ANSM - Mis à jour le : 13/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TWICOR 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rosé, de forme ronde avec un diamètre de 10,7 mm, uni sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

TWICOR est indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, en complément d'un régime alimentaire, chez les patients adultes convenablement contrôlés, en substitution des deux composants pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe.

Prévention des événements cardiovasculaires

TWICOR est indiqué, en traitement de substitution, chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qui sont contrôlés de manière adéquate par les deux composants pris séparément de façon concomitante aux mêmes doses que dans l'association fixe.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipidémiant adapté et doit continuer son régime pendant le traitement avec TWICOR.

TWICOR peut être administré à une dose de 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg ou 20 mg/10 mg. La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé du dosage prescrit par jour, pendant ou en dehors des repas.

TWICOR n'est pas approprié pour un traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Le traitement doit être adapté en fonction des taux de lipides cibles, de l'objectif thérapeutique recommandé et de la réponse du patient. Un ajustement de la dose peut être effectué après 4 semaines si nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de la rosuvastatine et de l’ézétimibe chez les enfants âgés de moins de 18 ans n’ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Personnes âgées

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association fixe n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 60 ml/min). L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

L'utilisation de TWICOR chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée quelle que soit la dose (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par TWICOR n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (Score de Child Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2.).

TWICOR est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection hépatique active (voir rubrique 4.3).

Origine ethnique

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a pu être observée chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose initiale recommandée pour les patients d'origine asiatique est de 5 mg de rosuvastatine. L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Polymorphismes génétiques

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques [Génotypes SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC et ABCG2 (BCRP) c.421AA] sont connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients présentant ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de TWICOR est recommandée.

Posologie chez des patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie

La dose initiale recommandée est 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie (voir rubrique 4.4). L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. L'instauration d'un traitement ne doit s'effectuer qu'avec les composants pris séparément et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Traitement concomitant

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (dont la rhabdomyolyse) est accru lorsque TWICOR est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison de l'interaction avec ces transporteurs protéiques (par ex. ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, dont les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir, et/ou tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5).

Chaque fois que cela est possible, il faut envisager d'utiliser d'autres médicaments, et, si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par TWICOR. Dans des situations où la co-administration de ces médicaments avec TWICOR est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement concomitant, ainsi que des ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être soigneusement envisagés (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec des séquestrants d’acides biliaires

TWICOR doit être prise soit plus de 2 heures avant, soit plus de 4 heures après l’administration d’un séquestrant d’acide biliaire (voir rubrique 4.5).

Mode d’administration

Voie orale.

TWICOR doit être pris une fois par jour, tous les jours au même moment dans la journée, pendant ou en dehors des repas.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés en entier avec un verre d’eau.

4.3. Contre-indications

TWICOR est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ézétimibe) ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- chez les patients atteints d'une affection hépatique active avec des élévations persistantes non expliquées des taux de transaminases sériques et toute élévation du taux de transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (voir rubrique 4.4).

- pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception appropriés (voir rubrique 4.6).

- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

- chez les patients atteints de myopathie (voir rubrique 4.4).

- chez les patients recevant de manière concomitante de la ciclosporine (voir rubrique 4.5).

- chez les patients recevant de manière concomitante une association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets musculo-squelettiques

Des effets musculo-squelettiques, tels que myalgie, myopathie et rarement rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, et en particulier à des doses supérieures à 20 mg.

Dans le cadre de la surveillance depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Toutefois, la rhabdomyolyse a été rapportée très rarement avec l'ézétimibe en monothérapie et très rarement lorsque l'ézétimibe a été associé à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse. Si une myopathie est suspectée face à des symptômes musculaires ou est confirmée par un taux de créatine phosphokinase (CK), dépassant 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), l'ézétimibe, toute statine, et tous les agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse que le patient prend de façon concomitante doivent être immédiatement arrêtés. Tous les patients débutant le traitement doivent être informés du risque de myopathie et recevoir la consigne de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée (voir rubrique 4.8).

Mesure de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas se mesurer à la suite d'exercices physiques vigoureux ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CPK, qui pourraient fausser l'interprétation des résultats.

Si les valeurs de référence de CPK sont significativement élevées (> 5 x LSN) il est nécessaire de réaliser un test de confirmation dans les 5 à 7 jours. Si le test répété confirme une valeur de CPK de référence > 5 x LSN, le traitement ne doit pas être débuté.

Avant le traitement

TWICOR, comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- Insuffisance rénale,

- Hypothyroïdie,

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires,

- Antécédent de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase ou avec un fibrate,

- Alcoolisme,

- Âge supérieur à 70 ans,

- Situations au cours desquelles une augmentation des taux plasmatiques peut se produire (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2),

- Utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le risque lié au traitement doit être pesé au regard du bénéfice éventuel et il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique. Si les valeurs de référence de CPK sont significativement élevées (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être débuté.

Pendant le traitement

Les patients doivent recevoir pour consigne de signaler immédiatement toute douleur, faiblesse ou crampe musculaire inexpliquée, en particulier si celles-ci s'accompagnent d'un malaise ou de fièvre. Les taux de CPK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux de CPK sont significativement élevés (> 5 x LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne (même si les taux de CPK sont 5 x LSN). La surveillance en routine des taux de CPK chez les patients asymptomatiques n'est pas obligatoire.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) ont été signalés pendant ou après un traitement par des statines, dont la rosuvastatine. La MNMI est cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire proximale et des taux sériques élevés de créatine phosphokinase, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par les statines.

