

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zyrosa 10 mg, comprimé pelliculé

Zyrosa 20 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rosuvastatine calcique. Chaque comprimé pelliculé de Zyrosa 10 mg et 20 mg contient de la rosuvastatine calcique équivalente à 10 mg, 20 mg de rosuvastatine.

Excipient à effet notoire: lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Les comprimés de Zyrosa 10 mg sont des comprimés pelliculés roses de forme ronde, gravés « R 10 » sur une face et lisses sur l'autre face et les comprimés de Zyrosa 20 mg sont des comprimés pelliculés roses de forme ronde, gravés « R 20 » sur une face et lisses sur l'autre face.

4. Détails cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypercholestérolémie

Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire (type IIa, y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) ou une dyslipidémie mixte (type IIb) en complément du régime alimentaire lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, perte de poids) est inadéquate.

Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'un régime alimentaire et d'autres traitements hypolipémians (par exemple, aphérese LDL) ou si ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction d'autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant le début du traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi pendant le traitement. La dose doit être individualisée en fonction de l'objectif thérapeutique et de la réponse du patient, en utilisant les directives consensuelles actuelles.

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

Traitement de l'hypercholestérolémie

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg par voie orale une fois par jour, que ce soit chez les patients naïfs de statine ou chez les patients traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Le choix de la dose initiale doit tenir compte du taux de cholestérol et du risque cardiovasculaire futur du patient, ainsi que du risque potentiel d'effets indésirables (voir ci-dessous). Un ajustement de la dose au palier supérieur peut être effectué après 4 semaines, si nécessaire (voir rubrique 5.1). Compte tenu du taux accru de notifications d'effets indésirables avec la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (voir rubrique 4.8), une titration finale jusqu'à la dose maximale de 40 mg ne doit être envisagée que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie sévère à haut risque cardiovasculaire (en particulier ceux atteints d'hypercholestérolémie familiale), qui n'atteignent pas leur objectif de traitement avec 20 mg, et chez lesquels un suivi de routine sera effectué (voir rubrique 4.4). Une surveillance spécialisée est recommandée lors de

l'initiation de la dose de 40 mg.

Prévention des événements cardiovasculaires

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

Population pédiatrique

L'utilisation pédiatrique ne doit être effectuée que par des spécialistes.

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (stade de Tanner < II-V)

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les enfants et les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale habituelle est de 5 mg par jour.

- Chez les enfants de 6 à 9 ans atteints de séropositivité familiale hétérozygote En cas d'hypercholestérolémie, la dose habituelle est de 5 à 10 mg par voie orale une fois par jour. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.
- Chez les enfants de 10 à 17 ans atteints de séropositivité familiale hétérozygote En cas d'hypercholestérolémie, la dose habituelle est de 5 à 20 mg par voie orale une fois par jour. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

La titration doit être effectuée en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance chez les patients pédiatriques, conformément aux recommandations de traitement pédiatrique (voir rubrique 4.4). Les enfants et les adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant le début du traitement par rosuvastatine ; ce régime doit être poursuivi pendant le traitement par rosuvastatine.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez les enfants de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Une dose initiale de 5 à 10 mg une fois par jour est recommandée en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation antérieure de statine. L'adaptation posologique jusqu'à la dose maximale de 20 mg une fois par jour doit être réalisée en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance chez les patients pédiatriques, conformément aux recommandations de traitement pédiatrique (voir rubrique 4.4). Les enfants et les adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine ; ce régime doit être poursuivi pendant le traitement par rosuvastatine.

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

Le comprimé de 40 mg ne convient pas à l'utilisation chez les patients pédiatriques.

Enfants de moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de Zyrosa n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Utilisation chez les personnes âgées

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

Posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'utilisation de Zyrosa chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée quelle que soit la dose (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée chez les sujets présentant un score

de Child-Pugh de 7 ou moins. Cependant, une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez les sujets présentant un score de Child-Pugh de 8 et 9 (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Il n'existe aucune expérience chez les sujets présentant un score de Child-Pugh supérieur à 9. Zyrosa est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique active (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). La dose initiale recommandée est de 5 mg pour les patients d'origine asiatique. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients.

Polymorphismes génétiques

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

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie (voir rubrique 4.4).

La dose de 40 mg est contre-indiquée chez certains de ces patients (voir rubrique 4.3).

Thérapie concomitante

La rosuvastatine est un substrat de plusieurs protéines de transport (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris de rhabdomyolyse) est augmenté lorsque Zyrosa est administré de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison d'interactions avec ces protéines de transport (par exemple la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéase, y compris les associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5). Dans la mesure du possible, des médicaments alternatifs doivent être envisagés et, si nécessaire, envisager l'arrêt temporaire du traitement par Zyrosa. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec Zyrosa est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement concomitant et les ajustements de la posologie de Zyrosa doivent être soigneusement évalués (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Zyrosa est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients.
- chez les patients présentant une maladie hépatique active, notamment des élévations inexplicables et persistantes des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- chez les patients atteints de myopathie.
- chez les patients recevant l'association concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5)
- chez les patients recevant de façon concomitante de la ciclosporine.
- pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées.

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

- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate
- abus d'alcool
- situations dans lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut survenir
- Patients asiatiques

- utilisation concomitante de fibrates.
(Voir sections 4.4, 4.5 et 5.2)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée par bandelette réactive et d'origine essentiellement tubulaire, a été observée chez des patients traités par des doses élevées de Zyrosa, en particulier 40 mg, où elle était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. Il n'a pas été démontré que la protéinurie était un facteur prédictif d'une maladie rénale aiguë ou évolutive (voir rubrique 4.8). Le taux de notification d'événements rénaux graves après commercialisation est plus élevé à la dose de 40 mg. Une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée lors du suivi de routine des patients traités par une dose de 40 mg.

Effets sur les muscles squelettiques

Des effets sur les muscles squelettiques, par exemple myalgie, myopathie et, rarement, rhabdomyolyse, ont été rapportés chez des patients traités par Zyrosa à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg. De très rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation d'ézétimibe en association avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut être exclue (voir rubrique 4.5) et la prudence est de mise lors de leur utilisation combinée. Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de rhabdomyolyse rapporté après commercialisation avec Zyrosa est plus élevé à la dose de 40 mg.

Mesure de la créatine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être mesurée après un exercice physique intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK qui pourrait fausser l'interprétation du résultat. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LSN), un test de confirmation doit être effectué dans les 5 à 7 jours. Si le test répété confirme un taux de CK de départ > 5 x LSN, le traitement ne doit pas être commencé.

Avant le traitement

Zyrosa, comme d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

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

Chez ces patients, le risque du traitement doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement

Il convient de demander aux patients de signaler immédiatement toute douleur, faiblesse ou crampe musculaire inexpliquée, en particulier si elle est associée à un malaise ou à de la fièvre. Les taux de CK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux de CK sont nettement élevés (> 5 x LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne (même si les taux de CK sont ≤ 5 x LSN). Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK reviennent à la normale, il faut envisager de réintroduire Zyrosa ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase à la dose la plus faible avec une surveillance étroite. Une surveillance systématique des taux de CK chez les patients asymptomatiques n'est pas justifiée. De très rares cas

de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (IMNM) ont été rapportés pendant ou après un traitement par statines, y compris la rosuvastatine. L'IMNM est cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire proximale et une augmentation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statine.

Dans quelques cas, les statines ont été rapportées comme pouvant induire de novo ou aggraver une myasthénie grave ou oculaire préexistante (voir rubrique 4.8). Zyrosa doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lors de la (ré)administration de la même statine ou d'une autre statine.

Dans les essais cliniques, aucune preuve d'effets accrus sur les muscles squelettiques n'a été observée chez le petit nombre de patients traités par Zyrosa. et un traitement concomitant. Cependant, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec des dérivés de l'acide fibrique, notamment le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Par conséquent, l'association de Zyrosa et le gemfibrozil n'est pas recommandé. Le bénéfice d'une modification supplémentaire des taux de lipides par l'utilisation combinée de Zyrosa L'association avec des fibrates ou de la niacine doit être soigneusement évaluée au regard des risques potentiels de ces associations. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'utilisation concomitante d'un fibrate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Zyrosa ne doit pas être administré en association avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains mortels) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire. Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'une administration prolongée d'acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, il peut être nécessaire d'administrer Zyrosa en association. et l'acide fusidique ne doit être envisagé qu'au cas par cas et sous étroite surveillance médicale.

Zyrosa ne doit pas être utilisé chez tout patient présentant une affection aiguë et grave suggérant une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (par exemple, septicémie, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques graves ou crises incontrôlées).

Réactions cutanées indésirables graves

Des effets indésirables cutanés sévères, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères et faire l'objet d'une surveillance étroite. Si des signes et symptômes suggérant cette réaction apparaissent, Zyrosa doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction grave telle que le SJS ou le DRESS avec l'utilisation de Zyrosa, le traitement par Zyrosa ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Effets sur le foie

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, Zyrosa doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou ont des antécédents de maladie du foie.

Il est recommandé de réaliser des tests de la fonction hépatique avant et 3 mois après le début du traitement. Zyrosa Le traitement 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. Le taux de signalement d'événements hépatiques graves (consistant principalement en une augmentation des transaminases hépatiques) après commercialisation est plus élevé à la dose de 40 mg.

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie secondaire causée par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant de commencer le traitement par Zyrosa.

Particularités ethniques

Les études pharmacocinétiques montrent une augmentation de l'exposition chez les sujets asiatiques par rapport aux Caucasiens (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Inhibiteurs de protéase

Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez des sujets recevant de la rosuvastatine en association avec divers inhibiteurs de la protéase en association avec le ritonavir. Il convient de prendre en compte à la fois le bénéfice de la réduction des lipides par l'utilisation de Zyrosa chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de la protéase et risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine lors de l'initiation et de l'augmentation des doses de Zyrosa chez les patients traités par des inhibiteurs de la protéase. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de la protéase n'est pas recommandée, sauf si la dose de Zyrosa est inférieure à 10 mg/kg. est ajusté. (Voir sections 4.2 et 4.5).

Intolérance au lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Maladie pulmonaire interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.8). Les signes cliniques peuvent inclure une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète sucré

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe augmentent la glycémie et, chez certains patients présentant un risque élevé de diabète ultérieur, peuvent produire un niveau d'hyperglycémie nécessitant une prise en charge formelle du diabète. Ce risque est toutefois compensé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne doit donc pas être 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, augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être surveillés à la fois cliniquement et biochimiquement conformément aux directives nationales.

