ANSM - Mis à jour le : 14/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROSUVASTATINE SANDOZ 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 53 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé marron, rond de 6 mm de diamètre environ avec « RSV 10 » gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des hypercholestérolémies

Adultes, adolescents et enfants âgés 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 âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des évènements cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risque.

4.2. Posologie et mode d'administration

Avant de débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement. La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur.

ROSUVASTATINE SANDOZ peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas.

Traitement des hypercholestérolémies

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie 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 LDL-Cholestérol, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables (voir ci-dessous). Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin (voir rubrique 5.1). Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (voir rubrique 4.8), une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg) ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (voir rubrique 4.4). Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg.

Prévention des événements cardiovasculaires

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

Population pédiatrique

L'utilisation en pédiatrie doit être exclusivement réservée aux spécialistes.

Enfants et adolescents 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 administrée une fois par jour est recommandée en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation précédente d'une statine. 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 adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

L'expérience est limitée pour des doses autres que 20 mg dans cette population.

La dose de 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, la rosuvastatine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Utilisation chez le sujet âgé

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

Posologie chez l'insuffisant rénal

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

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Chez les patients avec un score de Child-Pugh ? 7, aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée. Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9, une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée (voir rubrique 5.2). Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée (voir rubrique 4.4).

Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9, aucune donnée n'est disponible. La rosuvastatine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

Particularités ethniques

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

Polymorphismes génétiques

Il a été montré que les génotypes SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC et ABCG2 (BCRP) c.421AA sont associés à une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Pour les patients connus pour avoir le génotype c.521CC ou c.421AA, la moitié de la dose habituellement recommandée et une dose maximum de 20 mg par jour sont recommandées (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie (voir rubrique 4.4). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez 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 de rhabdomyolyse) est augmenté lorsque la rosuvastatine est administrée de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison de leurs interactions avec ces transporteurs protéiques (par exemple la ciclosporine, 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 SANDOZ doit être envisagé. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec ROSUVASTATINE SANDOZ est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements posologiques de ROSUVASTATINE SANDOZ doivent être attentivement pris en

considération (voir rubrique 4.5).

4.3. Contre-indications

La rosuvastatine est contre-indiquée :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les patients présentant une affection hépatique évolutive y compris des élévations inexpliquées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN),
- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 mL/min),
- chez les patients atteints de myopathie,
- chez les patients recevant un traitement concomitant par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5),
- chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante,
- au cours de la grossesse, de l’allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés.

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

- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 60 mL/min),
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires,
- antécédents personnels d’atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate,
- consommation excessive d'alcool,
- situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine,
- patients asiatiques,
- association aux fibrates.

(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités par de fortes doses de rosuvastatine, en particulier à la dose de 40 mg. Elle est, dans la plupart des cas, transitoire ou intermittente. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive (voir rubrique 4.8). Le taux de notification d'évènements rénaux sérieux depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg. Des tests fonctionnels rénaux devront être envisagés régulièrement au cours du suivi des patients traités par une dose de 40 mg.

Effets musculaires

Des effets musculaires tels que des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par rosuvastatine à toutes les doses, en particulier aux doses > 20 mg. De très rares cas de rhabdomyolyses ont été rapportés lors de l'utilisation d'ézétimibe en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.5) et toute précaution doit être prise lors d'une utilisation associée. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de notification de rhabdomyolyses associé à la rosuvastatine depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

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

Dosage de la créatine phosphokinase (CPK)

Le dosage des CPK ne doit pas être pratiqué après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause possible d'élévation des CPK qui pourrait fausser l'interprétation des résultats. Si le taux de CPK initial est significativement élevé (> 5 x LSN), le taux devra être recontrôlé dans les 5 à 7 jours suivants. Si le taux initial de CPK > 5 x LSN est confirmé, le traitement ne devra pas être débuté.

Avant le traitement

La rosuvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, sera prescrite avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire,
- antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibrate,
- consommation excessive d'alcool,
- âge > 70 ans,

- situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2),

- association aux fibrates.

Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CPK est significativement élevé (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être débuté.