Au cours des essais cliniques, aucune augmentation des effets musculo-squelettiques n'a été mise en évidence parmi le faible nombre de patients recevant de la rosuvastatine avec un traitement concomitant. Toutefois, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase conjointement à des dérivés d'acide fibrique, dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéases et les antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en association avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Par conséquent, l'association de TWICOR avec du gemfibrozil n'est pas recommandée. Le bénéfice obtenu de l’association de TWICOR avec des fibrates sur les paramètres lipidiques doit être prudemment pondéré par rapport aux risques potentiels de telles associations.

TWICOR ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une affection aiguë, grave, suggérant une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (par ex. sepsis, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, grave trouble métabolique, endocrinien et des électrolytes ; ou crises convulsives non contrôlées).

Effets hépatiques

Dans des essais contrôlés de co-administration chez des patients recevant de l'ézétimibe avec une statine, des élévations consécutives de transaminases (?3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées.

Il est recommandé de réaliser des tests de la fonction hépatique avant et trois mois après l'instauration du traitement par rosuvastatine. Le traitement par rosuvastatine doit être interrompu ou la dose doit être réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale.

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie secondaire causée par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant l'instauration du traitement par TWICOR.

En raison des effets inconnus de l'augmentation de l'exposition à l'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, TWICOR n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Affection hépatique et consommation d'alcool

TWICOR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou ont des antécédents d'affection hépatique.

Effets rénaux

Des cas de protéinurie, décelée à l'aide de bandelettes urinaires, principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités par des doses plus élevées de rosuvastatine, en particulier la dose de 40 mg ; la protéinurie était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. Elle ne s'est pas avérée prédictive d'une affection rénale aiguë ou évolutive (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables cutanés sévères

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

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

Acide fusidique

TWICOR ne doit pas être administré en même temps que des formes systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation de l'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (parfois fatale) ont été rapportés chez des patients recevant simultanément de l'acide fusidique et une statine (voir rubrique 4.5). Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, quand un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple, pour le traitement des infections graves, la nécessité d'une co-administration de TWICOR et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous étroite surveillance médicale.

Inhibiteurs de protéases

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez des sujets recevant de la rosuvastatine prise de façon concomitante avec divers inhibiteurs de protéases en association avec du ritonavir. Il faut tenir compte à la fois du bénéfice hypolipidémiant de l'utilisation de TWICOR chez des patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases et de l'augmentation possible des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine lors de l'initiation et de l'augmentation des doses de la rosuvastatine chez des patients traités par inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée sauf si la dose est ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies.

En cas de suspicion de lithiase biliaire chez un patient recevant TWICOR et du fénofibrate, il est indiqué de procéder à des examens de la vésicule biliaire et ce traitement doit être interrompu (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Anticoagulants

Si TWICOR est pris en association avec de la warfarine, un autre anticoagulant à base de coumarine, ou de la fluindione, le rapport international normalisé (INR) doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine

Voir rubriques 4.3 et 4.5.

Origine ethnique

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

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier dans le cadre du traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Le tableau clinique peut comprendre dyspnée, toux non productive et détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète sucré

Certaines données suggèrent que les médicaments de la classe des statines peuvent entraîner une élévation des taux de glycémie ; chez certains patients à haut risque de développer un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie pour laquelle les traitements antidiabétiques d'usage sont adaptés. Toutefois, ce risque est pondéré par la diminution du

risque vasculaire avec les statines et par conséquent, il ne doit pas constituer une raison d'arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², taux de triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés sur le plan clinique et biochimique, conformément aux recommandations nationales.

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

Myasthénie

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). TWICOR 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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de rosuvastatine/ézétimibe chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Excipient

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

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

Associations contre-indiquées

Ciclosporine

Lors d'un traitement concomitant par la rosuvastatine et la ciclosporine, les valeurs de l'ASC (aire sous la courbe) de la rosuvastatine étaient 7 fois plus élevées que celles observées chez des volontaires sains (voir le tableau 1). L'administration concomitante n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de ciclosporine.

La co-administration de TWICOR avec la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Une étude portant sur huit patients transplantés rénaux dont la clairance de la créatinine était > 50 ml/min recevant une dose fixe de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) comparé à des volontaires sains, recevant de l'ézétimibe seul, dans une autre étude (n = 17). Dans une étude différente chez un patient transplanté rénal qui présentait une insuffisance rénale sévère et recevait de la ciclosporine ainsi que de nombreux médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins qui recevaient de l'ézétimibe seul. Dans une étude en cross-over en deux phases menée chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une dose unique de 100 mg de ciclosporine au 7ème jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (allant d'une diminution de 10 % à une augmentation de 51 %) comparativement à une dose unique de 100 mg de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée concernant l'effet de la co-administration d'ézétimibe sur l'exposition à la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux n'a été menée.

Associations déconseillées

Inhibiteurs de protéases

Même si le mécanisme exact de l'interaction est inconnu, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de protéase peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir le tableau 1).