Dans l'étude JUPITER, la fréquence globale rapportée du diabète sucré était de 2,8 % dans le groupe rosuvastatine et de 2,3 % dans le groupe placebo, principalement chez les patients ayant une glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l.

Population pédiatrique

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

Dans un essai clinique mené auprès d'enfants et d'adolescents recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, des élévations de CK > 10 x LSN et des symptômes musculaires après un exercice ou une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment que les observations dans les essais cliniques menés chez les adultes (voir rubrique 4.8).

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

Effet des médicaments co-administrés sur la rosuvastatine

Inhibiteurs des protéines de transport :La rosuvastatine est un substrat de certaines protéines de transport, notamment le transporteur hépatique de captation OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Zyrosa avec des médicaments inhibiteurs de ces protéines de transport 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 d'un traitement concomitant par Zyrosa et la ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois supérieures à celles observées chez les volontaires sains (voir Tableau 1). Zyrosa est contre-indiqué chez les patients recevant de façon concomitante de la ciclosporine (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

Inhibiteurs de protéase : Bien que le mécanisme exact de l'interaction soit inconnu, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéase peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1). Par exemple, dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'une association de deux inhibiteurs de protéase (300 mg d'atazanavir/100 mg de ritonavir) chez des volontaires sains a été associée à une augmentation d'environ trois fois et sept fois de l'ASC et de la Cmax de la rosuvastatine respectivement. L'utilisation concomitante de Zyrosa et de certaines associations d'inhibiteurs de protéase peut être envisagée après un examen attentif des ajustements de dose de Zyrosa en fonction de l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

Gemfibrozil et autres produits hypolipémiants : L'utilisation concomitante de Zyrosa et de gemfibrozil a entraîné une augmentation de 2 fois de la Cmax et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

D'après les données issues d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique pertinente avec le fénofibrate n'est attendue, mais une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate, les autres fibrates et les doses hypolipémiants (> ou égales à 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent induire une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'utilisation concomitante d'un fibrate (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent également débiter le traitement par la dose de 5 mg.

Ézétimibe : L'utilisation concomitante de 10 mg de Zyrosa et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de 1,2 fois de l'ASC de la rosuvastatine chez les sujets hypercholestérolémiques (Tableau 1). Une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre Zyrosa et l'ézétimibe ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

Antiacide: L'administration simultanée de Zyrosa et d'une suspension antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a entraîné une diminution de la concentration plasmatique de rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet a été atténué lorsque l'antiacide a été administré 2 heures après Zyrosa. La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Érythromycine : L'utilisation concomitante de Zyrosa et d'érythromycine a entraîné une diminution de 20 % de l'ASC et de 30 % de la Cmax de la rosuvastatine. Cette interaction peut être due à l'augmentation de la motilité intestinale provoquée par l'érythromycine.

Ticagrélor : Le ticagrélor pourrait 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'utilisation concomitante de ticagrélor et de rosuvastatine a entraîné une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse.

Enzymes du cytochrome P450 : Les résultats d'études in vitro et in vivo montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat médiocre 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).

Interactions nécessitant des ajustements de dose de rosuvastatine (voir également le tableau 1) : Lorsqu'il est nécessaire d'administrer Zyrosa en association avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, les doses de Zyrosa doivent être ajustées. Commencer par une dose de 5 mg une fois par jour de Zyrosa si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois ou plus. La dose quotidienne maximale de Zyrosa doit être ajustée de manière à ce que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne dépasse pas celle d'une dose quotidienne de 40 mg de Zyrosa prise sans interaction médicamenteuse, par exemple une dose de 20 mg de Zyrosa avec du gemfibrozil (augmentation de 1,9 fois) et une dose de 10 mg de Zyrosa avec l'association ritonavir/atazanavir (augmentation de 3,1 fois).

Si l'on observe que le médicament augmente l'ASC de la rosuvastatine de moins de 2 fois, la dose initiale ne doit pas être diminuée, mais des précautions doivent être prises en cas d'augmentation de la dose de Zyrosa au-dessus de 20 mg.

<p>Tableau 1 Effet des médicaments co-administrés sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; par ordre décroissant d'importance) à partir d'essais cliniques publiés</p>

Augmentation de 2 fois ou plus de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Interaction entre les schémas posologiques des médicaments	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC* de la rosuvastatine
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprèvir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours	10 mg en dose unique	7,4 fois ↑
Ciclosporine 75 mg BID à 200 mg BID, 6 mois	10 mg OD, 10 jours	7,1 fois ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 jours	5 mg, dose unique	5,2 fois ↑
Régorafénib 160 mg, 1 fois/jour, 14 jours	5 mg, dose unique	3,8 fois ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	3,1 fois ↑
Velpatasvir 100 mg une fois par jour	10 mg, dose unique	2,7 fois ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprèvir 150 mg/ Ritonavir 100 mg une fois par jour/ dasabuvir 400 mg deux fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	2,6 fois ↑
Tériflunomide	Pas disponible	2,5 fois ↑

Grazoprévir 200 mg/elbasvir 50 mg une fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	2,3 fois ↑
Glécaprévir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 fois/jour, 7 jours	5 mg OD, 7 jours	2,2 fois ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 jours	20 mg OD, 7 jours	2,1 fois ↑
Capmatinib 400 mg deux fois par jour	10 mg, dose unique	2,1 fois ↑
Clopidogrel 300 mg en charge, suivi de 75 mg à 24 heures	20 mg, dose unique	2 fois ↑
Fostamatinib 100 mg deux fois par jour	20 mg, dose unique	2,0 fois ↑
Fébuxostat 120 mg OD	10 mg, dose unique	1,9 fois ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 jours	80 mg, dose unique	1,9 fois ↑
Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Interaction entre les schémas posologiques des médicaments	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC* de la rosuvastatine
Eltrombopag 75 mg OD, 5 jours	10 mg, dose unique	1,6 fois ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour, 7 jours	10 mg OD, 7 jours	1,5 fois ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg deux fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	1,4 fois ↑
Dronédarone 400 mg deux fois par jour	Pas disponible	1,4 fois ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 jours	10 mg, dose unique	**1,4 fois ↑
Ezétimibe 10 mg OD, 14 jours	10 mg, 1 fois par jour, 14 jours	**1,2 fois ↑
Diminution de l'ASC de la rosuvastatine		
Interaction entre les schémas posologiques des médicaments	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC* de la rosuvastatine
Érythromycine 500 mg QID, 7 jours	80 mg, dose unique	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 jours	20 mg, dose unique	47% ↓
<p>*Les données présentées sous forme de variation x représentent un simple rapport entre la co-administration et la rosuvastatine seule. Les données présentées sous forme de variation en % représentent la différence en % par rapport à la rosuvastatine seule.</p> <p>L'augmentation est indiquée par « ↑ », la diminution par « ↓ ».</p> <p>**Plusieurs études d'interaction ont été réalisées à différents niveaux Zyrosadosages, le tableau montre le rapport le plus significatif</p>		

Les produits médicaux/associations suivants n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur le rapport ASC de la rosuvastatine lors de la coadministration :

Aleglitazar 0,3 mg, dosage 7 jours ; fénofibrate 67 mg, dosage 7 jours TID ; fluconazole 200 mg, dosage 11 jours OD ; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, dosage 8 jours BID ; kétoconazole 200 mg, dosage 7 jours BID ; rifampicine 450 mg, dosage 7 jours OD ; silymarine 140 mg, dosage 5 jours TID.

Effet de la rosuvastatine sur les médicaments co-administrés

Antagonistes de la vitamine K: Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la dose de Zyrosa chez les patients traités de façon concomitante par des antagonistes de la vitamine K (par exemple la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation du rapport international normalisé (INR). L'arrêt ou la diminution de la dose de Zyrosa peut entraîner une diminution de l'INR. Dans de telles situations, une surveillance appropriée de l'INR est souhaitable.

Contraceptif oral/traitement hormonal substitutif (THS) : L'utilisation concomitante de Zyrosa et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel de respectivement 26 % et 34 %. Ces concentrations plasmatiques accrues doivent être prises en compte lors du choix des doses de contraceptifs oraux. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les sujets prenant Zyrosa et un THS de manière concomitante ; par conséquent, un effet similaire ne peut être exclu. Cependant, l'association a été largement utilisée chez les femmes dans le cadre d'essais cliniques et a été bien tolérée.

Autres médicaments :

Digoxine : Sur la base des données provenant d'études d'interaction spécifiques, aucune interaction cliniquement pertinente avec la digoxine n'est attendue.

Acide fusidique : aucune étude d'interaction entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'a été réalisée. Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) n'est pas encore connu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains mortels) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si un traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par Zyrosa doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Voir également la rubrique 4.4.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives appropriées.

Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol étant essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel lié à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase est supérieur aux avantages du traitement pendant la grossesse. Les études sur les animaux fournissent des preuves limitées de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si une patiente tombe enceinte pendant l'utilisation de ce produit, le traitement doit être immédiatement interrompu.

La rosuvastatine est excrétée dans le lait maternel des rates. Il n'existe pas de données concernant l'excrétion dans le lait maternel chez l'humain (voir rubrique 4.3).

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

Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'effet de Zyrosa sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que Zyrosa affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements peuvent survenir pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec Zyrosa r sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par Zyrosa ont dû abandonner le traitement en raison d'effets indésirables.

Liste tabulaire des effets indésirables

Sur la base des données issues des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation, le tableau suivant présente le profil des effets indésirables de la rosuvastatine. Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont classés selon leur fréquence et leur classe de systèmes d'organes (SOC).

Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. Effets indésirables basés sur les données des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation

Classe de système d'organes	Commun	Rare	Rare	Très rare	Inconnu
<i>Affections du sang et du système lymphatique</i>			Thrombocytopénie		
<i>Troubles du système immunitaire</i>			Réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke		
<i>Troubles endocriniens</i>	Diabète sucré ¹				
<i>Troubles psychiatriques</i>					Dépression
<i>Troubles du système nerveux</i>	Maux de tête Vertiges			Polyneuropathie Perte de mémoire	Neuropathie périphérique Troubles du sommeil (y compris insomnie et cauchemars) Myasthénie grave
<i>Troubles oculaires</i>					Myasthénie oculaire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>					Toux Dyspnée
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Constipation Nausée Douleur abdominale		Pancréatite		Diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>			Augmentation des transaminases hépatiques	Jaunisse Hépatite	

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Prurit Éruption cutanée Urticaire			Syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRFS)
<i>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	Myalgie		myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse Syndrome de type lupique Rupture musculaire	Arthralgie	Affections tendineuses, parfois compliquées de rupture Immunitaire-médiatisé myopathie nécrosante
<i>Affections rénales et urinaires</i>				Hématurie	
<i>Troubles de l'appareil reproducteur et du sein</i>				Gynécomastie	
<i>Troubles généraux et conditions du site d'administration</i>	Asthénie				Œdème
<p>1 La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension).</p>					

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables du médicament tend à dépendre de la dose.