Pendant le traitement

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement tout symptôme musculaire inexpliqué, à type de douleurs, fatigue musculaire, crampes, particulièrement si elles sont associées à des malaises ou de la fièvre. Un dosage des CPK doit être pratiqué chez ces patients.

Le traitement sera interrompu en cas d'élévation importante des CPK (> 5 x LSN) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont ? 5 x LSN). Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la réintroduction de la rosuvastatine ou d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à la dose la plus faible pourra être envisagée sous surveillance clinique attentive. En l'absence de signes cliniques, la surveillance systématique des CPK n'est pas nécessaire.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (MNMA) ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) 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). ROSUVASTATINE SANDOZ doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Durant les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des effets musculaires chez quelques patients traités par rosuvastatine en association à d'autres traitements. Cependant, une augmentation de l'incidence des cas de myosites et de myopathies a été observée chez des patients traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec des fibrates dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie quand il est associé à certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'association de la rosuvastatine et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. Le bénéfice obtenu de l'association de la rosuvastatine avec les fibrates ou la niacine sur les paramètres lipidiques sera évalué en fonction du risque potentiel de telles associations. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'association aux fibrates (voir rubriques 4.5 et 4.8).

La rosuvastatine ne doit pas être administrée en association avec des formes d'acide fusidique à usage systémique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients chez qui l'administration systémique d'acide fusidique est jugée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Le patient doit être invité à consulter immédiatement un médecin s'il développe le moindre symptôme de type faiblesse, douleur ou sensibilité musculaires.

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

Dans certaines situations exceptionnelles nécessitant l'administration systémique prolongée d'acide fusidique, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'associer la rosuvastatine et l'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

La rosuvastatine ne doit pas être utilisée en cas de survenue de symptômes graves, aigus suggérant une myopathie ou prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (ex. infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, électrolytiques ou endocriniens sévères ou épilepsie non contrôlée).

Effets hépatiques

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, la rosuvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant des antécédents de maladie hépatique.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement et 3 mois après. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose.

Le taux de notification d'évènements hépatiques sérieux (consistant principalement en une augmentation des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la pathologie sous-jacente devra être traitée avant tout démarrage d'un traitement par rosuvastatine.

Particularités ethniques

Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez des sujets asiatiques comparativement aux caucasiens (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Inhibiteurs de 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. Il doit être pris en considération à la fois le bénéfice hypolipémiant de l'utilisation de la rosuvastatine chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases et l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine, à l'initiation du traitement et par la suite, en augmentant la posologie de ROSUVASTATINE SANDOZ chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de la rosuvastatine ne soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle 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

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe thérapeutique; augmentent la glycémie, et chez certains patients, à haut risque de développer un diabète, peuvent induire une hyperglycémie, nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique.

Cependant avec les statines, ce risque est compensé par la réduction du risque vasculaire et ne devrait donc pas être une raison pour interrompre le traitement. Les patients à risque (glycémie à jeun 5,6 à 6,9 mmol/L, IMC> 30 kg/m^2, augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être surveillés à la fois cliniquement et biologiquement, conformément aux recommandations

nationales.

Dans l'étude JUPITER, l'incidence des cas de diabète était de 2,8 % dans le groupe rosuvastatine et de 2,3 % dans le groupe placebo. La majorité des patients présentaient une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine (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 ROSUVASTATINE SANDOZ doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou un DRESS lors de l'utilisation de ROSUVASTATINE SANDOZ, le traitement par ROSUVASTATINE SANDOZ ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et les caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques 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 réalisée chez les adolescents et les enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10 x LSN et les symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez l'adulte (voir rubrique 4.8).

ROSUVASTATINE SANDOZ contient du lactose et du sodium.

ROSUVASTATINE SANDOZ contient du 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.

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

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

Effet de l'administration concomitante de médicaments sur la rosuvastatine

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

Ciclosporine : lors de l'administration concomitante de rosuvastatine et de ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (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 de ciclosporine et de rosuvastatine ne modifie pas les concentrations plasmatiques de 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 rosuvastatine 10 mg avec une association de deux inhibiteurs de protéases (300 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine, respectivement d'environ 3 et 7 fois leur valeur.