Par exemple, dans une étude de pharmacocinétique, la coadministration de 10 mg de rosuvastatine et d'une association de deux inhibiteurs de protéase (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) chez des volontaires sains a entraîné une augmentation des valeurs de l'ASC et de la Cmax de la rosuvastatine d'environ trois fois et sept fois, respectivement. L'utilisation concomitante de la rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéase peut être envisagée après une évaluation attentive d'un ajustement posologique de la rosuvastatine en fonction de l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et le tableau 1). L'association n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe au dosage approprié n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

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 TWICOR avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs protéiques peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine et une augmentation du risque de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4, et le tableau 1 en 4.5).

Gemfibrozil et autres produits hypolipidémiants

L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de gemfibrozil a entraîné une augmentation deux fois plus importante des valeurs de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

L’administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil a augmenté modestement les concentrations totales d’ézétimibe (environ 1,5 fois ou 1,7 fois respectivement).

Sur la base de données provenant d'études d'interaction spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique pertinente entre la rosuvastatine et le fénofibrate n'est attendue ; toutefois, une interaction pharmacodynamique pourrait se produire.

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 des inhibiteurs de l’HMG-CoA réductase, augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu’ils peuvent eux--mêmes être à l'origine d'une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls.

Chez des patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent être avisés du risque éventuel de lithiase biliaire et d'affection de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de suspicion de lithiase biliaire chez un patient recevant de l'ézétimibe et du fénofibrate, des examens de la vésicule biliaire sont indiqués et ce traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8). La co-administration d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée. Les fibrates peuvent augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, et entraîner une lithiase biliaire. Dans les études chez l'animal, l'ézétimibe a parfois augmenté le taux de cholestérol au niveau de la vésicule biliaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène associé à l'utilisation d'ézétimibe à des doses thérapeutiques ne peut pas être exclu.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration simultanée d'acide fusidique et de statines. Ce mécanisme d'interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (parfois causant le décès) ont été rapportés chez des patients recevant ces deux

traitements.

Si le traitement par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par rosuvastatine doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique (voir aussi rubrique 4.4).

Autres interactions

Antiacides

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

L'administration concomitante d'antiacides a diminué la vitesse d'absorption de l'ézétimibe mais n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette diminution de la vitesse d'absorption n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.

Érythromycine

L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine a entraîné une diminution de 20 % de l'ASC_{0-t} et une diminution de 30 % de la C_{max} de la rosuvastatine. Cette interaction peut être due à l'augmentation de la motilité intestinale provoquée par l'érythromycine.

Enzymes du cytochrome P450

Les résultats provenant d'études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. En outre, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme médié par le cytochrome P450 n'est attendue.

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4) ou le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4).

Dans des études précliniques, il a été démontré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 métabolisant le médicament. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et des médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, et 3A4, ou la N-acétyltransférase.

Antivitamine K

Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'instauration du traitement ou l'augmentation de la posologie de la rosuvastatine chez des patients traités de façon concomitante avec des antivitamines K (par ex. warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation du rapport international normalisé (INR). L'arrêt ou la diminution de la posologie de la rosuvastatine peut entraîner une diminution de l'INR. Dans de tels cas, il est souhaitable de mettre en place une surveillance de l'INR.

L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de la warfarine ni sur le temps de prothrombine dans une étude menée chez 12 hommes sains. Cependant, des cas d'augmentation du rapport international normalisé (INR) ont été rapportés après commercialisation chez des patients chez qui l'ézétimibe avait été ajouté à la warfarine ou la fluindione. Si TWICOR est ajouté à la warfarine, à un autre anticoagulant

coumarinique, ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

Contraceptif oral/traitement hormonal substitutif (THS)

L'utilisation concomitante de rosuvastatine avec un contraceptif oral a entraîné une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel, respectivement de 26 % et 34 %. Cette augmentation des concentrations plasmatiques doit être prise en compte lors de la sélection des doses du contraceptif oral. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets prenant simultanément de la rosuvastatine et un THS et un effet similaire ne peut donc pas être exclu. Cependant, l'association a été largement utilisée chez les femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

Dans des études cliniques d'interaction, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel).

Cholestyramine

L'administration concomitante de cholestyramine a diminué d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) liée à l'association d'ézétimibe à la cholestyramine peut être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Statines

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézétimibe a été co-administré avec l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine.

Ticagrélor

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

Autres médicaments

Selon les données provenant d'études spécifiques d'interaction, aucune interaction pertinente sur le plan clinique entre la rosuvastatine et la digoxine n'est attendue.

Dans des études cliniques d'interaction, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la dapsone, du dextrométhorphane, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide, ou du midazolam, lors de la co-administration. La cimétidine, co-administrée avec de l'ézétimibe, n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Interactions nécessitant des ajustements de la posologie de la rosuvastatine (voir également le tableau ci-dessous)

Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie doit être ajustée. Commencer avec une dose de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois sa valeur ou plus. La dose journalière maximale doit être ajustée afin que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne dépasse pas celle d'une dose journalière de 40 mg de rosuvastatine sans interaction médicamenteuse ; par exemple, une dose de 20 mg de

rosuvastatine avec du gemfibrozil (augmentation 1,9 fois plus importante), et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec l'association d'atazanavir/ritonavir (augmentation 3,1 fois plus importante).