Effets rénaux : Une protéinurie, détectée par bandelette réactive et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par Zyrosa. Des variations de la protéinurie, de zéro ou de traces à ++ ou plus, ont été observées chez < 1 % des patients à un moment donné au cours du traitement par 10 et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure du changement de zéro ou de traces à + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément lors de la poursuite du traitement. L'examen des données issues des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation à ce jour n'a pas permis d'identifier une association causale entre la protéinurie et une maladie rénale aiguë ou progressive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par Zyrosa r et les données des essais cliniques montrent que son incidence est faible.

Effets sur les muscles squelettiques : Effets sur le muscle squelettique, par exemple myalgie, myopathie (y compris myosite) et, rarement,

Des cas de rhabdomyolyse avec et sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par Zyrosa avec toutes les doses et en particulier avec des doses > 20 mg.

Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez les patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CK sont élevés (> 5 x LSN), le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4).

Effets sur le foie : Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée.

observé chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec certaines statines :

Dysfonctionnement sexuel.

Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, notamment en cas de traitement au long cours (voir rubrique 4.4).

Les taux de déclaration de rhabdomyolyse, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (consistant principalement en une augmentation des transaminases hépatiques) sont plus élevés à la dose de 40 mg.

Population pédiatrique : Des élévations de la créatine kinase > 10 x LSN et des symptômes musculaires après un exercice physique ou une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (voir rubrique 4.4). À d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, le patient doit être traité de manière symptomatique et des mesures de soutien doivent être mises en place si nécessaire. La fonction hépatique et les taux de CK doivent être surveillés. L'hémodialyse n'est probablement pas efficace.

5 Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs 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, l'enzyme limitant la vitesse de conversion du 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol. Le site d'action principal de la rosuvastatine est le foie, l'organe cible de la réduction du cholestérol.

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

Effets pharmacodynamiques

Zyrosa réduit les taux élevés de cholestérol LDL, de cholestérol total et de triglycérides et augmente le cholestérol HDL. Il diminue également les taux d'ApoB, de non-HDL-C, de VLDL-C, de VLDL-TG et augmente l'ApoA-I (voir tableau 3). Zyrosa diminue également les ratios LDL-C/HDL-C, C total/HDL-C et non-HDL-C/HDL-C et les ratios ApoB/ApoA-I.

Tableau 3 Réponse à la dose chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (pourcentage de variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale)

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

L'effet thérapeutique est obtenu dans la semaine suivant le début du traitement et 90 % de la réponse maximale est obtenue en 2 semaines. La réponse maximale est généralement obtenue au bout de 4 semaines et se maintient ensuite.

Efficacité et sécurité cliniques

Zyrosa est efficace chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie, avec ou sans hypertriglycémie, quelles que soient les particularités ethniques, le sexe ou l'âge et dans des populations particulières telles que les diabétiques ou les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale.

D'après les données groupées de phase III, Zyrosa s'est avéré efficace dans le traitement de la majorité des patients atteints d'hypercholestérolémie de type IIa et IIb (LDL-C de base moyen d'environ 4,8 mmol/L) conformément aux objectifs des lignes directrices reconnues de la Société européenne d'athérosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités avec 10 mg ont atteint les objectifs de l'EAS pour les niveaux de LDL-C (< 3 mmol/L).

Dans une étude à grande échelle, 435 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu du Zyrosa à des doses de 20 à 80 mg selon un schéma de titration forcée. Toutes les doses ont montré un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques et le traitement pour atteindre les objectifs visés. Après titration à une dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le taux de LDL-C a été réduit de 53 %. Trente-trois pour cent (33 %) des patients ont atteint les recommandations de l'EAS pour les taux de LDL-C (< 3 mmol/L).

Dans un essai ouvert de titration forcée, 42 patients (dont 8 patients pédiatriques) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été évalués quant à leur réponse à Zyrosa 20 – 40 mg. Dans la population globale, la réduction moyenne du LDL-C était de 22 %.

Dans les études cliniques menées sur un nombre limité de patients, il a été démontré que Zyrosa avait une efficacité additive dans la réduction des triglycérides lorsqu'il était utilisé en association avec le fénofibrate et dans l'augmentation des taux de HDL-C lorsqu'il était utilisé en association avec la niacine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo (METEOR), 984 patients âgés de 45

à 70 ans et présentant un faible risque de maladie coronarienne (défini comme un risque de Framingham < 10 % sur 10 ans), avec un taux moyen de LDL-C de 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), mais présentant une athérosclérose subclinique (détectée par l'épaisseur intima-média carotidienne) ont été randomisés pour recevoir 40 mg de rosuvastatine une fois par jour ou un placebo pendant 2 ans. La rosuvastatine a ralenti de manière significative la vitesse de progression de l'IMCI maximale pour les 12 sites de l'artère carotide par rapport au placebo de -0,0145 mm/an [intervalle de confiance à 95 % - 0,0196, -0,0093 ; p < 0,0001]. Français La variation par rapport à la valeur initiale était de -0,0014 mm/an (-0,12 %/an (non significatif)) pour la rosuvastatine comparée à une progression de +0,0131 mm/an (1,12 %/an (p<0,0001)) pour le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution de l'IMC et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires n'a été démontrée à ce jour. La population étudiée dans METEOR présente un faible risque de maladie coronarienne et ne représente pas la population cible de Zyrosa 40 mg. La dose de 40 mg ne doit être prescrite qu'aux patients présentant une hypercholestérolémie sévère à risque cardiovasculaire élevé (voir rubrique 4.2).

Dans l'étude JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), l'effet de la rosuvastatine sur la survenue d'événements cardiovasculaires athéroscléreux majeurs a été évalué chez 17 802 hommes (≥ 50 ans) et femmes (≥ 60 ans).

Les participants à l'étude ont été assignés aléatoirement au placebo (n = 8901) ou à la rosuvastatine 20 mg une fois par jour (n = 8901) et ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans.

La concentration de cholestérol LDL a été réduite de 45 % (p<0,001) dans le groupe rosuvastatine par rapport au groupe placebo.

Français Dans une analyse post-hoc d'un sous-groupe de sujets à haut risque avec un score de risque de Framingham initial > 20 % (1 558 sujets), il y a eu une réduction significative du critère d'évaluation combiné de décès cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde (p = 0,028) sous traitement par rosuvastatine par rapport au placebo. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1 000 années-patients était de 8,8. La mortalité totale est restée inchangée dans ce groupe à haut risque (p = 0,193). Dans une analyse post-hoc d'un sous-groupe de sujets à haut risque (9 302 sujets au total) avec un risque SCORE initial ≥ 5 % (extrapolé pour inclure les sujets de plus de 65 ans), il y a eu une réduction significative du critère d'évaluation combiné de décès cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde (p = 0,0003) sous traitement par rosuvastatine par rapport au placebo. La réduction du risque absolu du taux d'événements était de 5,1 pour 1 000 années-patients. La mortalité totale est restée inchangée dans ce groupe à haut risque (p = 0,076).

Dans l'essai JUPITER, 6,6 % des sujets sous rosuvastatine et 6,2 % des sujets sous placebo ont arrêté d'utiliser le médicament à l'étude en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient : myalgie (0,3 % rosuvastatine, 0,2 % placebo), douleur abdominale (0,03 % rosuvastatine, 0,02 % placebo) et éruption cutanée (0,02 % rosuvastatine, 0,03 % placebo). Les événements indésirables les plus fréquents à un taux supérieur ou égal au placebo étaient l'infection des voies urinaires (8,7 % rosuvastatine, 8,6 % placebo), la rhinopharyngite (7,6 % rosuvastatine, 7,2 % placebo), la lombalgie (7,6 % rosuvastatine, 6,9 % placebo) et la myalgie (7,6 % rosuvastatine, 6,6 % placebo).

Population pédiatrique

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines (n = 176, 97 hommes et 79 femmes) suivie d'une phase ouverte de titration de la dose de rosuvastatine de 40 semaines (n = 173, 96 hommes et 77 femmes), les patients âgés de 10 à 17 ans (stade II-V de Tanner, femmes au moins 1 an après la ménarche) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu 5, 10 ou 20 mg de rosuvastatine ou un placebo par jour pendant 12 semaines, puis tous ont reçu quotidiennement de la rosuvastatine pendant 40 semaines. À l'entrée dans l'étude, environ 30 % des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et environ 17 %, 18 %, 40 % et 25 % étaient respectivement au stade II, III, IV et V de Tanner.

Le LDL-C a été réduit de 38,3 %, 44,6 % et 50,0 % par la rosuvastatine 5, 10 et 20 mg, respectivement, contre 0,7 % pour le placebo.

À la fin de l'étude ouverte de 40 semaines, avec titration jusqu'à l'objectif, dose maximale de 20 mg une fois par jour, 70 des 173 patients (40,5 %) avaient 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). Cet essai (n=176) n'était pas adapté à la comparaison d'effets indésirables rares.

La rosuvastatine a également été étudiée dans une étude ouverte de titration jusqu'à l'objectif de 2 ans menée auprès de 198 enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 6 à 17 ans (88 garçons et 110 filles, stade de Tanner < II-V). La dose initiale 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 augmenter leur dose jusqu'à une dose maximale de 10 mg une fois par jour et les patients âgés de 10 à 17 ans (n = 134) jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour.

Français Après 24 mois de traitement par rosuvastatine, la réduction moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale du LDL-C était de -43 % (valeur initiale : 236 mg/dL, mois 24 : 133 mg/dL). Pour chaque groupe d'âge, les réductions moyennes en pourcentage par rapport aux valeurs initiales du LDL-C étaient de -43 % (valeur initiale : 234 mg/dL, mois 24 : 124 mg/dL), -45 % (valeur initiale : 234 mg/dL, mois 24 : 124 mg/dL) et -35 % (valeur initiale : 241 mg/dL, mois 24

: 153 mg/dL) dans les groupes d'âge de 6 à < 10 ans, de 10 à < 14 ans et de 14 à < 18 ans, respectivement.

La rosuvastatine 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîné des changements moyens statistiquement significatifs par rapport à la valeur initiale pour les variables lipidiques et lipoprotéiques secondaires suivantes : HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ces changements ont tous été orientés vers une amélioration des réponses lipidiques et se sont maintenus sur 2 ans.

