RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VISSEN 5 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rosuvastatine……...5 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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.

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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.

VISSEN 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-C, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables.

Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est (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.

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 moyenne 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, VISSEN n'est pas recommandé 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 également contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de VISSEN 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.

VISSEN est contre-indiqué 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 :

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques peuvent induire une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Chez les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de VISSEN est recommandée.

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 VISSEN est administré de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison de leurs interactions avec ces transporteurs protéiques (par exemple la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, y compris des associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5). Si possible, des alternatives thérapeutiques doivent être considérées et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par VISSEN doit être envisagé. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec VISSEN est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements posologiques de VISSEN doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la Rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament ;
- Affection hépatique évolutive y compris élévations inexpliquées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;
- Myopathie ;
- Ciclosporine ;
- Grossesse, 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 génétiques ;

 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;

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 VISSEN, 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 VISSEN à toutes les doses, en particulier aux doses > 20mg.

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 VISSEN depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

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 (supérieur à 5 fois la normale), le taux devra être recontrôlé dans les 5 à 7 jours suivants. Si le taux initial de CPK > 5 fois la normale est confirmé, le traitement ne devra pas être débuté.

Avant le traitement :

VISSEN, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, sera prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie/rhabdomyolyse.

Ces facteurs incluent :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,
- 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 l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CPK est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le traitement ne doit pas être débuté.

Pendant le traitement :

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement toute douleur musculaire inexpliqué, fatigue musculaire ou 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 (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale).

Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la ré-introduction de VISSEN 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 ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Durant les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des effets musculaires chez quelques patients traités par VISSEN 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 VISSEN et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. Le bénéfice obtenu de l'association de VISSEN 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).

VISSEN ne doit pas être co-administré avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation de l'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentiel, le traitement par statine doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyses ont été rapportés (dont certains fatals) chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il est conseillé aux patients de solliciter immédiatement un avis médical s'ils rencontrent des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire. Le traitement par statines peut être réintroduit 7 jours après la dernière prise d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles où la prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, comme par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de VISSEN et de l'acide fusidique doit être envisagée uniquement au cas par cas et sous surveillance médicale étroite. VISSEN ne doit pas être utilisé 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, VISSEN doit être utilisé 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 à 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 VISSEN.

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 hypolypémiant de l'utilisation de VISSEN 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, lors de l'augmentation de la dose de VISSEN 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 VISSEN soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Intolérance au lactose :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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 la classe pharmacologique des statines, augmenterait la glycémie et que chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines pourraient entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/1, IMC > 30 kg/m2, triglycérides élevés, hypertension) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique 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.

Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et des caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques 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 des adolescents et des enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10x 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).

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

Effet de l'administration concomitante de médicaments sur la rosuvastine

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 VISSEN 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 VISSEN 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). VISSEN est contre-indiqué chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de ciclosporine et de VISSEN 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 la 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'ASCet de la Cmax de la rosuvastatine, d'environ 3 et 7 fois respectivement. L'utilisation concomitante de VISSEN et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après un examen attentif des ajustements de la posologie de VISSEN 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 VISSEN et du gemfibrozil, augmente la concentration maximale (Cmax) 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 $\geq$ à 1g/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 VISSEN 10 mg 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 Tableau1). Une interaction pharmacodynamique, au regard des effets indésirables entre VISSEN et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.4).

Antiacides : la prise concomitante de VISSEN 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 VISSEN. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

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

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).

Interactions nécessitant des ajustements de la posologie de rosuvastatine (voir Tableau 1)
Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer VISSEN avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie de VISSEN doit être ajustée. Commencer avec une dose de VISSEN 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 VISSEN 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 VISSEN sans interaction médicamenteuse, comme par exemple une dose de VISSEN 20 mg avec du gemfibrozil (augmentation de l'exposition de 1,9 fois), et une dose de VISSEN 10 mg avec l'association ritonavir/ atazanavir (augmentation de l'exposition de 3,1 fois).