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/j jusqu'à 200 mg 2 fois/j, 6 mois	10 mg 1 fois/j, 10 jours	7,1 fois ?
Darolutamide 600 mg 2 fois/jour, 5 jours	5 mg, dose unique	5,2 fois ?
Régorafenib 160 mg, 1 fois/j, 14 jours	5 mg, dose unique	3,8 fois ?
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 fois/j, 8 jours	10 mg, dose unique	3,1 fois ?
Roxadustat 200 mg, 1 jour sur 2	10 mg, dose unique	2,9 fois ?
Simeprevir 150 mg, 1 fois/j, 7 jours	10 mg, dose unique	2,8 fois ?
Velpatasvir 100 mg, 1 fois/j	10 mg, dose unique	2,7 fois ?
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg 1 fois/j / dasabuvir 400 mg 2 fois/j, 14 jours	5 mg, dose unique	2,6 fois ?
Momelotinib 200 mg, 1 fois/j, 6 jours	10 mg, dose unique	2,7 fois ?
Ticagrélor 90 mg, 2 fois/jour, 2 jours	10 mg, dose unique	2,6 fois ?
Teriflunomide, Léflunomide	Pas de schéma posologique disponible	2,5 fois ?
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 fois/j, 11 jours	10 mg, dose unique	2,3 fois ?
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 fois/j, 7 jours	5 mg, 1 fois/j, 7 jours	2,2 fois ?
Capmatinib 400 mg, 2 fois/jour	10 mg, dose unique	2,1 fois ?
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 fois/j, 17 jours	20 mg, 1 fois/j, 7 jours	2,1 fois ?
Clopidogrel 300 mg dose de charge, suivi par 75 mg à 24 h	20 mg, dose unique	2 fois ?
Fostamatinib 100 mg, 2 fois/jour	20 mg, dose unique	2 fois ?
Tafamidis 61 mg, 2 fois/jour pendant 2 jours puis 1 fois/jour pendant 7 jours	10 mg, dose unique	2 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*
Febuxostat 120 mg, 1 fois/jour	10 mg, dose unique	1,9 fois ?
Gemfibrozil 600 mg 2 fois/j, 7 jours	80 mg, dose unique	1,9 fois ?
Eltrombopag 75 mg 1 fois/j, 5 jours	10 mg, dose unique	1,6 fois ?
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 fois/j, 7 jours	10 mg 1 fois/j, 7 jours	1,5 fois ?
Tipranavir 500mg/ritonavir 200 mg 2 fois/j, 11 jours	10 mg, dose unique	1,4 fois ?
Dronedarone 400 mg 2 fois/j	Indisponible	1,4 fois ?
Itraconazole 200 mg 1 fois/j, 5 jours	10 mg, dose unique	1,4 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*
Érythromycine 500 mg 4 fois/j, 7 jours	80 mg, dose unique	20 % ?
Baicaline 50 mg 3 fois/j, 14 jours	20 mg, dose unique	47 % ?

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

Une augmentation est indiquée par « ? » et une diminution est indiquée par « ? »

**Plusieurs études d'interaction ont été menées avec différentes posologies de rosuvastatine, et le tableau affiche le rapport le plus significatif.

ASC = aire sous la courbe ; 1 fois/j = une fois par jour ; 2 fois/j = deux fois par jour ; 3 fois/j = trois fois par jour ; 4 fois/j = quatre fois par jour.

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.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Grossesse

Rosuvastatine

Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol étant essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de la HMG-CoA réductase l'emporte sur le bénéfice attendu du traitement pendant la grossesse. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité limitée sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si une patiente débute une grossesse durant l'utilisation de TWICOR, le traitement doit être immédiatement arrêté.

Ézétimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse.

Les études chez l'animal sur l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, la naissance ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Rosuvastatine

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 la rosuvastatine, il existe un risque potentiel d’effets indésirables chez le nourrisson. La rosuvastatine est contre-indiquée pendant l’allaitement (voir rubrique 4.3).

Ézétimibe

Les études effectuées chez le rat ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel chez la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée d'essai clinique disponible sur les effets de l'ézétimibe sur la fertilité humaine. L'ézétimibe n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles mais la rosuvastatine à des doses plus élevées a montré une toxicité testiculaire chez les singes et les chiens (voir rubrique 5.3).

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

TWICOR n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'effet de la rosuvastatine et/ou de l'ézétimibe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des sensations vertigineuses peuvent survenir pendant le traitement.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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.

Dans les études cliniques dont la durée allait jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe à 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, ou avec une statine chez 11 308 patients ou avec du fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence globale des effets secondaires était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Selon les données disponibles, 1 200 patients ont pris de la rosuvastatine et de l'ézétimibe en association dans des études cliniques. Comme cela a été rapporté dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquents liés à l'association rosuvastatine-ézétimibe chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie sont l'augmentation des transaminases hépatiques, les problèmes gastro-intestinaux et la douleur musculaire. Il s'agit d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, une interaction pharmacodynamique en termes d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 5.2).