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

La rosuvastatine a été étudiée dans une étude croisée multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à la dose de 20 mg une fois par jour versus placebo chez 14 enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. L'étude comprenait une phase active d'introduction alimentaire de 4 semaines au cours de laquelle les patients étaient traités par 10 mg de rosuvastatine, une phase croisée composée d'une période de traitement de 6 semaines par 20 mg de rosuvastatine précédée ou suivie d'une période de traitement par placebo de 6 semaines, et une phase d'entretien de 12 semaines au cours de laquelle tous les patients étaient traités par 20 mg de rosuvastatine. Les patients qui entraient dans l'étude sous traitement par ézétimibe ou par aphérèse ont poursuivi le traitement pendant toute la durée de l'étude.

Français 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 rosuvastatine 20 mg par rapport au placebo. Des réductions statistiquement significatives du cholestérol total (20,1 %, $p = 0,003$), du non-HDL-C (22,9 %, $p = 0,003$) et de l'ApoB (17,1 %, $p = 0,024$) ont été observées. Des réductions ont également été observées dans les TG, le LDL-C/HDL-C, le Total-C/HDL-C, le non-HDL-C/HDL-C et l'ApoB/ApoA-1 après 6 semaines de traitement par rosuvastatine 20 mg par rapport au placebo. La réduction du taux de LDL-C après 6 semaines de traitement par 20 mg de rosuvastatine après 6 semaines de traitement par placebo s'est maintenue pendant 12 semaines de traitement continu. Un patient a présenté une réduction supplémentaire du taux de LDL-C (8,0 %), du taux de cholestérol total (6,7 %) et du taux de cholestérol non HDL (7,4 %) après 6 semaines de traitement par 40 mg après augmentation de la dose.

Au cours d'un traitement ouvert prolongé chez 9 de ces patients avec 20 mg de rosuvastatine pendant une durée allant jusqu'à 90 semaines, la réduction du LDL-C a été maintenue dans la plage de -12,1 % à -21,3 %.

Chez les 7 enfants et adolescents évaluable (âgés de 8 à 17 ans) de l'étude ouverte de titration forcée atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (voir ci-dessus), le pourcentage de réduction du LDL-C (21,0 %), du cholestérol total (19,2 %) et du non-HDL-C (21,0 %) par rapport à la valeur initiale après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg était cohérent avec celui observé dans l'étude susmentionnée chez les enfants et les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Distribution: La rosuvastatine est largement absorbée par le foie, qui est le principal site de synthèse du cholestérol et du LDL-

Clairance de la C. Le volume de distribution de la rosuvastatine est d'environ 134 L. Environ 90 % de la rosuvastatine est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

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

Excrétion: Environ 90 % de la dose de rosuvastatine est excrétée sous forme inchangée dans les fèces (constituée de la substance active absorbée et non absorbée) et le reste est excrété dans les urines. Environ 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures. La demi-vie d'élimination n'augmente pas à des doses plus élevées. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est d'environ 50 litres/heure (coefficient de variation de 21,7 %). Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'absorption hépatique

de la rosuvastatine implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur est important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité : L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose. Aucun changement n'est observé dans les paramètres pharmacocinétiques après administration de doses quotidiennes multiples.

Populations particulières :

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

Particularités ethniques : Les études pharmacocinétiques montrent une augmentation d'environ 2 fois de l'ASC médiane et de la Cmax chez les sujets asiatiques (Japonais, Chinois, Philippins, Vietnamiens et Coréens) par rapport aux Caucasiens ; les Indiens d'origine asiatique montrent une augmentation d'environ 1,3 fois de l'ASC médiane et de la Cmax. Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique entre les groupes caucasiens et noirs.

Insuffisance rénale : Dans une étude réalisée chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, une maladie rénale légère à modérée n'a eu aucune influence sur la concentration plasmatique de rosuvastatine ou du métabolite N-desméthylé. Les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ont présenté une augmentation de 3 fois de la concentration plasmatique et de 9 fois de la concentration du métabolite N-desméthylé par rapport aux volontaires sains. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de rosuvastatine chez les sujets sous hémodialyse étaient environ 50 % supérieures à celles des volontaires sains.

Insuffisance hépatique : Dans une étude réalisée sur des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, aucune augmentation de l'exposition à la rosuvastatine n'a été observée chez les sujets présentant un score de Child-Pugh de 7 ou moins. Cependant, deux sujets présentant un score de Child-Pugh de 8 et 9 ont montré une augmentation de l'exposition systémique d'au moins 2 fois par rapport aux sujets présentant un score de Child-Pugh inférieur. Aucune expérience n'a été réalisée chez les sujets présentant un score de Child-Pugh supérieur à 9.

Polymorphismes génétiques : La disposition des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris la rosuvastatine, implique les protéines de transport OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant des polymorphismes génétiques SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il existe un risque d'exposition accrue à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels de SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition à la rosuvastatine (ASC) plus élevée par rapport 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 Zyrosa est recommandée.

Population pédiatrique : Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (administrée 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 démontré que l'exposition chez les patients pédiatriques semble comparable ou inférieure à celle des patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en termes de dose et de temps sur une période de 2 ans.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. Des tests spécifiques pour les effets sur hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique sont les suivants : Dans les études de toxicité à doses répétées, des modifications histopathologiques du foie 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 sur la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. De plus, une toxicité testiculaire a été observée chez le singe et le chien à des doses plus élevées. Une toxicité reproductive a été évidente chez le rat, avec une réduction de la taille et du poids de la portée et une réduction de la survie des petits observée à des doses toxiques pour la mère, où les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures au niveau d'exposition thérapeutique.

6 Caractéristiques pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

- La substance active de Zyrosa est la rosuvastatine. Les comprimés pelliculés de Zyrosa contiennent du calcium de rosuvastatine équivalent à 10 mg, 20 mg de rosuvastatine. Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate de calcium tribasique, crospovidone, stéarate de magnésium, Opadry pink 02F84852 et eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Non applicable

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

- Conserver à une température inférieure à 30°C.
- Protéger de la lumière et de l'humidité.
- Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte/les plaquettes thermoformées après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6.5 Nature et contenu du contenant

Les comprimés de Zyrosa sont fournis dans des plaquettes thermoformées Alu/Alu de 2 x 14 comprimés.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination et autres manipulations

Comme pour tous les médicaments, tout médicament non utilisé doit être éliminé en conséquence et dans le respect des réglementations environnementales locales.

7 FABRICANT ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Oman Pharmaceutical Products Co., LLC
Zone industrielle de Raysut, Salalah
124 : BOÎTE POSTALE : 2240, PC.211,
Sultanat d'Oman

8 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION ET NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Nom du produit	Numéro d'enregistrement	Date d'inscription
Zyrosa 10 mg	D07220A	05-10-17
Zyrosa 20 mg	D07221A	05-10-17
Zyrosa 40 mg	D07222A	05-10-17

9 DATE DE RÉVISION DU TEXTE :

Octobre 2024

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC)**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Zyrosa 10mg film-coated tablet
Zyrosa 20mg film-coated tablet

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Rosuvastatin calcium. Each film-coated tablet of Zyrosa 10 mg and 20 mg film-coated tablets contain Rosuvastatin calcium equivalent to 10 mg, 20 mg of rosuvastatin.

Excipient with known effect: lactose monohydrate

For the full list of excipients, see 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Zyrosa 10 mg tablets are pink round shaped film coated tablet, debossed with “R 10” on one side and plain on other side and Zyrosa 20 mg tablets are pink round shaped film coated tablet, debossed with “R 20” on one side and plain on other side.

4. Clinical particulars**4.1 Therapeutic indications****Treatment of hypercholesterolaemia**

Adults, adolescents and children aged 6 years or older with primary hypercholesterolaemia (type IIa including heterozygous familial hypercholesterolaemia) or mixed dyslipidaemia (type IIb) as an adjunct to diet when response to diet and other non-pharmacological treatments (e.g. exercise, weight reduction) is inadequate.

Adults, adolescents and children aged 6 years or older with homozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to diet and other lipid lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are not appropriate.

Prevention of Cardiovascular Events

Prevention of major cardiovascular events in patients who are estimated to have a high risk for a first cardiovascular event (see section 5.1), as an adjunct to correction of other risk factors.

4.2 Posology and method of administration

Before treatment initiation the patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet that should continue during treatment. The dose should be individualised according to the goal of therapy and patient response, using current consensus guidelines.

Zyrosa may be given at any time of day, with or without food.

Treatment of hypercholesterolaemia

The recommended start dose is 5 or 10 mg orally once daily in both statin naïve or patients switched from another HMG CoA reductase inhibitor. The choice of start dose should take into account the individual patient's cholesterol level and future cardiovascular risk as well as the potential risk for adverse reactions (see below). A dose adjustment to the next dose level can be made after 4 weeks, if necessary (see section 5.1). In light of the increased reporting rate of adverse reactions with the 40 mg dose compared to lower doses (see section 4.8), a final titration to the maximum dose of 40 mg should only be considered in patients with severe hypercholesterolaemia at high cardiovascular risk (in particular those with familial hypercholesterolaemia), who do not achieve their treatment goal on 20 mg, and in whom routine follow-up will be performed (see section 4.4). Specialist supervision is recommended when the 40 mg dose is initiated.

Prevention of cardiovascular events

In the cardiovascular events risk reduction study, the dose used was 20 mg daily (see section 5.1).

Paediatric population

Paediatric use should only be carried out by specialists.

Children and adolescents 6 to 17 years of age (Tanner Stage <II-V)

Heterozygous familial hypercholesterolaemia

In children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia the usual start dose is 5 mg daily.

- In children 6 to 9 years of age with heterozygous familial hypercholesterolaemia, the usual dose range is 5-10 mg orally once daily. Safety and efficacy of doses greater than 10 mg have not been studied in this population.
- In children 10 to 17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolaemia, the usual dose range is 5-20 mg orally once daily. Safety and efficacy of doses greater than 20 mg have not been studied in this population.

Titration should be conducted according to the individual response and tolerability in paediatric patients, as recommended by the paediatric treatment recommendations (see section 4.4). Children and adolescents should be placed on standard cholesterol-lowering diet before rosuvastatin treatment initiation; this diet should be continued during rosuvastatin treatment.

Homozygous familial hypercholesterolaemia

In children 6 to 17 years of age with homozygous familial hypercholesterolaemia, the recommended maximum dose is 20 mg once daily.

A starting dose of 5 to 10 mg once daily depending on age, weight and prior statin use is advised. Titration to the maximum dose of 20 mg once daily should be conducted according to the individual response and tolerability in paediatric patients, as recommended by the paediatric treatment recommendations (see section 4.4). Children and adolescents should be placed on standard cholesterol-lowering diet before rosuvastatin treatment initiation; this diet should be continued during rosuvastatin treatment.

