuvastatine et de contraceptifs oraux a provoqué une augmentation de l'aire sous la courbe de 26% pour l'éthinyl œstradiol et de 34% pour le norgestrel. On tiendra compte de ces augmentations des taux plasmatiques dans le choix des doses de contraceptifs oraux. Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique chez des patientes prenant en même temps rosuvastatine et un traitement hormonal de substitution (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 par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique avec des statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (y compris certains décès) ont été rapportés chez les patients recevant cette combinaison.

Si le traitement par l'acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par la rosuvastatine doit être interrompu tout au long du traitement par l'acide fusidique. **Voir aussi 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

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

Grossesse

Les femmes en âge de procréer devront prendre des mesures de contraception adéquates. 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 reductase prévaut sur l'avantage du traitement pendant la grossesse. Les études effectuées sur animaux révèlent une possibilité limitée de toxicité. (voir rubrique 5.3). Si la patiente devient enceinte au cours d'un traitement par ce produit, elle devra immédiatement arrêter ce traitement.

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 13 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Allaitement

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

Fertilité

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

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

On n'a pas réalisé d'étude pour déterminer l'effet de rosuvastatine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, au vu des propriétés pharmacodynamiques, il est improbable que 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

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés avec rosuvastatine sont généralement modérés et transitoires. Dans des essais cliniques contrôlés, moins de 4% des patients traités par 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 ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$); Très rare ($< 1/10000$); 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	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections Hématologiques et du système lymphatique</i>	/	/	Thrombocytopenie	/	/
<i>Affections du système immunitaire</i>	/	/	Des réactions d'hypersensibilité, y compris angioedème	/	/
<i>Affections endocriniennes</i>	Diabète mellitus ¹	/	/	/	/
<i>Affections psychiatriques</i>	/	/	/	/	dépression
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées Sensations	/	/	Polyneuropathie	Neuropathie périphérique

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	vertigineuses			Perte de mémoire	Troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars) Myasthénie
<i>Affections oculaires</i>					Myasthénie oculaire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	/	/	/	/	Toux Dyspnée
<i>Affections Gastrointestinales</i>	Constipation Nausée Douleur abdominale	/	pancréatite	/	diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	/	/	Augmentation des transaminases hépatiques	/	/
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	/	Prurit Rash Urticaire	/	Ictère Hépatite	Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<i>Affections Musculosquelettiques et systémiques</i>	Myalgie	/	Myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse Syndrome de type lupus Rupture musculaire	Arthralgie	Affections des tendons, parfois compliquées par une rupture Myopathie nécrosante à médiation 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

¹: la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun \geq

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension).

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

Effets rénaux

On a observé de la protéinurie – le plus souvent d'origine tubulaire – détectée par un test avec tigelette, chez des patients traités par rosuvastatine. Des passages des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau « ++ » ou davantage ont été momentanément observés au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1% des patients et chez approximativement 3% des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure du passage de « absence ou traces » à « + » a été observée avec une dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience 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 dysfonctionnement rénal aigu - chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg.

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

Effets au niveau du foie: Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA reductase, on a noté une augmentation des transaminases en relation avec la dose, chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine. Ces cas étaient majoritairement légers, asymptomatiques et transitoires.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines:

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

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

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 16 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefffetindesirable.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 pharmacotherapeutique: Hypolipidémiants, inhibiteurs de la HMG-CoA reductase; code ATC: C10AA07.

Mécanisme d'action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA reductase, l'enzyme modératrice qui convertit le 3-hydroxy-3-méthyl glutaryl coenzyme A en mevalonate, un précurseur du cholestérol. Le site primaire de l'activité de la rosuvastatine se situe au niveau du foie, l'organe cible pour diminuer le cholestérol.

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

Effets pharmacodynamiques

rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides et il augmente le niveau du HDL-cholestérol. rosuvastatine diminue également les ApoB, les fractions non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG et augmente les ApoA-I (voir tableau 3). 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	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Un effet thérapeutique est obtenu dans la semaine qui suit le début du traitement et 90% de la réponse maximale s'obtient dans les 2 semaines. En général, la réponse maximale est obtenue en 4 semaines et se maintient.

Efficacité et sécurité clinique

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 17 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 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 atteignaient 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 rosuvastatine allant de 20 à 80 mg selon un schéma d'ajustement force. Toutes les doses ont eu un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques et sur les objectifs du traitement. Suite à un ajustement de la dose journalière à 40 mg (12 semaines de traitement) le LDL-C était réduit de 53%. Trente-trois pourcent (33%) des patients atteignaient les taux mentionnés dans les directives EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/l).