L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après un examen attentif des ajustements de la posologie de ROSUVASTATINE SANDOZ basés sur l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 tableau 1).

Gemfibrozil et autres hypolipémiants : l'association de la rosuvastatine et du gemfibrozil augmente la concentration maximale (C_{max}) et l'ASC (multipliées par deux) de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate n'est attendue ; cependant une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate, les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (doses ? à 1 g/jour), administrés en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu'ils sont eux-mêmes à l'origine de myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'association aux fibrates (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débuter leur traitement avec la dose de 5 mg.

Ezétimibe : l'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine de 1,2 fois sa valeur chez les patients présentant une hypercholestérolémie (voir tableau 1). Une interaction pharmacodynamique, au regard des effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.4).

Antiacides : la prise concomitante de rosuvastatine et d'un antiacide contenant un hydroxyde d'aluminium et de magnésium entraîne une diminution de la concentration plasmatique de rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet diminue si l'antiacide est administré 2 heures après la rosuvastatine. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Érythromycine : l'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine entraîne une diminution de 20 % de l'ASC et une diminution de 30 % de la concentration maximale (C_{max}) de rosuvastatine. Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

Enzymes du cytochrome P450 : les résultats des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4).

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

Interactions nécessitant des ajustements de la posologie de rosuvastatine (voir tableau 1) : lorsqu'il est nécessaire d'administrer de façon concomitante la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie de la rosuvastatine doit être ajustée. Commencer avec une dose de rosuvastatine 5 mg une fois par

jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'approximativement 2 fois sa valeur ou plus. La dose maximale journalière de la 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 sans interaction médicamenteuse, comme par exemple une dose de rosuvastatine 20 mg avec du gemfibrozil (augmentation de l'exposition de 1,9 fois), et une dose de rosuvastatine 10 mg 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, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose initiale mais il faut être prudent si la dose de rosuvastatine est augmentée au-delà de 20 mg.

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

Multiplication par deux 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/voxilaprévir (400 mg - 100 mg - 100 mg) + Voxilaprévir (100 mg) 1 fois par jour, 15 jours	10 mg, dose unique	? 7,4 fois
Ciclosporine 75 mg 2 fois/jour jusqu'à 200 mg 2 fois/jour, 6 mois	10 mg 1 fois/jour, 10 jours	? 7,1 fois
Darolutamide 600 mg 2 fois/jour, 5 jours	5 mg, dose unique	? 5,2 fois
Régorafénib 160 mg, 1 fois/jour, 14 jours	5 mg, dose unique	? 3,8 fois
Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg 1 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	? 3,1 fois
Roxadustat 200 mg, 1 jour sur 2	10 mg, dose unique	? 2,9 fois
Velpatasvir 100 mg 1 fois/jour	10 mg, dose unique	? 2,7 fois
Momélotinib 200 mg 1 fois/jour, 6 jours	10 mg, dose unique	? 2,7 fois
Ticagrélor 90 mg 2 fois/jour, 2 jours	10 mg, dose unique	? 2,6 fois
Ombitasvir 25 mg / Paritaprévir 150 mg / Ritonavir 100 mg 1 fois/jour / Dasabuvir 400 mg 2 fois/jour, 14 jours	5 mg, dose unique	? 2,6 fois
Tériflunomide, léflunomide	Non disponible	? 2,5 fois
Vadadustat 600 mg 1 fois/jour, 8 jours	20 mg, dose unique	? 2,5 fois
Grazoprévir 200 mg / Elbasvir 50 mg 1 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	? 2,3 fois

Glécaprévir 400 mg / Pibrentasvir 120 mg 1 fois/jour, 7 jours	5 mg, 1 fois/jour, 7 jours	? 2,2 fois
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 17 jours	20 mg 1 fois/jour, 7 jours	? 2,1 fois
Capmatinib 400 mg 2 fois par jour	10 mg, dose unique	? 2,1 fois
Clopidogrel 300 mg dose de charge, suivi de 75 mg à 24h	20 mg, dose unique	? 2 fois
Fostamatinib 100 mg 2 fois par jour	20 mg, dose unique	? 2,0 fois
Febuxostat 120 mg 1 fois par jour	10 mg, dose unique	? 1,9 fois
Gemfibrozil 600 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	? 1,9 fois
Tafamidis 61 mg, 2 fois/jour pendant 2 jours puis 1 fois/jour pendant 7 jours	10 mg, dose unique	? 2,0 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