There is limited experience with doses other than 20 mg in this population.

The 40 mg tablet is not suitable for use in paediatric patients.

Children younger than 6 years

The safety and efficacy of use in children younger than 6 years has not been studied. Therefore, Zyrosa is not recommended for use in children younger than 6 years.

Use in the elderly

A start dose of 5 mg is recommended in patients >70 years (see section 4.4). No other dose adjustment is necessary in relation to age.

Dosage in patients with renal insufficiency

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment. The recommended start dose is 5 mg in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance <60 ml/min). The 40 mg dose is contraindicated in patients with moderate renal impairment. The use of Zyrosa in patients with severe renal impairment is contraindicated for all doses (see sections 4.3 and 5.2).

Dosage in patients with hepatic impairment

There was no increase in systemic exposure to rosuvastatin in subjects with Child-Pugh scores of 7 or below. However, increased systemic exposure has been observed in subjects with Child-Pugh scores of 8 and 9 (see section 5.2). In these patients an assessment of renal function should be considered (see section 4.4). There is no experience in subjects with Child-Pugh scores above 9. Zyrosa is contraindicated in patients with active liver disease (see section 4.3).

Ethnic particulars

Increased systemic exposure has been seen in Asian subjects (see sections 4.3, 4.4 and 5.2). The recommended start dose is 5 mg for patients of Asian ancestry. The 40 mg dose is contraindicated in these patients.

Genetic polymorphisms

Genotypes of SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC and ABCG2 (BCRP) c.421AA have been shown to be associated with

an increase in rosuvastatin exposure. For patients known to have the c.521CC or c.421AA genotype, half of the usually recommended dose and a maximum once daily dose of 20 mg of Crestor is recommended (see sections 4.4, 4.5 and 5.2).

Dosage in patients with pre-disposing factors to myopathy

The recommended start dose is 5 mg in patients with predisposing factors to myopathy (see section 4.4).

The 40 mg dose is contraindicated in some of these patients (see section 4.3).

Concomitant therapy

Rosuvastatin is a substrate of various transporter proteins (e.g. OATP1B1 and BCRP). The risk of myopathy (including rhabdomyolysis) is increased when Zyrosa is administered concomitantly with certain medicinal products that may increase the plasma concentration of rosuvastatin due to interactions with these transporter proteins (e.g. ciclosporin and certain protease inhibitors including combinations of ritonavir with atazanavir, lopinavir and/or tipranavir; see sections 4.4 and 4.5). Whenever possible, alternative medications should be considered, and, if necessary, consider temporarily discontinuing Zyrosa therapy. In situations where co-administration of these medicinal products with Zyrosa is unavoidable, the benefit and the risk of concurrent treatment and Zyrosa dosing adjustments should be carefully considered (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Zyrosa is contraindicated:

- in patients with hypersensitivity to rosuvastatin or to any of the excipients.
- in patients with active liver disease including unexplained, persistent elevations of serum transaminases and any serum transaminase elevation exceeding 3 times the upper limit of normal (ULN).
- in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min).
- in patients with myopathy.
- in patients receiving concomitant combination of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (see section 4.5)
- in patients receiving concomitant ciclosporin.
- during pregnancy and lactation and in women of childbearing potential not using appropriate contraceptive measures.

The 40 mg dose is contraindicated in patients with pre-disposing factors for myopathy/rhabdomyolysis. Such factors include:

- moderate renal impairment (creatinine clearance < 60 ml/min)
- hypothyroidism
- personal or family history of hereditary muscular disorders
- previous history of muscular toxicity with another HMG-CoA reductase inhibitor or fibrate
- alcohol abuse
- situations where an increase in plasma levels may occur
- Asian patients
- concomitant use of fibrates.

(See sections 4.4, 4.5 and 5.2)

4.4 Special warnings and precautions for use

Renal Effects

Proteinuria, detected by dipstick testing and mostly tubular in origin, has been observed in patients treated with higher doses of Zyrosa, in particular 40 mg, where it was transient or intermittent in most cases. Proteinuria has not been shown to be predictive of acute or progressive renal disease (see section 4.8). The reporting rate for serious renal events in post-marketing use is higher at the 40 mg dose. An assessment of renal function should be considered during routine follow-up of patients treated with a dose of 40 mg.

Skeletal Muscle Effects

Effects on skeletal muscle e.g. myalgia, myopathy and, rarely, rhabdomyolysis have been reported in Zyrosa - treated patients with all doses and in particular with doses > 20 mg. Very rare cases of rhabdomyolysis have been reported with the use of ezetimibe in combination with HMG-CoA reductase inhibitors. A pharmacodynamic interaction cannot be excluded (see section 4.5) and caution should be exercised with their combined use. As with

other HMG-CoA reductase inhibitors, the reporting rate for rhabdomyolysis associated with Zyrosa in post-marketing use is higher at the 40 mg dose.

Creatine Kinase Measurement

Creatine Kinase (CK) should not be measured following strenuous exercise or in the presence of a plausible alternative cause of CK increase which may confound interpretation of the result. If CK levels are significantly elevated at baseline ($>5\times\text{ULN}$) a confirmatory test should be carried out within 5 – 7 days. If the repeat test confirms a baseline CK $>5\times\text{ULN}$, treatment should not be started.

Before Treatment

Zyrosa, as with other HMG-CoA reductase inhibitors, should be prescribed with caution in patients with pre-disposing factors for myopathy/rhabdomyolysis. Such factors include:

- renal impairment
- hypothyroidism
- personal or family history of hereditary muscular disorders
- previous history of muscular toxicity with another HMG-CoA reductase inhibitor or fibrate
- alcohol abuse
- age >70 years
- situations where an increase in plasma levels may occur (see sections 4.2, 4.5 and 5.2)
- concomitant use of fibrates.

In such patients the risk of treatment should be considered in relation to possible benefit and clinical monitoring is recommended. If CK levels are significantly elevated at baseline ($>5\times\text{ULN}$) treatment should not be started.

Whilst on Treatment

Patients should be asked to report inexplicable muscle pain, weakness or cramps immediately, particularly if associated with malaise or fever. CK levels should be measured in these patients. Therapy should be discontinued if CK levels are markedly elevated ($>5\times\text{ULN}$) or if muscular symptoms are severe and cause daily discomfort (even if CK levels are $\leq 5\times\text{ULN}$). If symptoms resolve and CK levels return to normal, then consideration should be given to re-introducing Zyrosa or an alternative HMG-CoA reductase inhibitor at the lowest dose with close monitoring. Routine monitoring of CK levels in asymptomatic patients is not warranted. There have been very rare reports of an immune-mediated necrotising myopathy (IMNM) during or after treatment with statins, including rosuvastatin. IMNM is clinically characterised by proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin treatment.

In few cases, statins have been reported to induce de novo or aggravate pre-existing myasthenia gravis or ocular myasthenia (see section 4.8). Zyrosa should be discontinued in case of aggravation of symptoms. Recurrences when the same or a different statin was (re-) administered have been reported.

In clinical trials, there was no evidence of increased skeletal muscle effects in the small number of patients dosed with Zyrosa and concomitant therapy. However, an increase in the incidence of myositis and myopathy has been seen in patients receiving other HMG-CoA reductase inhibitors together with fibric acid derivatives including gemfibrozil, ciclosporin, nicotinic acid, azole antifungals, protease inhibitors and macrolide antibiotics. Gemfibrozil increases the risk of myopathy when given concomitantly with some HMG-CoA reductase inhibitors. Therefore, the combination of Zyrosa and gemfibrozil is not recommended. The benefit of further alterations in lipid levels by the combined use of Zyrosa with fibrates or niacin should be carefully weighed against the potential risks of such combinations. The 40 mg dose is contraindicated with concomitant use of a fibrate (see sections 4.5 and 4.8).

Zyrosa must not be co-administered with systemic formulations of fusidic acid or within 7 days of stopping fusidic acid treatment. In patients where the use of systemic fusidic acid is considered essential, statin treatment should be discontinued throughout the duration of fusidic acid treatment. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving fusidic acid and statins in combination (see section 4.5). Patients should be advised to seek medical advice immediately if they experience any symptoms of muscle weakness, pain

or tenderness. Statin therapy may be re-introduced seven days after the last dose of fusidic acid. In exceptional circumstances, where prolonged systemic fusidic acid is needed, e.g. for the treatment of severe infections, the need for co-administration of Zyrosa and fusidic acid should only be considered on a case by case basis and under close medical supervision.

Zyrosa should not be used in any patient with an acute, serious condition suggestive of myopathy or predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis (e.g. sepsis, hypotension, major surgery, trauma, severe metabolic, endocrine and electrolyte disorders; or uncontrolled seizures).

Severe Cutaneous Adverse Reactions

Severe cutaneous adverse reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which could be life-threatening or fatal, have been reported with rosuvastatin (see section 4.8). At the time of prescription, patients should be advised of the signs and symptoms of severe skin reactions and be closely monitored. If signs and symptoms suggestive of this reaction appear, Zyrosa should be discontinued immediately and an alternative treatment should be considered.

If the patient has developed a serious reaction such as SJS or DRESS with the use of Zyrosa, treatment with Zyrosa must not be restarted in this patient at any time.

Liver Effects

As with other HMG-CoA reductase inhibitors, Zyrosa should be used with caution in patients who consume excessive quantities of alcohol and/or have a history of liver disease.

It is recommended that liver function tests be carried out prior to, and 3 months following, the initiation of treatment. Zyrosa should be discontinued or the dose reduced if the level of serum transaminases is greater than 3 times the upper limit of normal. The reporting rate for serious hepatic events (consisting mainly of increased hepatic transaminases) in post-marketing use is higher at the 40 mg dose.

In patients with secondary hypercholesterolaemia caused by hypothyroidism or nephrotic syndrome, the underlying disease should be treated prior to initiating therapy with Zyrosa.

Ethnic particulars

Pharmacokinetic studies show an increase in exposure in Asian subjects compared with Caucasians (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

Protease Inhibitors

Increased systemic exposure to rosuvastatin has been observed in subjects receiving rosuvastatin concomitantly with various protease inhibitors in combination with ritonavir. Consideration should be given both to the benefit of lipid lowering by use of Zyrosa in HIV patients receiving protease inhibitors and the potential for increased rosuvastatin plasma concentrations when initiating and up titrating Zyrosa doses in patients treated with protease inhibitors. The concomitant use with certain protease inhibitors is not recommended unless the dose of Zyrosa is adjusted. (See sections 4.2 and 4.5).