Dans une étude ouverte d'ajustement force, 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 rosuvastatine sur la diminution des triglycérides quand il est administré en combinaison avec du fénofibrate et sur l'augmentation du niveau des HDL-C quand il est utilisé en combinaison avec la niacine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo (METEOR), 984 patients âgés entre 45 et 70 ans et ayant un faible risque de maladie cardiaque coronarienne (défini par un risque Framingham <10% sur 10 ans) avec un LDL-C moyen de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mais avec une athérosclérose sous-clinique (détectée par l'épaisseur intima-media carotidienne (CIMT)) ont été randomisés à 40 mg de rosuvastatine ou un placebo une fois par jour pendant 2 ans. La rosuvastatine a significativement diminué le taux de progression de l'épaisseur intima-media de la carotide (CIMT) maximum pour les 12 sites de l'artère carotide de -0,0145 mm/an [intervalle de confiance à 95%: -0,0196, -0,0093; p<0,0001] comparativement au placebo. Le changement par rapport aux valeurs initiales était de -0,0014 mm/an (- 0,12%/an (non significatif)) pour la rosuvastatine comparé à une progression de +0,0131 mm/an (1,12%/an (p<0,0001)) pour le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution de l'épaisseur intima-media de la carotide (CIMT) et la réduction du risque d'affections cardiovasculaires n'a déjà été démontrée. La population étudiée dans METEOR est à faible risque de maladie cardiaque coronarienne et ne représente pas la population cible du 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 LDLcholestérol a été réduite de 45% (p<0,001) dans le groupe rosuvastatine par comparaison au groupe placebo.

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 18 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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'évènement par 1000 patients-années était de 8,8. La mortalité totale n'a pas changé dans ce groupe à haut risque ($p=0,193$). Dans une analyse post-hoc d'un sous-groupe de sujets à haut risque (9 302 sujets) avec un risque SCORE au départ $\geq 5\%$ (extrapolée pour inclure des sujets de plus de 65 ans), il y a eu une réduction significative au niveau du critère d'évaluation combiné du décès cardiovasculaire, de l'accident vasculaire cérébral et de l'infarctus du myocarde ($p=0,0003$) dans le traitement par rosuvastatine versus placebo. La réduction du risque absolu dans le taux d'évènement était de 5,1 par 1000 patients-années. La mortalité totale n'a pas changé dans ce groupe à haut risque ($p=0,076$). Dans l'étude JUPITER il y a eu 6,6% de patients sous rosuvastatine et 6,2% sous placebo qui ont dû arrêter le médicament donné dans l'étude suite à un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont conduit à la discontinuation du traitement étaient: myalgie (0,3% sous rosuvastatine et 0,2% sous placebo), douleur abdominale (0,03% sous rosuvastatine et 0,02% sous placebo) et rash (0,02% sous rosuvastatine et 0,03% sous placebo). Les effets indésirables les plus fréquents se produisant à un taux plus élevé ou égal à celui du placebo étaient: infection des voies urinaires (8,7% sous rosuvastatine et 8,6% sous placebo), rhinopharyngite (7,6% sous rosuvastatine et 7,2% sous placebo), douleur dorsale (7,6% sous rosuvastatine et 6,9% sous placebo) et myalgie (7,6% sous rosuvastatine et 6,6% sous placebo).

Population pédiatrique

Dans une étude 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 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% 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 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

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 19 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 a <10 ans, 10 a <14 ans, et 14 a <18 ans.

La rosuvastatine aux doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîne des variations statistiquement significatives des valeurs de référence pour les variables lipidiques et lipoprotéiques 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 apheresis ont continué le traitement durant toute l'étude.

Une réduction statistiquement significative ($p=0,005$) du LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl ou 2,2 mmol/l) a été observée après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg versus placebo. Des réductions statistiquement significatives du C-Total (20,1%, $p=0,003$), du non HDL-C (22,9%, $p=0,003$), et de l'ApoB (17,1%, $p=0,024$) ont été observées. Des réductions des TG, LDL-C /HDL-C, C-Total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, et ApoB/ApoA-1 ont également été observées après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg versus placebo. La réduction du LDL-C après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg suivi de 6 semaines de traitement par placebo a été maintenue après 12 semaines de thérapie continue. Un patient a présenté une réduction supplémentaire du C-LDL (8,0%), du C-total (6,7%) et du C non-HDL (7,4%) après 6 semaines de traitement avec 40 mg après une titration positive.