Les médicaments/combinaisons suivants n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur le ratio de l'ASC de la rosuvastatine lors de la co-administration :

Aleglitazar 0,3 mg, 7 jours ; Fénofibrate 67 mg 3 fois/jour, 7 jours ; Fluconazole 200 mg 1 fois/jour, dose unique, 11 jours ; Fosamprénavir 700 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 8 jours ; Kétoconazole 200 mg 2 fois/jour, 7 jours ; Rifampicine 450 mg 1 fois/jour, dose unique, 7 jours ; Silymarine 140 mg 3 fois/jour, 5 jours.

Effet de la rosuvastatine sur les médicaments co-administrés

Antivitamine K : comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la posologie de la rosuvastatine chez les patients traités de façon concomitante par AVK (par exemple la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation de l'INR. L'arrêt de la rosuvastatine ou la baisse de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Dans ces conditions, une surveillance de l'INR est recommandée.

Contraception orale/traitement hormonal substitutif (THS) : l'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'une contraception orale entraîne une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel (respectivement de 26 % et 34 %). Ces augmentations de taux plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix de la dose du contraceptif oral. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par rosuvastatine et un THS, par conséquent, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a été cependant largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

Autres médicaments

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

Acide fusidique : les études d'interactions entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'ont pas été conduites. Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique sous forme systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. Si l'administration systémique d'acide fusidique s'avère nécessaire, le traitement par rosuvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Voir aussi rubrique 4.4.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

Grossesse

Le cholestérol et ses dérivés étant essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase prime sur le bénéfice attendu d'un traitement par statine lors d'une grossesse. Les études sur l'animal mettent en évidence une toxicité limitée sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement,

celui-ci doit être interrompu immédiatement.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de la rosuvastatine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, sur la base des propriétés pharmacodynamiques de la rosuvastatine, aucun effet n'est attendu. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, la survenue possible de vertiges doit être prise en compte.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont dû arrêter le traitement 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.

Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fré indé
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité y compris angiœdème		Réact anaph
Affections endocriniennes	Diabète de type II[1]				

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fré indé
Affections psychiatriques					Dépre
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses			Polyneuropathie, perte de mémoire	Neuro périph troubl somm compr insom cauch myast
Affections oculaires					Myast oculai
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Toux,
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, douleurs abdominales		Pancréatite		Diarrh
Affections hépatobiliaires			Augmentation des transaminases	Ictère, hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, rash, urticaire			Syndr Steve Johns syndr d'hyp médic avec éosin sympt systé (DRE
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie		Myopathie (y compris myosite), rhabdomyolyse, syndrome lupique, déchirure musculaire	Arthralgie	Myopa nécro média immu tendin quelq compl une ru tendo
Affections du rein et des voies urinaires				Hématurie	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fré indé
Affections des organes de reproduction et du sein				Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie				Œdèm

[1] La fréquence dépend de la présence ou de l'absence de facteurs de risques (glycémie à jeun ? 5,6 m IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle).

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des événements indésirables semble être dose-dépendante.

Effets rénaux : une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Les modifications des protéines urinaires d'absence ou traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par 10 mg et 20 mg, et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure des modifications d'absence ou traces à + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi.

La revue des données issues des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché n'a pas identifié de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine et les données des essais cliniques montrent que le taux de survenue est faible.

Effets musculaires : des effets musculaires tels des myalgies, des myopathies (y compris myosites) et rarement des rhabdomyolyses avec ou sans insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients traités par rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg.