Lactose Intolerance

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Interstitial Lung Disease

Exceptional cases of interstitial lung disease have been reported with some statins, especially with long-term therapy (see section 4.8). Presenting features can include dyspnoea, non-productive cough and deterioration in general health (fatigue, weight loss and fever). If it is suspected a patient has developed interstitial lung disease, statin therapy should be discontinued.

Diabetes Mellitus

Some evidence suggests that statins as a class raise blood glucose and in some patients, at high risk of future diabetes, may produce a level of hyperglycaemia where formal diabetes care is appropriate. This risk, however, is outweighed by the reduction in vascular risk with statins and therefore should not be a reason for stopping statin treatment. Patients at risk (fasting glucose 5.6 to 6.9 mmol/l, BMI >30 kg/m², raised triglycerides, hypertension)

should be monitored both clinically and biochemically according to national guidelines.

In the JUPITER study, the reported overall frequency of diabetes mellitus was 2.8% in rosuvastatin and 2.3% in placebo, mostly in patients with fasting glucose 5.6 to 6.9 mmol/l.

Paediatric Population

The evaluation of linear growth (height), weight, BMI (body mass index), and secondary characteristics of sexual maturation by Tanner staging in paediatric patients 6 to 17 years of age taking rosuvastatin is limited to a two-year period. After two years of study treatment, no effect on growth, weight, BMI or sexual maturation was detected (see section 5.1).

In a clinical trial of children and adolescents receiving rosuvastatin for 52 weeks, CK elevations >10xULN and muscle symptoms following exercise or increased physical activity were observed more frequently compared to observations in clinical trials in adults (see section 4.8).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of co-administered medicinal products on rosuvastatin

Transporter protein inhibitors: Rosuvastatin is a substrate for certain transporter proteins including the hepatic uptake transporter OATP1B1 and efflux transporter BCRP. Concomitant administration of Zyrosa with medicinal products that are inhibitors of these transporter proteins may result in increased rosuvastatin plasma concentrations and an increased risk of myopathy (see sections 4.2, 4.4 and 4.5 Table 1).

Ciclosporin: During concomitant treatment with Zyrosa and ciclosporin, rosuvastatin AUC values were on average 7 times higher than those observed in healthy volunteers (see Table 1). Zyrosa is contraindicated in patients receiving concomitant ciclosporin (see section 4.3). Concomitant administration did not affect plasma concentrations of ciclosporin.

Protease inhibitors: Although the exact mechanism of interaction is unknown, concomitant protease inhibitor use may strongly increase rosuvastatin exposure (see Table 1). For instance, in a pharmacokinetic study, co-administration of 10 mg rosuvastatin and a combination product of two protease inhibitors (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) in healthy volunteers was associated with an approximately three-fold and seven-fold increase in rosuvastatin AUC and C_{max} respectively. The concomitant use of Zyrosa and some protease inhibitor combinations may be considered after careful consideration of Zyrosa dose adjustments based on the expected increase in rosuvastatin exposure (see sections 4.2, 4.4 and 4.5 Table 1).

Gemfibrozil and other lipid-lowering products: Concomitant use of Zyrosa and gemfibrozil resulted in a 2-fold increase in rosuvastatin C_{max} and AUC (see section 4.4).

Based on data from specific interaction studies no pharmacokinetic relevant interaction with fenofibrate is expected, however a pharmacodynamic interaction may occur. Gemfibrozil, fenofibrate, other fibrates and lipid lowering doses (> or equal to 1 g/day) of niacin (nicotinic acid) increase the risk of myopathy when given concomitantly with HMG-CoA reductase inhibitors, probably because they can produce myopathy when given alone. The 40 mg dose is contraindicated with concomitant use of a fibrate (see sections 4.3 and 4.4). These patients should also start with the 5 mg dose.

Ezetimibe: Concomitant use of 10 mg Zyrosa and 10 mg ezetimibe resulted in a 1.2-fold increase in AUC of rosuvastatin in hypercholesterolaemic subjects (Table 1). A pharmacodynamic interaction, in terms of adverse effects, between Zyrosa and ezetimibe cannot be ruled out (see section 4.4).

Antacid: The simultaneous dosing of Zyrosa with an antacid suspension containing aluminium and magnesium hydroxide resulted in a decrease in rosuvastatin plasma concentration of approximately 50%. This effect was mitigated when the antacid was dosed 2 hours after Zyrosa. The clinical relevance of this interaction has not been studied.

Erythromycin: Concomitant use of Zyrosa and erythromycin resulted in a 20% decrease in AUC and a 30% decrease in C_{max} of rosuvastatin. This interaction may be caused by the increase in gut motility caused by erythromycin.

Ticagrelor: Ticagrelor might affect renal excretion of rosuvastatin, increasing the risk for rosuvastatin accumulation. Although the exact mechanism is not known, in some cases, concomitant use of ticagrelor and rosuvastatin led to renal function decrease, increased CPK level and rhabdomyolysis.

Cytochrome P450 enzymes: Results from in vitro and in vivo studies show that rosuvastatin is neither an inhibitor nor an inducer of cytochrome P450 isoenzymes. In addition, rosuvastatin is a poor substrate for these isoenzymes. Therefore, drug interactions resulting from cytochrome P450-mediated metabolism are not expected. No clinically relevant interactions have been observed between rosuvastatin and either fluconazole (an inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4) or ketoconazole (an inhibitor of CYP2A6 and CYP3A4).

Interactions requiring rosuvastatin dose adjustments (see also Table 1): When it is necessary to co-administer Zyrosa with other medicinal products known to increase exposure to rosuvastatin, doses of Zyrosa should be adjusted. Start with a 5 mg once daily dose of Zyrosa if the expected increase in exposure (AUC) is approximately 2-fold or higher. The maximum daily dose of Zyrosa should be adjusted so that the expected rosuvastatin exposure would not likely exceed that of a 40 mg daily dose of Zyrosa taken without interacting medicinal products, for example a 20 mg dose of Zyrosa with gemfibrozil (1.9-fold increase), and a 10 mg dose of Zyrosa with combination ritonavir/atazanavir (3.1-fold increase).

If medicinal product is observed to increase rosuvastatin AUC less than 2-fold, the starting dose need not be decreased but caution should be taken if increasing the Zyrosa dose above 20mg.

Table 1 Effect of co-administered medicinal products on rosuvastatin exposure (AUC; in order of decreasing magnitude) from published clinical trials		
2-fold or greater than 2-fold increase in AUC of rosuvastatin		
Interacting drug dose regimen	Rosuvastatin dose regimen	Change in rosuvastatin AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) once daily for 15 days	10mg single dose	7.4 -fold ↑
Ciclosporin 75 mg BID to 200mg BID, 6 months	10 mg OD, 10 days	7.1-fold ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 days	5mg, single dose	5.2-fold ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 days	5 mg, single dose	3.8-fold ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 days	10 mg, single dose	3.1-fold ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, single dose	2.7-fold ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 days	5 mg, single dose	2.6-fold ↑
Teriflunomide	Not available	2.5-fold ↑

Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 days	10 mg, single dose	2.3-fold ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 days	5 mg OD, 7 days	2.2-fold ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 days	20 mg OD, 7 days	2.1-fold ↑
Capmatinib 400mg BID	10 mg, single dose	2.1-fold ↑
Clopidogrel 300 mg loading, followed by 75 mg at 24 hours	20 mg, single dose	2-fold ↑
Fostamatinib 100 mg twice daily	20 mg, single dose	2.0-fold ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, single dose	1.9-fold ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 days	80 mg, single dose	1.9-fold ↑
Less than 2-fold increase in AUC of rosuvastatin		
Interacting drug dose regimen	Rosuvastatin dose regimen	Change in rosuvastatin AUC*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 days	10 mg, single dose	1.6-fold ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 days	10 mg OD, 7 days	1.5-fold ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 days	10 mg, single dose	1.4-fold ↑
Dronedaron 400 mg BID	Not available	1.4-fold ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 days	10 mg, single dose	**1.4-fold ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 days	10 mg, OD, 14 days	**1.2-fold ↑
Decrease in AUC of rosuvastatin		
Interacting drug dose regimen	Rosuvastatin dose regimen	Change in rosuvastatin AUC*
Erythromycin 500 mg QID, 7 days	80 mg, single dose	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 days	20 mg, single dose	47% ↓
<p>*Data given as x-fold change represent a simple ratio between co-administration and rosuvastatin alone. Data given as % change represent % difference relative to rosuvastatin alone.</p> <p>Increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”.</p> <p>**Several interaction studies have been performed at different Zyrosa dosages, the table shows the most significant ratio</p> <p>AUC = area under curve; OD = once daily; BID = twice daily; TID = three times daily; QID = four times daily</p>		

The following medical product/combinations did not have a clinically significant effect on the AUC ratio of rosuvastatin at coadministration:

Aleglitazar 0.3 mg 7 days dosing; Fenofibrate 67 mg 7 days TID dosing; Fluconazole 200mg 11 days OD dosing; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 days BID dosing; Ketoconazole 200 mg 7 days BID dosing; Rifampin 450 mg 7 days OD dosing; Silymarin 140 mg 5 days TID dosing.

Effect of rosuvastatin on co-administered medicinal products

Vitamin K antagonists: As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the initiation of treatment or dosage up-titration of Zyrosa in patients treated concomitantly with vitamin K antagonists (e.g. warfarin or another coumarin anticoagulant) may result in an increase in International Normalised Ratio (INR). Discontinuation or down-titration of Zyrosa may result in a decrease in INR. In such situations, appropriate monitoring of INR is desirable.

Oral contraceptive/hormone replacement therapy (HRT): Concomitant use of Zyrosa and an oral contraceptive resulted in an increase in ethinyl estradiol and norgestrel AUC of 26% and 34%, respectively. These increased plasma levels should be considered when selecting oral contraceptive doses. There are no pharmacokinetic data available in subjects taking concomitant Zyrosa and HRT, therefore, a similar effect cannot be excluded. However, the combination has been extensively used in women in clinical trials and was well tolerated.

Other medicinal products:

Digoxin: Based on data from specific interaction studies no clinically relevant interaction with digoxin is expected.

Fusidic Acid: Interaction studies with rosuvastatin and fusidic acid have not been conducted. The risk of myopathy, including rhabdomyolysis may be increased by the concomitant administration of systemic fusidic acid with statins. The mechanism of this interaction (whether it is pharmacodynamic or pharmacokinetic, or both) is yet unknown. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving this combination.

If treatment with systemic fusidic acid is necessary, Zyrosa treatment should be discontinued throughout the duration of the fusidic acid treatment. Also see section 4.4.

Paediatric population: Interaction studies have only been performed in adults. The extent of interactions in the paediatric population is not known.