Résumé sous forme de tableau des effets indésirables

La fréquence de survenue des événements indésirables est classée comme suit : fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1 000); très rare 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système organe MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée

Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie[2]		Thrombocytopénie[5]
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité, dont angioedème[2]		Hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angioedème)[5]
Affections endocriniennes	Diabète sucré[1,2]				
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit[3]			
Affections psychiatriques					Dépression[2,5]
Affections du système nerveux	Céphalées[2,4], sensations vertigineuses[2]	Paresthésie[4]		Polyneuropathie[2], perte de mémoire[2]	Neuropathie périphérique[2], troubles du sommeil (incluant insomnie et cauchemars)[2], sensations vertigineuses[5], paresthésie[5], myasthénie[2]
Affections oculaires					Myasthénie oculaire[2]
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices[3], hypertension[3]			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux[3]			Toux[2], dyspnée[2,5]
Affections gastro-intestinales	Constipation[2], nausée[2], douleur abdominale[2,3], diarrhée[3], flatulence[3]	Dyspepsie[3], reflux gastro-oesophagien[3], nausée[3], bouche sèche[4], gastrite	Pancréatite[2]		Diarrhée[2], pancréatite[5], constipation[5]
Affections hépatobiliaires			Augmentation du taux de transaminases hépatiques[2]	Ictère[2], hépatite[2]	Hépatite[5], lithiase biliaire[5], cholécystite[5]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit[2,4], éruption cutanée[2,4], urticaire[2,4]			Syndrome de Stevens-Johnson[2], érythème multiforme[5], syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie[2,4]	Arthralgie[3], spasmes musculaires[3], douleur au cou[3], douleur dorsale[4], faiblesse musculaire[4], douleur dans les membres[4]	Myopathie (dont myosite)[2], rhabdo-myolyse[2], syndrome de type lupus, rupture musculaire	Arthralgie[2]	Myopathie nécrosante à médiation immunitaire[2], troubles des tendons, parfois compliqués par une déchirure[2], arthralgie[5], myalgie[5], myopathie/ rhabdomyolyse[5] (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires				Hématurie[2]	

Affections des organes de reproduction et du sein			Gynéco-mastie[2]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie[2], fatigue[3]	Douleur thoracique[3], douleur[3], asthénie[4], œdème périphérique[4]		Œdème[2], asthénie[5]
Investigations	Augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT[4]	Augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT[3], augmentation du taux de CPK sérique[3], augmentation du taux de gamma-glutamyltransfé-rase[3], résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique[3]		

[1]La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun ? 5,6 mmol/I, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension) - pour la rosuvastatine.

[2]Profil d'effets indésirables pour la rosuvastatine basé sur les données provenant des études cliniques et de la vaste expérience depuis la mise sur le marché.

[3]Ézétimibe en monothérapie. Effets indésirables observés chez les patients traités par ézétimibe (N = 2 396) et à une plus grande incidence qu'avec le placebo (N =1 159)

[4]Ézétimibe co-administré avec une statine. Effets indésirables observés chez les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine (N = 11 308) et à une plus grande incidence qu'avec la statine administrée seule (N = 9 361).

[5]Effets indésirables supplémentaires d'ézétimibe, rapportés dans le cadre de l'expérience depuis la mise sur le marché. Étant donné que les effets indésirables ont été identifiés à partir de notifications spontanées, leur véritable fréquence est inconnue et ne peut pas être estimée.

Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables dus au médicament a tendance à être dépendante de la dose.

Effets rénaux

Des cas de protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités par la rosuvastatine. Des variations dans les taux de protéines urinaires allant d'aucune trace ou traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients à un moment donné durant un traitement à une dose de 10 ou 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités à la dose de 40 mg. Une augmentation mineure dans la variation entre aucune trace ou trace 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 des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché jusqu'à ce jour n'a pas permis d'identifier de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive. Des cas d'hématurie ont été observés chez des patients traités avec la rosuvastatine et les données cliniques montrent que le taux de survenue est faible.

Effets musculo-squelettiques

Des effets musculo-squelettiques, tels que des myalgies, des myopathies (dont myosites), et rarement des rhabdomyolyses avec et sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, et en particulier aux doses supérieures à 20 mg.

Une augmentation dose-dépendante des taux de 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 (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques

Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

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

Les taux de notification de rhabdomyolyses, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (constitués principalement d'augmentations des transaminases) sont plus élevés à la dose de 40 mg de rosuvastatine.

Résultats des analyses de laboratoire

Dans des essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence d'élévations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ? 3 x LSN, consécutivement) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais portant sur la co-administration, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités par une statine en monothérapie. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les valeurs revenaient aux valeurs de référence après l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques, des taux de CPK > 10 x LSN ont été rapportés pour 4 des 1 674 (0,2 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe en monothérapie par rapport à 1 des 786 (0,1 %) patients qui avaient reçu le placebo, et pour 1 des 917 (0,1 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe co-administré avec une statine par rapport à 4 des 929 (0,4 %) patients qui avaient reçu une statine en monothérapie. Il n'y a pas eu d'augmentation de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe comparé au groupe contrôle (placebo ou statine en monothérapie) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association rosuvastatine/ézétimibe chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

Rosuvastatine

Des élévations du taux de créatine phosphokinase > 10 x LSN et des symptômes musculaires après un exercice physique ou une activité physique accrue ont été observées plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines chez des enfants et des adolescents comparativement à des adultes. Par ailleurs, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents comparativement à celui des adultes.