Au cours d'un traitement ouvert prolongé chez 9 de ces patients traités par 20 mg de rosuvastatine pendant 90 semaines au maximum, la réduction du C-LDL s'est maintenue dans la plage 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 diffère 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

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 20 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en approximativement 5 heures, après administration orale. La biodisponibilité absolue est voisine de 20%.

Distribution

La rosuvastatine est majoritairement absorbée par le foie qui est le site primaire de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-C. Le volume de distribution de la rosuvastatine est de 134 l approximativement. A peu près 90% de la rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Métabolisme

La rosuvastatine subit une métabolisation limitée (10% environ). Des études *in vitro* portant sur le métabolisme et utilisant des hépatocytes humains ont montré que la rosuvastatine est un substrat pauvre pour le métabolisme basé sur le système cytochrome P450. Le CYP 2C9 était la principale isoenzyme concernée avec dans une moindre mesure les cytochromes 2C19, 3A4 et 2D6. Les principaux métabolites identifiés étaient le dérivé N-diméthyle, et les métabolites de type lactone. Le métabolite N-diméthyle est approximativement 50% moins actif que la rosuvastatine alors que la forme lactone est considérée comme cliniquement inactive. C'est plus de 90% de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA reductase circulante qui est influencée par la rosuvastatine.

Excrétion

Environ 90% de la dose de rosuvastatine sont excrétées 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 excrétées 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 reductase, la capture de rosuvastatine par le foie se fait au niveau de la membrane vectrice OATP-C. Ce vecteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité/non-linéarité

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

Populations particulières

Age et sexe

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

Facteur racial

Les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'AUC médiane et de la C_{max} chez les patients asiatiques (patients japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) comparativement aux Caucasiens.

Les patients d'origine indo-asiatique présentent une multiplication par un facteur 1,3 environ de l'aire sous la courbe (AUC) et du pic de concentration plasmatique (C_{max}) moyens. Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 21 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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-déméthyle 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-déméthyle, par comparaison avec des volontaires sains. À l'équilibre, les concentrations plasmatiques de rosuvastatine chez des sujets sous hémodialyse étaient environ 50% plus élevées que chez les volontaires sains.

Insuffisance hépatique

Dans une étude avec des patients atteints d'insuffisance hépatique à des degrés divers, on n'a mis en évidence aucune augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez des sujets dont le score de Child-Pugh était 7 ou en deca. Cependant chez 2 sujets de score de Child-Pugh 8 et 9, on a observé une augmentation de l'exposition systémique d'au moins le double par rapport aux patients dont le score Child-Pugh était plus bas. On ne dispose pas de données sur les sujets de score de Child-Pugh supérieur à 9.

Polymorphisme génétique

La configuration des inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant un polymorphisme génétique SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), codé par le gène SLCO1B1 (OATP1B1) et le gène ABCG2 (BCRP). Certaines variantes de ces gènes, comme SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associées à une exposition à la rosuvastatine (AUC) environ 1,6 fois plus élevée ou à une exposition 2,4 fois plus élevée, respectivement, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Chez les patients connus pour présenter ces génotypes (SLCO1B1 c.521CC ou ABCG2 c.421AA), 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, âges 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 précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de genotoxicité 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 addition, une toxicité testiculaire a été observée chez les singes et chez les chiens à des doses plus élevées. Une toxicité de reproduction a été évidente chez les rats, avec une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses maternelles toxiques lorsque les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 22 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.1 Liste des excipients

Noyau de la tablette:

Lactose
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Revêtement de film:

Alcool polyvinylique
Le dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer, rouge (E172) - seulement en comprimés pelliculés de 5 mg et de 15 mg
Oxyde de fer, jaune (E172) - seulement en comprimés pelliculés de 10 mg et de 40 mg

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rosuvastatin HCS est disponible dans les cases 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, et 100 comprimés pelliculés dans des plaquettes (OPA/alu/PVC – alu).

Rosuvastatin HCS est disponible en boîtes de 10 x 1, 14 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, et 100 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes unitaires (OPA/alu/PVC – alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgique

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

PI_Text085961 3	- Updated:	Page 23 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Rosuvastatin HCS 5 mg comprimés pelliculés	BE503537
Rosuvastatin HCS 10 mg comprimés pelliculés	BE503546
Rosuvastatin HCS 15 mg comprimés pelliculés	BE503555
Rosuvastatin HCS 20 mg comprimés pelliculés	BE503564
Rosuvastatin HCS 30 mg comprimés pelliculés	BE503573
Rosuvastatin HCS 40 mg comprimés pelliculés	BE503582

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

Date de première autorisation: 12/12/2016
Date de dernier renouvellement: 14/07/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2025