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Zyrosa is contraindicated in pregnancy and lactation.

Women of child bearing potential should use appropriate contraceptive measures.

Since cholesterol and other products of cholesterol biosynthesis are essential for the development of the foetus, the potential risk from inhibition of HMG-CoA reductase outweighs the advantage of treatment during pregnancy. Animal studies provide limited evidence of reproductive toxicity (see section 5.3). If a patient becomes pregnant during use of this product, treatment should be discontinued immediately.

Rosuvastatin is excreted in the milk of rats. There are no data with respect to excretion in milk in humans (see section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Studies to determine the effect of Zyrosa on the ability to drive and use machines have not been conducted. However, based on its pharmacodynamic properties, Zyrosa is unlikely to affect this ability. When driving vehicles or operating machines, it should be taken into account that dizziness may occur during treatment.

4.8 Undesirable effects

The adverse reactions seen with Zyrosa are generally mild and transient. In controlled clinical trials, less than 4% of Zyrosa -treated patients were withdrawn due to adverse reactions.

Tabulated list of adverse reactions

Based on data from clinical studies and extensive post-marketing experience, the following table presents the adverse reaction profile for rosuvastatin. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class (SOC).

The frequencies of adverse reactions are ranked according to the following convention: Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); Very rare ($< 1/10,000$); Not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2. Adverse reactions based on data from clinical studies and post-marketing experience

System organ class	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>			Thrombocytopenia		
<i>Immune system disorders</i>			Hypersensitivity reactions including angioedema		
<i>Endocrine disorders</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychiatric disorders</i>					Depression
<i>Nervous system disorders</i>	Headache Dizziness			Polyneuropathy Memory loss	Peripheral neuropathy Sleep disturbances (including insomnia and nightmares) Myasthenia gravis
<i>Eye disorders</i>					Ocular myasthenia
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>					Cough Dyspnoea
<i>Gastro-intestinal disorders</i>	Constipation Nausea Abdominal		Pancreatitis		Diarrhoea
<i>Hepatobiliary disorders</i>			Increased hepatic transaminases	Jaundice Hepatitis	

<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Pruritus Rash Urticaria			Stevens-Johnson syndrome, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
<i>Musculo-skeletal and connective tissue disorders</i>	Myalgia		myopathy (including myositis) Rhabdomyolysis Lupus-like syndrome Muscle rupture	Arthralgia	Tendon disorders, sometimes complicated by rupture Immune-mediated necrotising myopathy
<i>Renal and urinary disorders</i>				Haematuria	
<i>Reproductive system and breast disorders</i>				Gynaecomastia	
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Asthenia				Oedema

1 Frequency will depend on the presence or absence of risk factors (fasting blood glucose \geq 5.6 mmol/L, BMI $>$ 30 kg/m², raised triglycerides, history of hypertension).

As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the incidence of adverse drug reactions tends to be dose dependent.

Renal effects: Proteinuria, detected by dipstick testing and mostly tubular in origin, has been observed in patients treated with Zyrosa. Shifts in urine protein from none or trace to ++ or more were seen in <1% of patients at some time during treatment with 10 and 20 mg, and in approximately 3% of patients treated with 40 mg. A minor increase in shift from none or trace to + was observed with the 20 mg dose. In most cases, proteinuria decreases or disappears spontaneously on continued therapy. Review of data from clinical trials and post-marketing experience to date has not identified a causal association between proteinuria and acute or progressive renal disease.

Haematuria has been observed in patients treated with Zyrosa r and clinical trial data show that the occurrence is low.

Skeletal muscle effects: Effects on skeletal muscle e.g. myalgia, myopathy (including myositis) and, rarely, rhabdomyolysis with and without acute renal failure have been reported in Zyrosa -treated patients with all doses and in particular with doses > 20 mg.

A dose-related increase in CK levels has been observed in patients taking rosuvastatin; the majority of cases were mild, asymptomatic and transient. If CK levels are elevated (>5xULN), treatment should be discontinued (see section 4.4).

Liver effects: As with other HMG-CoA reductase inhibitors, a dose-related increase in transaminases has been observed in a small number of patients taking rosuvastatin; the majority of cases were mild, asymptomatic and transient. The following adverse events have been reported with some statins:

Sexual dysfunction.

Exceptional cases of interstitial lung disease, especially with long term therapy (see section 4.4).

The reporting rates for rhabdomyolysis, serious renal events and serious hepatic events (consisting mainly of increased hepatic transaminases) is higher at the 40 mg dose.

Paediatric population: Creatine kinase elevations >10xULN and muscle symptoms following exercise or increased physical activity were observed more frequently in a 52-week clinical trial of children and adolescents compared to adults (see section 4.4). In other respects, the safety profile of rosuvastatin was similar in children and adolescents compared to adults.

4.9 Overdose

There is no specific treatment in the event of overdose. In the event of overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required. Liver function and CK levels should be monitored. Haemodialysis is unlikely to be of benefit.

5 Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: HMG-CoA reductase inhibitors

ATC code: C10A A07

Mechanism of action

Rosuvastatin is a selective and competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A to mevalonate, a precursor for cholesterol. The primary site of action of rosuvastatin is the liver, the target organ for cholesterol lowering.

Rosuvastatin increases the number of hepatic LDL receptors on the cell-surface, enhancing uptake and catabolism of LDL and it inhibits the hepatic synthesis of VLDL, thereby reducing the total number of VLDL and LDL particles.

Pharmacodynamic effects

Zyrosa reduces elevated LDL-cholesterol, total cholesterol and triglycerides and increases HDL-cholesterol. It also lowers ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG and increases ApoA-I (see Table 3). Zyrosa also lowers the LDL-C/HDL-C, total C/HDL-C and non-HDL-C/HDL-C and the ApoB/ApoA-I ratios.

Table 3 Dose response in patients with primary hypercholesterolaemia (type IIa and IIb) (adjusted mean percent change from baseline)

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

A therapeutic effect is obtained within 1 week following treatment initiation and 90% of maximum response is achieved in 2 weeks. The maximum response is usually achieved by 4 weeks and is maintained after that.

Clinical efficacy and safety

Zyrosa is effective in adults with hypercholesterolaemia, with and without hypertriglyceridaemia, regardless of ethnic particulars, sex or age and in special populations such as diabetics or patients with familial hypercholesterolaemia.

From pooled phase III data, Zyrosa has been shown to be effective at treating the majority of patients with type IIa and IIb hypercholesterolaemia (mean baseline LDL-C about 4.8 mmol/L) to recognised European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) guideline targets; about 80% of patients treated with 10 mg reached the EAS targets for LDL-C levels (<3 mmol/L).

In a large study, 435 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia were given Zyrosa from 20 mg to 80 mg in a force-titration design. All doses showed a beneficial effect on lipid parameters and treatment to target goals. Following titration to a daily dose of 40 mg (12 weeks of treatment), LDL-C was reduced by 53%. Thirty-three percent (33%) of patients reached EAS guidelines for LDL-C levels (<3 mmol/L).

In a force-titration, open label trial, 42 patients (including 8 paediatric patients) with homozygous familial hypercholesterolaemia were evaluated for their response to Zyrosa 20 – 40 mg. In the overall population, the mean LDL-C reduction was 22%.

In clinical studies with a limited number of patients, Zyrosa r has been shown to have additive efficacy in lowering triglycerides when used in combination with fenofibrate and in increasing HDL-C levels when used in combination with niacin (see section 4.4).

In a multi-centre, double-blind, placebo-controlled clinical study (METEOR), 984 patients between 45 and 70 years of age and at low risk for coronary heart disease (defined as Framingham risk <10% over 10 years), with a mean LDL-C of 4.0 mmol/L (154.5 mg/dL), but with subclinical atherosclerosis (detected by Carotid Intima Media Thickness) were randomised to 40 mg rosuvastatin once daily or placebo for 2 years. Rosuvastatin significantly slowed the rate of progression of the maximum CIMT for the 12 carotid artery sites compared to placebo by -0.0145 mm/year [95% confidence interval -0.0196, -0.0093; p<0.0001]. The change from baseline was -0.0014 mm/year (-0.12%/year (non-significant)) for rosuvastatin compared to a progression of +0.0131 mm/year (1.12%/year (p<0.0001)) for placebo. No direct correlation between CIMT decrease and reduction of the risk of cardiovascular events has yet been demonstrated. The population studied in METEOR is low risk for coronary heart disease and does not represent the target population of Zyrosa 40 mg. The 40 mg dose should only be prescribed in patients with severe hypercholesterolaemia at high cardiovascular risk (see section 4.2).

In the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) study, the effect of rosuvastatin on the occurrence of major atherosclerotic cardiovascular disease events was assessed in 17,802 men (≥ 50 years) and women (≥ 60 years).

Study participants were randomly assigned to placebo (n=8901) or rosuvastatin 20 mg once daily (n=8901) and were followed for a mean duration of 2 years.

LDL-cholesterol concentration was reduced by 45% ($p < 0.001$) in the rosuvastatin group compared to the placebo group.

In a post-hoc analysis of a high-risk subgroup of subjects with a baseline Framingham risk score $> 20\%$ (1558 subjects) there was a significant reduction in the combined end-point of cardiovascular death, stroke and myocardial infarction ($p = 0.028$) on rosuvastatin treatment versus placebo. The absolute risk reduction in the event rate per 1000 patient-years was 8.8. Total mortality was unchanged in this high-risk group ($p = 0.193$). In a post-hoc analysis of a high-risk subgroup of subjects (9302 subjects total) with a baseline SCORE risk $\geq 5\%$ (extrapolated to include subjects above 65 yrs) there was a significant reduction in the combined end-point of cardiovascular death, stroke and myocardial infarction ($p = 0.0003$) on rosuvastatin treatment versus placebo. The absolute risk reduction in the event rate was 5.1 per 1000 patient-years. Total mortality was unchanged in this high-risk group ($p = 0.076$).

In the JUPITER trial, there were 6.6% of rosuvastatin and 6.2% of placebo subjects who discontinued use of study medication due to an adverse event. The most common adverse events that led to treatment discontinuation were: myalgia (0.3% rosuvastatin, 0.2% placebo), abdominal pain (0.03% rosuvastatin, 0.02% placebo) and rash (0.02% rosuvastatin, 0.03% placebo). The most common adverse events at a rate greater than or equal to placebo were urinary tract infection (8.7% rosuvastatin, 8.6% placebo), nasopharyngitis (7.6% rosuvastatin, 7.2% placebo), back pain (7.6% rosuvastatin, 6.9% placebo) and myalgia (7.6% rosuvastatin, 6.6% placebo).