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

Effets hépatiques : comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été rapportée chez un faible nombre de patients traités par rosuvastatine. La majorité des cas rapportés était bénins, asymptomatiques et transitoires.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec quelques statines :

- troubles sexuels,
- des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Le taux de notification de rhabdomyolyses, d'évènements rénaux sérieux et d'évènements hépatiques sérieux (consistant principalement en une augmentation des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Population pédiatrique

Des élévations de la créatine kinase > 10 fois la LSN (limite supérieure de la normale) ainsi que des symptômes musculaires après une activité physique augmentée ont été observés plus fréquemment dans une étude clinique de 52 semaines chez des enfants et des adolescents comparativement à des adultes (voir rubrique 4.4). Pour les autres aspects, le profil de tolérance de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et adolescents comparativement à celui des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. La prise en charge sera symptomatique ; d'autres mesures supplémentaires peuvent être nécessaires si besoin. La fonction hépatique et le taux de CPK doivent être surveillés. L'hémodialyse n'est probablement pas utile.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de L'HMG-CoA réductase, Code ATC : C10AA07.

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides et augmente le taux de HDL-cholestérol. La rosuvastatine réduit également les taux des ApoB, du non HDL-C, du VLDL-C, du VLDL-TG et augmente le taux d'ApoA-I (voir tableau 3).

La rosuvastatine réduit également les ratios LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA-I.

Tableau 3 : Résultats sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose chez les patients avec hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)

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

Un effet thérapeutique est obtenu au cours de la première semaine de traitement et 90 % de la réponse maximale sont observés au bout de 2 semaines.

La réponse maximale est habituellement atteinte en 4 semaines et se maintient ensuite.

Efficacité et sécurité clinique

La rosuvastatine est efficace chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, quels que soient la particularité ethnique, le sexe ou l'âge, et chez des populations spécifiques telles que les diabétiques et les patients avec une hypercholestérolémie familiale.

Dans les études poolées de phase III, il a été démontré que l’efficacité de la rosuvastatine a permis à la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie type IIa ou IIb (valeur moyenne initiale du LDL-C : environ 4,8 mmol/L) d’atteindre les objectifs des recommandations de la Société Européenne sur l’Athérosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités par rosuvastatine 10 mg ont atteint la valeur cible (3 mmol/L) de LDL-C.

Dans une grande étude, 435 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu 20 mg à 80 mg de rosuvastatine suivant un schéma de titration forcée. Toutes les doses testées ont montré un bénéfice sur les paramètres lipidiques et ont permis d’atteindre les objectifs thérapeutiques. Après une titration jusqu’à la dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C a été réduit de 53 %. 33 % des patients ont atteint la valeur cible des recommandations de l’EAS pour le LDL-C (3 mmol/L).

Dans un essai en ouvert en titration forcée, 42 patients (incluant 8 patients pédiatriques) atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités avec des doses de 20 à 40 mg de rosuvastatine. La réduction moyenne du taux de LDL-C sur l’ensemble des patients a été de 22 %.

Durant des essais cliniques, sur un nombre limité de patients, une efficacité supplémentaire de la rosuvastatine a été démontrée sur la baisse des triglycérides en association avec le fénofibrate et sur l’augmentation du taux de HDL-C en association avec la niacine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique multicentrique, en double-insu, contrôlée *versus* placebo (METEOR), 984 patients âgés de 45 à 70 ans présentant un faible risque coronaire (risque 10 % à 10 ans selon le score de Framingham), avec des taux moyens de LDL-C de 4,0 mmol/L (154,5 mg/dl), mais une athérosclérose infraclinique (déterminée par mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne), ont été randomisés pour recevoir soit 40 mg de rosuvastatine une fois par jour soit un placebo, sur une durée de 2 ans. La rosuvastatine a réduit significativement l'évolution de l'épaisseur maximale intima-media carotidienne de -0,0145 mm/an pour les 12 sites carotidiens en comparaison avec le placebo [intervalle de confiance à 95 % : -0,0196, -0,0093 ; p 0,0001]. La diminution de l'épaisseur intima-media, par rapport à la valeur de base, a été de -0,0014 mm/an (-0,12 % par an (non significatif)) sous rosuvastatine contre une progression de +0,0131 mm/an (1,12 % par an (p 0,0001)) avec le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution

de l'épaisseur intima-media carotidienne et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires n'a encore été démontrée. La population étudiée dans METEOR a un faible risque coronaire et ne représente pas la population cible de la rosuvastatine 40 mg. La dose de 40 mg ne doit être prescrite qu'aux patients avec une hypercholestérolémie très sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (voir rubrique 4.2).