Ézétimibe

Patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans)

Dans une étude portant sur des enfants (âgés de 6 à 10 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n = 138), les élévations d'ALAT et/ou ASAT (? 3 x LSN, consécutive) ont été observées chez 1,1% des patients (1 patient) dans le groupe ézétimibe par rapport à 0% dans le groupe placebo. Il n'y avait pas élévations de CPK (? 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Dans une étude séparée portant sur des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (n =248), des élévations des taux d'ALAT et/ou d'ASAT (? 3 x LSN, consécutive) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) traités par ézétimibe/simvastatine comparativement à 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; ces chiffres étaient respectivement 2 % (2 patients) et 0 % pour les élévations des taux de CPK (? 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares liés au médicament.

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être utilisées.

Ézétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe, à la dose de 50 mg/jour, chez 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours, ou à la dose de 40 mg/jour chez 18 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours a été généralement bien tolérée. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après l'administration de doses uniques par voie orale de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3 000 mg/kg chez le chien.

Quelques cas de surdosage avec l'ézétimibe ont été rapportés : la plupart n'ont pas été associés à des effets indésirables. Les effets indésirables rapportés n'ont pas été graves.

Rosuvastatine

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être utilisées. La fonction hépatique et les taux de CPK doivent être surveillés. Il est peu probable que l'hémodialyse apporte un bénéfice.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modificateurs des lipides ; inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec d'autres agents modificateurs des lipides, code ATC : C10BA06.

Rosuvastatine

Mécanisme d’action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'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, l'organe cible pour la baisse des taux de cholestérol.

La rosuvastatine augmente le nombre de récepteurs des LDL hépatiques à la surface des cellules, augmentant ainsi la captation et le catabolisme des LDL et inhibant la synthèse hépatique des VLDL, en réduisant ainsi le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides et augmente les taux de HDL-cholestérol. Elle abaisse également les taux d'ApoB, du non-HDL-C, du VLDL-C, du VLDL-TG et augmente les taux d'ApoA-I (voir Tableau 2).

La rosuvastatine abaisse également les rapports entre LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA-1.

Tableau 2 : Réponse en fonction de la dose chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) *(variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)*

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

Un effet thérapeutique est obtenu dans la semaine qui suit l'instauration du traitement et 90 % de la réponse maximale est atteinte au bout de 2 semaines. La réponse maximale est généralement atteinte en 4 semaines et se maintient par la suite.

Ezétimibe

Mécanisme d’action

L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipidémiants qui inhibent sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe est active par voie orale, et possède un mécanisme d'action qui diffère des autres classes d'agent hypocholestérolémiants (par ex. statines, séquestrants d’acides biliaires [résines], dérivés d'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, l'analogue 1 de C1 de Niemann-Pick (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant une diminution du transfert du cholestérol intestinal vers le foie ; les statines diminuent la synthèse du cholestérol dans le foie et ensemble, ces mécanismes distincts permettent une diminution complémentaire du cholestérol. Dans une étude clinique de 2 semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques, l'ézétimibe a inhibé l'absorption

intestinale du cholestérol de 54 %, comparativement au placebo.

Effets pharmacodynamiques

Plusieurs études précliniques ont été réalisées afin de déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe a inhibé l'absorption du [^{14}C]-cholestérol sans effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol ou des vitamines liposolubles A et D.

Des études épidémiologiques ont établi que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires variaient directement avec le taux de cholestérol total et de LDL-C, et inversement avec le taux de HDL-C. L'administration de l'ézétimibe avec une statine est efficace pour réduire le risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronarienne avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA).

Co-administration de rosuvastatine et d'ézétimibe

Efficacité clinique

Un essai clinique randomisé de 6 semaines, en double aveugle avec groupes parallèles, a évalué la sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe (10 mg) associé à un traitement fixe par rosuvastatine versus une augmentation de la posologie de rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg (n = 440). Les données groupées ont démontré que l'ézétimibe associé à une posologie stable de rosuvastatine de 5 mg ou 10 mg réduisait le LDL-cholestérol de 21 %. Par ailleurs, un doublement de la dose de rosuvastatine jusqu'à 10 mg ou 20 mg a permis de réduire le LDL-cholestérol de 5,7 % (différence entre les groupes de 15,2 %, p 0,001). Individuellement, l'ézétimibe associé à 5 mg de rosuvastatine a réduit davantage le LDL-cholestérol que la rosuvastatine à 10 mg (différence de 12,3 %, p 0,001), et l'ézétimibe associé à 10 mg de rosuvastatine a réduit davantage le LDL-cholestérol que la rosuvastatine à 20 mg (différence de 17,5 %, p 0,001).

Une étude randomisée de 6 semaines a été conçue pour étudier l'efficacité et la sécurité de la rosuvastatine à 40 mg en monothérapie ou en association à l'ézétimibe à 10 mg chez des patients à haut risque de maladie coronarienne (n = 469). De manière significative, un nombre plus important de patients recevant l'association rosuvastatine/ézétimibe que ceux recevant la rosuvastatine en monothérapie ont atteint leur objectif de LDL-cholestérol selon la classification ATP III (100 mg/dl, 94,0 % *versus* 79,1 %, p 0,001). La rosuvastatine à 40 mg a été efficace pour améliorer le profil lipidique athérogène dans cette population à haut risque.