Paediatric population

In a double-blind, randomised, multi-centre, placebo-controlled, 12-week study (n=176, 97 male and 79 female) followed by a 40-week (n=173, 96 male and 77 female), open-label, rosuvastatin dose-titration phase, patients 10 to 17 years of age (Tanner stage II-V, females at least 1-year post-menarche) with heterozygous familial hypercholesterolaemia received rosuvastatin 5, 10 or 20 mg or placebo daily for 12 weeks and then all received rosuvastatin daily for 40 weeks. At study entry, approximately 30% of the patients were 10 to 13 years and approximately 17%, 18%, 40%, and 25% were Tanner stage II, III, IV, and V, respectively.

LDL-C was reduced 38.3%, 44.6%, and 50.0% by rosuvastatin 5, 10 and 20 mg, respectively, compared to 0.7% for placebo.

At the end of the 40-week, open-label, titration to goal, dosing up to a maximum of 20 mg once daily, 70 of 173 patients (40.5%) had achieved the LDL-C goal of less than 2.8 mmol/L.

After 52 weeks of study treatment, no effect on growth, weight, BMI or sexual maturation was detected (see section 4.4). This trial (n=176) was not suited for comparison of rare adverse drug events.

Rosuvastatin was also studied in a 2-year open-label, titration-to-goal study in 198 children with heterozygous familial hypercholesterolaemia aged 6 to 17 years (88 male and 110 female, Tanner stage $< \text{II-V}$). The starting dose for all patients was 5 mg rosuvastatin once daily. Patients aged 6 to 9 years (n=64) could titrate to a maximum dose of 10 mg once daily and patients aged 10 to 17 years (n=134) to a maximum dose of 20 mg once daily.

After 24 months of treatment with rosuvastatin, the LS mean percent reduction from the baseline value in LDL-C was -43% (Baseline: 236 mg/dL, Month 24: 133 mg/dL). For each age group, the LS mean percent reductions from baseline values in LDL-C were -43% (Baseline: 234 mg/dL, Month 24: 124 mg/dL), -45% (Baseline: 234 mg/dL, Month 24: 124 mg/dL) and -35% (Baseline: 241 mg/dL, Month 24: 153 mg/dL) in the 6 to < 10 , 10 to < 14 , and 14 to < 18 age groups, respectively.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg, and 20 mg also achieved statistically significant mean changes from baseline for the following secondary lipid and lipoprotein variables: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. These changes were each in the direction of improved lipid responses and were sustained over 2 years.

No effect on growth, weight, BMI or sexual maturation was detected after 24 months of treatment (see section 4.4).

Rosuvastatin was studied in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, cross-over study with 20 mg once daily versus placebo in 14 children and adolescents (aged from 6 to 17 years) with homozygous familial hypercholesterolaemia. The study included an active 4-week dietary lead-in phase during which patients were treated with rosuvastatin 10 mg, a cross-over phase that consisted of a 6-week treatment period with rosuvastatin 20 mg preceded or followed by a 6-week placebo treatment period, and a 12-week maintenance phase during which all patients were treated with rosuvastatin 20 mg. Patients who entered the study on ezetimibe or apheresis therapy continued the treatment throughout the entire study.

A statistically significant ($p = 0.005$) reduction in LDL-C (22.3%, 85.4 mg/dL or 2.2 mmol/L) was observed following 6 weeks of treatment with rosuvastatin 20 mg versus placebo. Statistically significant reductions in Total-C (20.1%, $p = 0.003$), non-HDL-C (22.9%, $p = 0.003$) and ApoB (17.1%, $p = 0.024$) were observed. Reductions were also seen in TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C and ApoB/ApoA-1 following 6 weeks of treatment with

rosuvastatin 20 mg versus placebo. The reduction in LDL-C after 6 weeks of treatment with rosuvastatin 20 mg following 6 weeks of treatment with placebo was maintained over 12 weeks of continuous therapy. One patient had a further reduction in LDL-C (8.0%), Total-C (6.7%) and non-HDL-C (7.4%) following 6 weeks of treatment with 40 mg after up-titration. During an extended open-label treatment in 9 of these patients with 20 mg rosuvastatin for up to 90 weeks, the LDL-C reduction was maintained in the range of -12.1% to -21.3%.

In the 7 evaluable children and adolescent patients (aged from 8 to 17 years) from the force-titration open label study with homozygous familial hypercholesterolaemia (see above), the percent reduction in LDL-C (21.0%), Total-C (19.2%) and non-HDL-C (21.0%) from baseline following 6 weeks of treatment with rosuvastatin 20 mg was consistent with that observed in the aforementioned study in children and adolescents with homozygous familial hypercholesterolaemia.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with rosuvastatin in all subsets of the paediatric population in the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia, primary combined (mixed) dyslipidaemia and in the prevention of cardiovascular events (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: Maximum rosuvastatin plasma concentrations are achieved approximately 5 hours after oral administration. The absolute bioavailability is approximately 20%.

Distribution: Rosuvastatin is taken up extensively by the liver which is the primary site of cholesterol synthesis and LDL-C clearance. The volume of distribution of rosuvastatin is approximately 134 L. Approximately 90% of rosuvastatin is bound to plasma proteins, mainly to albumin.

Metabolism: Rosuvastatin undergoes limited metabolism (approximately 10%). In vitro metabolism studies using human hepatocytes indicate that rosuvastatin is a poor substrate for cytochrome P450-based metabolism. CYP2C9 was the principal isoenzyme involved, with 2C19, 3A4 and 2D6 involved to a lesser extent. The main metabolites identified are the N-desmethyl and lactone metabolites. The N-desmethyl metabolite is approximately 50% less active than rosuvastatin whereas the lactone form is considered clinically inactive. Rosuvastatin accounts for greater than 90% of the circulating HMG-CoA reductase inhibitor activity.

Excretion: Approximately 90% of the rosuvastatin dose is excreted unchanged in the faeces (consisting of absorbed and non-absorbed active substance) and the remaining part is excreted in urine. Approximately 5% is excreted unchanged in urine. The plasma elimination half-life is approximately 19 hours. The elimination half-life does not increase at higher doses. The geometric mean plasma clearance is approximately 50 litres/hour (coefficient of variation 21.7%). As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the hepatic uptake of rosuvastatin involves the membrane transporter OATP-C. This transporter is important in the hepatic elimination of rosuvastatin.

Linearity: Systemic exposure of rosuvastatin increases in proportion to dose. There are no changes in pharmacokinetic parameters following multiple daily doses.

Special populations:

Age and sex: There was no clinically relevant effect of age or sex on the pharmacokinetics of rosuvastatin in adults. The exposure in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia appears to be similar to or lower than that in adult patients with dyslipidaemia (see "Paediatric population" below).

Ethnic particulars: Pharmacokinetic studies show an approximate 2-fold elevation in median AUC and C_{max} in Asian subjects (Japanese, Chinese, Filipino, Vietnamese and Koreans) compared with Caucasians; Asian-Indians show an approximate 1.3-fold elevation in median AUC and C_{max}. A population pharmacokinetic analysis revealed no clinically relevant differences in pharmacokinetics between Caucasian and Black groups.

Renal insufficiency: In a study in subjects with varying degrees of renal impairment, mild to moderate renal disease had no influence on plasma concentration of rosuvastatin or the N-desmethyl metabolite. Subjects with severe impairment (CrCl <30 ml/min) had a 3-fold increase in plasma concentration and a 9-fold increase in the N-desmethyl metabolite concentration compared to healthy volunteers. Steady-state plasma concentrations of rosuvastatin in subjects undergoing haemodialysis were approximately 50% greater compared to healthy volunteers.

Hepatic insufficiency: In a study with subjects with varying degrees of hepatic impairment, there was no evidence of increased exposure to rosuvastatin in subjects with Child-Pugh scores of 7 or below. However, two subjects with Child-Pugh scores of 8 and 9 showed an increase in systemic exposure of at least 2-fold compared to subjects with lower Child-

Pugh scores. There is no experience in subjects with Child-Pugh scores above 9.

Genetic polymorphisms: Disposition of HMG-CoA reductase inhibitors, including rosuvastatin, involves OATP1B1 and BCRP transporter proteins. In patients with SLCO1B1 (OATP1B1) and/or ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms there is a risk of increased rosuvastatin exposure. Individual polymorphisms of SLCO1B1 c.521CC and ABCG2 c.421AA are associated with a higher rosuvastatin exposure (AUC) compared to the SLCO1B1 c.521TT or ABCG2 c.421CC genotypes. This specific genotyping is not established in clinical practice, but for patients who are known to have these types of polymorphisms, a lower daily dose of Zyrosa is recommended.

Paediatric population: Two pharmacokinetic studies with rosuvastatin (given as tablets) in paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia 10 to 17 or 6 to 17 years of age (total of 214 patients) demonstrated that exposure in paediatric patients appears comparable to or lower than that in adult patients. Rosuvastatin exposure was predictable with respect to dose and time over a 2-year period.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity, and carcinogenicity potential. Specific tests for effects on hERG have not been evaluated. Adverse reactions not observed in clinical studies but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels were as follows: In repeated-dose toxicity studies histopathologic liver changes likely due to the pharmacologic action of rosuvastatin were observed in mouse, rat, and to a lesser extent with effects in the gall bladder in dogs, but not in monkeys. In addition, testicular toxicity was observed in monkeys and dogs at higher dosages. Reproductive toxicity was evident in rats, with reduced litter sizes, litter weight and pup survival observed at maternally toxic doses, where systemic exposures were several times above the therapeutic exposure level.

6 Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

- The active substance in Zyrosa is Rosuvastatin. Zyrosa film-coated tablets contain Rosuvastatin calcium equivalent to 10 mg, 20 mg of rosuvastatin. The other ingredients are: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, tribasic calcium phosphate, crospovidone, magnesium stearate, Opadry pink 02F84852 & purified water.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

- Store below 30°C.
- Protect from light and moisture.
- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the box/blisters after EXP. The expiry date refers to the last day of the month.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6.5 Nature and contents of container

Zyrosa tablets are supplied in Alu/Alu blister packs of 2 x 14's tablets.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

As for all medicines, any unused medicinal product should be disposed of accordingly and in compliance with local environmental regulations.

7 MANUFACTURER & MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Oman Pharmaceutical Products Co. L.L.C.
Raysut Industrial Estate, Salalah
124: P.O. BOX:2240, PC.211,
Sultanate of Oman

8 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION AND MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

Product name	Registration number	Registration date
Zyrosa 10 mg	D07220A	05-10-17
Zyrosa 20mg	D07221A	05-10-17
Zyrosa 40mg	D07222A	05-10-17

9 DATE OF REVISION OF THE TEXT:

October 2024