Dans l'étude sur la « justification de l'utilisation d'une statine en prévention primaire : étude interventionnelle évaluant la rosuvastatine » (JUPITER), l'effet de la rosuvastatine sur la fréquence des événements majeurs de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique a été évaluée chez 17 802 patients hommes (? 50 ans) et femmes (? 60 ans).

Les sujets participant à cette étude étaient randomisés soit dans le groupe placebo (n = 8 901) soit dans le groupe rosuvastatine 20 mg une fois par jour (n = 8 901) et ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans.

Le taux de LDL-cholestérol a été réduit de 45 % (p 0,001) dans le groupe rosuvastatine comparé au groupe placebo.

Dans une analyse réalisée *a posteriori* dans un sous-groupe de patients à haut risque présentant à l'inclusion un risque > 20 % selon l'échelle de Framingham (1 558 patients), une réduction significative du critère combiné : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde (p = 0,028) dans le groupe rosuvastatine *versus* placebo a été observée. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1 000 patient-années a été de 8,8. La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque (p = 0,193).

Dans une analyse réalisée *a posteriori* portant sur un sous-groupe de patients à haut risque (total de 9 302 patients) présentant à l'inclusion un risque ? 5 % selon l'échelle de SCORE (extrapolé pour inclure les patients de plus de 65 ans), une réduction significative (p = 0,0003) du critère combiné : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde pour le bras rosuvastatine *versus* placebo a été observée. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1 000 patient-années était de 5,1. La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque (p = 0,076).

Dans l'étude JUPITER l'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables a été de 6,6 % pour les sujets traités par rosuvastatine et de 6,2 % pour ceux recevant le placebo. Les événements indésirables les plus fréquents entrainant le plus fréquemment l'arrêt de l'étude étaient : les myalgies (rosuvastatine 0,3 %, placebo 0,2 %), douleur abdominale (rosuvastatine 0,03 %, placebo 0,02 %), et éruption cutanée (rosuvastatine 0,02 %, placebo 0,03 %). Les événements indésirables les plus fréquents, avec une fréquence supérieure ou égale au placebo étaient : les infections du tractus urinaires (rosuvastatine 8,7 %, placebo 8,6 %), rhinopharyngite (rosuvastatine 7,6 %, placebo 7,2 %), douleur lombaire (rosuvastatine 7,6 %, placebo 6,9 %), et myalgie (rosuvastatine 7,6 %, placebo 6,6 %).

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 10-17 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 mg, 10 mg 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. À l'entrée dans l'étude, approximativement 30 % des patients étaient âgés de 10-13 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 le groupe rosuvastatine 5 mg, 10 mg et 20 mg de 38,3 %, 44,6 % et 50 % respectivement comparé à 0,7 % dans le groupe placebo.

À la fin de la période de 40 semaines, période de titration en ouvert de la rosuvastatine jusqu'aux objectifs recommandés avec augmentation de doses allant jusqu'à un 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 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-I. 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 et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 4.4).

La rosuvastatine a été étudiée dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, croisée 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 comprenait une phase d'introduction active de 4 semaines de régime pendant laquelle les patients étaient traités par la rosuvastatine 10 mg, une phase croisée de 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg 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 la rosuvastatine 20 mg. Les patients ayant débuté l'étude sous ézétimibe ou aphérèse ont continué le traitement durant toute l'étude.

Une réduction statistiquement significative (p=0.005) du LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dL ou 2,2 mmol/L) a été observée après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg *versus* placebo. Des réductions statistiquement significatives du CT (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, CT/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 et suivant 6 semaines de traitement par placebo a été maintenue après 12 semaines de thérapie continue.

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

Au cours d'un traitement prolongé en ouvert pour 9 de ces patients sous 20 mg de rosuvastatine sur 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 évaluables (âgés de 8 à 17 ans) issus de l'étude ouverte de titration présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (voir ci-dessus), le pourcentage de réduction du LDL-C (21,0 %), du CT (19,2 %), et du non-HDL-C (21,0 %) depuis leur valeur de départ après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg était

cohérent avec les observations de l'étude susmentionnée chez les enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en 5 heures environ. La biodisponibilité absolue est approximativement de 20 %.