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

Schéma posologique du médicament administré en association	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
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
Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg 1 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↑ 3,1 fois
Siméprévir 150 mg 1 fois/jour, 7 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,8 fois
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 17 jours	20 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 2,1 fois
Clopidogrel 300 mg dose de charge, suivi par 75 mg à 24h	20 mg, dose unique	↑ 2 fois
Gemfibrozil 600 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↑ 1,9 fois
Eltrombopag 75 mg 1 fois/jour,5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,6 fois
Darunavir 600 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 7 jours	10 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 1,5 fois

Tipranavir 500 mg / Ritonavir 200 mg 2 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois
Dronédarone 400 mg 2 fois/jour	Non disponible	↑ 1,4 fois
Itraconazole 200 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois**
Ezétimibe 10 mg 1 fois/jour, 14 jours	10 mg 1 fois/jour, 14 jours	↑ 1,2 fois**
Fosamprénavir 700 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 jours	40 mg, 7 jours	↔
Silymarine 140 mg 3 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↔
Fénofibrate 67 mg 3 fois/jour, 7 jours	10 mg, 7 jours	↔
Rifampicine 450 mg 1 fois/jour, 7 jours	20 mg, dose unique	↔
Kétoconazole 200 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↔
Fluconazole 200 mg 1 fois/jour, 11 jours	80 mg, dose unique	↔
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 « ↑ », aucun changement par « ↔ », une diminution par « ↓ ». **Plusieurs études d'interaction ont été effectuées à différentes doses de VISSEN, le tableau met en évidence le rapport le plus significatif.		

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 VISSEN chez les patients traités par AVK (par exemple la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation de l'INR. L'arrêt de VISSEN 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 VISSEN 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 VISSEN 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 incluant une rhabdomyolyse peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique avec les statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (dont certains fatals) chez les patients recevant cette association.

Si le traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, celui par VISSEN doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir également rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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.

Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine, il n'y a pas de données concernant le passage de la rosuvastatine dans le lait maternel (voir rubrique 4.3).

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 VISSEN sur l'aptitude à utiliser ou conduire des véhicules. Cependant, sur la base des propriétés pharmacodynamiques de VISSEN, aucun effet n'est attendu. Lors de l'utilisation de véhicule ou de la conduite de machine, la survenue possible de vertiges doit être prise en compte.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec VISSEN sont généralement légers et transitoires.

Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4% des patients traités par VISSEN 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 :

Fréquents (≥> 1/100 - < 1/10), Peu Fréquents (≥> 1/1000 - < 1/100), Rares (≥> 1/10000 - < 1/1000) Très rares (<1/10000), Inconnus (fréquence ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles).

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

Classe de Système d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Inconnu**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème		
Affections endocriniennes	Diabète de type II[1]				
Affections psychiatriques					Dépression
Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses			Polyneuropathie Perte de mémoire	Neuropathie périphérique Troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Toux Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Constipation Nausée Douleur abdominale		Pancréatite		Diarrhée

Affections hépatobiliaires			Augmentation des transaminases	Ictère Hépatite	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Prurit Rash Urticaire			Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie		Myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse	Arthralgie	Tendinopathies, quelques fois compliquées par une rupture du tendon Myopathie nécrosante à médiation auto-immune
Affections du rein et des voies urinaires				Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein				Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie				Œdème

1 : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol /L, IMC> 30 kg/m², augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension).

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 VISSEN. 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 VISSEN 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 VISSEN, 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 à 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, 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.

<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>

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.

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 : C10A A07

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

VISSEN réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides et augmente le taux de HDL-cholestérol.

Il 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).