Une étude randomisée, en ouvert, de 12 semaines, a étudié le niveau de réduction du taux de LDL dans chaque bras de traitement (rosuvastatine 10 mg/ézétimibe 10 mg, rosuvastatine 20 mg/ézétimibe 10 mg, simvastatine 40 mg/ézétimibe 10 mg, simvastatine 80 mg/ézétimibe 10 mg). La diminution, par rapport aux valeurs de référence, avec les associations à faible dose de rosuvastatine était de 59,7 %, significativement supérieure à celle des associations de simvastatine à faible dose, 55,2 % (p 0,05).

Le traitement avec l'association à dose élevée de rosuvastatine a réduit le LDL-cholestérol de 63,5 % comparativement à une réduction de 57,4 % avec l'association à dose élevée de simvastatine (p 0,001).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TWICOR dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de taux élevés de cholestérol (voir rubrique 4.2 pour les

informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Association rosuvastatine et ézétimibe

L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation 1,2 fois supérieure des valeurs de l'ASC de la rosuvastatine chez des sujets hypercholestérolémiques. Une interaction pharmacodynamique en matière d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue.

Rosuvastatine

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

La rosuvastatine subit un métabolisme limité (environ 10 %). Des études portant sur le métabolisme *in vitro* utilisant des hépatocytes humains indiquent que la rosuvastatine est un substrat mineur pour le métabolisme basé sur le cytochrome P450. Le CYP2C9 était la principale isoenzyme impliquée, avec dans une moindre mesure le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et la lactone. Le métabolite N-desméthyl est environ 50 % moins actif que la rosuvastatine, alors que la forme lactone est considérée comme cliniquement inactive. La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase circulante.

Élimination

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine est excrétée sous forme inchangée dans les selles (substance active absorbée et non absorbée) et la partie restante est excrétée dans l'urine.

Environ 5 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures. 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 de 21,7 %).

Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le passage hépatique de la rosuvastatine implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur est important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose. Il n'y a pas de modifications des paramètres pharmacocinétiques après des administrations quotidiennes

répétées.

Populations particulières

Âge et sexe : Il n'y a pas eu d'effet cliniquement pertinent de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. La pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les enfants et les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote semble être similaire ou inférieure à celle des adultes ayant une dyslipidémie (voir « Population pédiatrique » ci-dessous).

Origine ethnique : Des études pharmacocinétiques montrent une élévation environ 2 fois supérieure de l'ASC médiane et de la Cmax chez des sujets asiatiques (japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) comparativement aux caucasiens ; une élévation environ 1,3 fois supérieure de l'ASC médiane et de la Cmax a été montrée chez les indiens.

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement significative entre les groupes caucasien et noir.

Insuffisance rénale : Dans une étude sur des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a eu aucune influence sur la concentration plasmatique de la rosuvastatine ou du métabolite N-desméthyl. Les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (CICr 30 ml/min) avaient une augmentation 3 fois supérieure de la concentration plasmatique et une augmentation 9 fois supérieure de la concentration du métabolite N-desméthyl comparés aux volontaires sains. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez des sujets hémodialysés étaient 50 % plus importantes que celles des volontaires sains.

Insuffisance hépatique : Dans une étude portant sur des sujets présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, il n'a pas été démontré d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez des sujets dont les scores de Child Pugh étaient égaux ou inférieurs à 7. Cependant, deux sujets dont les scores de Child Pugh étaient de 8 et 9 ont montré une augmentation de l'exposition systémique au moins 2 fois plus importante comparée aux sujets dont les scores de Child Pugh étaient inférieurs.

Il n'y a pas d'expérience chez des sujets dont les scores de Child Pugh sont supérieurs à 9.

Polymorphismes génétiques : La configuration des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant des polymorphismes génétiques SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels de SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition (ASC) plus élevée à la rosuvastatine comparativement aux génotypes SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC.

Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique, mais pour les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de TWICOR est recommandée.

Population pédiatrique

Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (donnée sous forme de comprimés) chez des patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 10 à 17 ans ou de 6 à 17 ans (214 patients au total) ont montré que l'exposition chez les patients pédiatriques semble comparable ou inférieure à celle des adultes. L'exposition de la rosuvastatine était prévisible conformément à la dose et au temps sur une période de 2 ans.

Ézétimibe

Absorption

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et largement conjugué à un glycuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glycuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) sont atteintes au bout d'1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glycuronide et au bout de 4 à 12 heures pour l'ézétimibe.

La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut pas être déterminée car le composant est pratiquement insoluble dans un milieu aqueux injectable.

L'administration concomitante de nourriture (repas riche en matières grasses ou sans matières grasses) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe. L'ézétimibe peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques humaines est de 99,7 % pour l'ézétimibe et de 88 à 92% pour l'ézétimibe-glycuronide.

Biotransformation

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glycuroconjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé chez toutes les espèces évaluées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés du médicament détectés dans le plasma, constituant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % de la quantité totale du médicament dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma avec des signes de recyclage entérohépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Élimination

À la suite de l'administration par voie orale de ^{14}C-ézétimibe (20 mg) chez l'homme, l'ézétimibe total représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 % de la radioactivité administrée étaient récupérés respectivement dans les selles et l'urine, au cours d'une période de recueil de 10 jours. Au bout de 48 heures, il n'y avait plus de niveaux décelables de radioactivité dans le plasma.