Distribution

La rosuvastatine est majoritairement captée par le foie, qui est l'organe principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance de LDL-C. Le volume de distribution est d'environ 134 litres. Approximativement 90 % de rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine.

Biotransformation

La rosuvastatine subit un métabolisme limité (approximativement 10 %). Les études de métabolisme *in vitro* utilisant des hépatocytes humains montrent que la rosuvastatine est un substrat mineur des cytochromes P450. Le CYP2C9 est le principal isoenzyme impliqué avec, dans une moindre mesure, le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et lactone.

Le métabolite N-desméthyl est approximativement 50 % moins actif que la rosuvastatine alors que la lactone est considérée comme cliniquement inactive. La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante.

Élimination

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les selles (fraction absorbée et non absorbée de la substance active), le reste étant excrété dans les urines. Approximativement 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La ½ vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec les fortes doses. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est approximativement de 50 L/heure (coefficient de variation de 21,7 %). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le passage hépatique implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité

L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente en fonction de la dose. Il n'y a pas de changement des paramètres pharmacocinétiques après une administration quotidienne répétée.

Populations particulières

Age et sexe : il n'y a pas d'effet clinique significatif de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition à la rosuvastatine chez les enfants et les

adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote semble être similaire à celle des adultes ayant une dyslipidémie (voir « Population pédiatrique » ci-dessous).

Particularités ethniques : les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'ASC médiane et de la C_{max} chez les asiatiques (japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) comparativement aux caucasiens. Une augmentation de 1,3 de l'ASC médiane et de la C_{max} a été montrée chez les indiens. Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

Insuffisance rénale : dans une étude incluant des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) entraîne une multiplication par 3 des concentrations plasmatiques et une multiplication par 9 de la concentration du métabolite N-desméthyl comparées à celles des volontaires sains.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez les sujets hémodialysés étaient approximativement 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.

Insuffisance hépatique : dans une étude avec des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, il n'a pas été démontré d'augmentation des concentrations de rosuvastatine chez les sujets présentant un score de Child-Pugh de 7 ou inférieur. Cependant, chez deux sujets présentant des scores de Child-Pugh de 8 et 9, une augmentation de l'exposition systémique au moins double de celle des sujets avec des scores de Child-Pugh inférieurs a été observée. Il n'existe pas de données chez les sujets ayant un score de Child-Pugh supérieur à 9.

Polymorphisme génétique : la configuration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP codés par les gènes SLCO1B1 (OATP1B1) et ABCG2 (BCRP). Certains variants de ces gènes, comme SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition à la rosuvastatine environ 1,6 fois plus élevée (ASC) ou 2,4 fois plus élevée, respectivement, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC.

Pour les patients dont on sait qu'ils présentent ces génotypes (SLCO1B1 c.521CC ou ABCG2 c.421AA), une dose quotidienne plus faible de ROSUVASTATINE SANDOZ est recommandée.

Population pédiatrique : deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) conduites chez les patients pédiatriques, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 à 17 ans 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 conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas mis en évidence de risques particuliers chez l'homme. Les 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 expositions cliniques sont les suivants : dans les études de toxicité à doses répétées, des changements histopathologiques au niveau hépatique probablement dus à l'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 le chien, mais pas chez le singe. En outre, une toxicité testiculaire a été observée chez le singe, chez le chien à des doses plus élevées. Une toxicité de la reproduction a été évidente chez le rat, avec une diminution de la taille et du

poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses materno-toxiques lorsque l'exposition systémique était plusieurs fois supérieure aux doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline silicifiée, amidon de maïs, talc, fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage : hypromellose, mannitol (E421), macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation : après première ouverture :

Flacons : 100 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine, à l’abri de l’humidité.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés se présentent en plaquette OPA/Alu/PVC/Alu ou en flacon (PEHD) avec bouchon (PP) contenant un dessiccant (gel de silice) et insérés dans un étui.

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

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

SANDOZ

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 300 589 8 5 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 589 9 2 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 590 0 5 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 590 1 2 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 590 2 9 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 590 3 6 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.