VISSEN 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**	**Total-C**	**HDL-C**	***TG***	**nonHDL-C**	***ApoB***	***ApoA-I***
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5

40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Un effet thérapeutique est obtenu 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

VISSEN est efficace chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, quels que soient la particularité éthnique, 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 VISSEN 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 VISSEN 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%. Trente-trois pourcent (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 VISSEN. 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 VISSEN 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 aveugle, 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 moyen 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 : 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 (- 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 VISSEN 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= 8901) soit dans le groupe rosuvastatine 20 mg une fois par jour (n=8901) 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 (1558 patients), une réduction significative (p<0,03) 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 1000 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 9302 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 1000 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 à 17 ans (stade II-V sur l'échelle de Tanner, filles 1 an au moins après l'apparition des règles) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5 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. A l'entrée dans l'étude, approximativement 30% des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et approximativement 17%, 18%, 40% et 25% étaient respectivement au stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.
Le LDL-C a été réduit dans 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.
A la fin de la période de 40 semaines de l'étude en ouvert d'ajustement de la dose vers la dose cible avec un dosage maximum de 20 mg une fois par jour, 70 patients sur 173 (40,5%) ont atteint l'objectif de LDL-C de moins de 2,8 mmol/l.
Après 52 semaines de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 4.4).
Cette étude (n= 176) n'était pas conçue pour la comparaison d'effets indésirables rares.
La rosuvastatine a aussi fait l'objet d'une étude de recherche de doses cibles en ouvert pendant 2 ans sur 198 enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et âgés de 6 à 17 ans (88 garçons et 110 filles, stade <II-V sur l'échelle de Tanner). La dose d'initiation pour tous les patients était de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour. Les patients âgés de 6 à 9 ans (n= 64) pouvaient recevoir jusqu'à 10 mg maximum une fois par jour et les patients âgés de 10 à 17 ans (n= 134) pouvaient recevoir jusqu'à 20 mg maximum une fois par jour.
Après 24 mois de traitement avec la rosuvastatine, la réduction en pourcentage de la valeur de référence du LDL-C, calculée par la méthode des moindres carrés, était de 43% (valeur de référence : 236 mg/dL, à 24 mois : 133 mg/dL). Pour chaque tranche d'âge, les réductions des

valeurs de références du taux de LDL-C, calculées par la méthode des moindres carrés, étaient respectivement de 43% (valeur de référence : 234 mg/dL, à 24 mois : 124 mg/dL), 45% (valeur de référence : 234 mg/dL, à 24 mois : 124 mg/dL), et 35% (valeur de référence : 241 mg/dL, à 24 mois : 153 mg/dL) dans les groupes 6 à <10 ans, 10 à <14 ans, et 14 à <18 ans.

La rosuvastatine aux doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîné des variations statistiquement significatives des valeurs de référence pour les variables lipidiques et lipoprotéiniques secondaires suivantes : HDL-C, CT (Cholestérol Total), non-HDL-C,LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C,TG/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ces variations ont toutes conduit à l'amélioration de la réponse lipidique et ont été maintenues pendant 2 ans.

Après 24 mois de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 4.4)

La rosuvastatine a été étudiée dans une étude 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 ezétimibe 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.

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 différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec la rosuvastatine dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de la dyslipidémie (mixte) primaire combinée, et dans la prévention des évènements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation 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/non-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 :

Âge 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 ou inférieure 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 Cmax chez les asiatiques (Japonais, Chinois, Philippins, Vietnamiens et Coréens) comparativement aux caucasiens.

Une augmentation de 1,3 de l'ASC médiane et de la Cmax 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 eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) a entraîné 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. Chez les patients présentant un polymorphisme génétique SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition à la rosuvastatine (ASC) plus importante, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique ; néanmoins, chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de VISSEN est recommandée.

Population pédiatrique : Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) conduites chez des patients pédiatriques, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 à 17 ou de 6 à 17 ans (214 patients au total), ont montré que l'exposition des patients pédiatriques apparaît comparable ou inférieure à celle des patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en ce qui concerne la dose et le temps tout au long des 2 ans.

5.3 Efficacité et sécurité clinique

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 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 supérieures aux doses thérapeutiques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : sepifilm, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters (Aluminium Formpack/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

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

Laboratoires PHILADELPHIA PHARMA

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

Médicament autorisé N° :

* Présentation boite de 30 : 935 3011

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

26/09/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

17/09/2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A – (Liste I).