Populations spéciales

Age et sexe : Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez les personnes âgées (?65 ans) que chez les adultes plus jeunes (18 à 45 ans). La réduction de LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités avec ézétimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (environ de 20 %) chez les femmes que chez les hommes. La réduction de LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les hommes et les femmes traités avec ézétimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Insuffisance rénale : Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe administrée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (n = 8 ; CICr moyenne ? 30 ml/min/1,73m²), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total était augmentée d'environ 1,5 fois comparativement aux sujets sains (n = 9). Ce résultat n'a pas été considéré comme étant cliniquement significatif. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Dans cette étude, un patient (après une greffe de rein et qui recevait de nombreux médicaments, dont la ciclosporine) a présenté une exposition 12 fois supérieure à l'ézétimibe total.

Insuffisance hépatique : Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total était augmentée d'environ 1,7 fois chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh de 5 ou 6), comparativement aux sujets sains. Dans une étude à doses répétées de 14 jours (10 mg par jour) chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh de 7 à 9), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a été augmentée d'environ 4 fois au Jour 1 et au Jour 14, comparativement aux sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. En raison des effets inconnus de l'augmentation de l'exposition à l'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child Pugh > 9), TWICOR n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant ? 6 ans et l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique dans la population pédiatrique 6 ans n'est disponible. L'expérience clinique chez les enfants et les adolescents comprend des patients atteints de HoFH, HeFH ou sitosterolémie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études portant sur la co-administration d'ézétimibe avec des statines, les effets toxiques observés étaient essentiellement ceux typiquement associés aux statines. Certains des effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés pendant le traitement avec des statines seules. Ceci est attribué aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans le cadre du traitement en association. Aucune interaction de ce type ne s'est produite dans les études cliniques. Des myopathies sont survenues chez le rat uniquement lors d'exposition à des doses qui étaient plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme (environ 20 fois le niveau de l'ASC des statines et 500 à 2 000 fois le niveau de l'ASC des métabolites actifs).

Dans une série de tests *in vivo* et *in vitro*, l'ézétimibe, administré seul ou en association avec des statines, n'a montré aucun potentiel génotoxique. Les résultats des tests de carcinogénicité à long-terme sur l'ézétimibe étaient négatifs.

La co-administration d'ézétimibe avec des statines n'a pas été tératogène chez le rat. Chez des lapines gravides, un petit nombre d'anomalies squelettiques (vertèbres thoraciques et caudales fusionnées, nombre réduit de vertèbres caudales) a été observé.

Rosuvastatine

Les données précliniques basées sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'Homme. Les tests spécifiques pour les effets sur l'hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez l'animal à des taux d'exposition similaires aux taux d'exposition cliniques sont les suivants : dans des études de toxicité à doses répétées, des variations histopathologiques hépatiques probablement dues à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observées chez la souris, le rat et dans une moindre mesure avec des effets au niveau de la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. En outre, une toxicité testiculaire a été observée chez le singe et le chien à des doses plus élevées. Une toxicité sur la reproduction a été mise en évidence chez le rat, avec une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses materno-toxiques, où les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

Ézétimibe

Les études chez l'animal sur la toxicité chronique de l'ézétimibe n'ont identifié aucun organe cible pour les effets toxiques. Chez le chien traité pendant quatre semaines par ézétimibe (? 0,03 mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile était augmentée d'un facteur de 2,5 à 3,5. Toutefois, une étude d'un an sur le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ou d'autres effets hépatobiliaires. La signification de ces données chez l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène associé à l'utilisation d'ézétimibe à doses thérapeutiques ne peut être exclu.

L'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles, et il n'a pas été démontré qu'il était tératogène chez le rat ou le lapin, que ce soit sur le développement prénatal ou postnatal.

L'ézétimibe a traversé la barrière placentaire chez les rates et les lapines gravides ayant reçu des doses multiples de 1 000 mg/kg/jour. La co-administration d'ézétimibe avec la lovastatine a entraîné des morts embryonnaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Rosuvastatine – Noyau : amidon prégélatinisé (de maïs), cellulose microcristalline (E460), méglumine, hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E341), crospovidone (E1202), silice colloïdale anhydre (E551), fumarate de stéaryle sodique.

Ezétimibe – Noyau : Mannitol (E421), butylhydroxyanisole (E320), laurilsulfate de sodium (E487), croscarmellose sodique (E468), povidone (K-30) (E1201), oxyde de fer rouge (E172), stéarate de magnésium (E470 b), fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 4000, oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

Boîtes de 10, 30, 60, 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.>

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

VIATRIS MEDICAL
1 BIS PLACE DE LA DEFENSE – TOUR TRINITY
92400 COURBEVOIE

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

- 34009 301 639 4 8 : Comprimé pelliculé sous plaquette (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium), boîte de 10
- 34009 301 639 5 5 : Comprimé pelliculé sous plaquette (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium), boîte de 30
- 34009 301 639 6 2 : Comprimé pelliculé sous plaquette (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium), boîte de 60
- 34009 301 639 7 9 : Comprimé pelliculé sous plaquette (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium), boîte de 90

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