

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :

1.1. Dénomination commerciale, dosage et forme pharmaceutique ;

SUPERSTAT PLUS, 10MG/10MG et 20MG/10MG, comprimés pelliculés.

1.2. Dénomination commune internationale (DCI) ;

Rosuvastatine/ EZETIMIBE

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

2.1. Description générale ;

Les comprimés pelliculés de Rosuvastatine et d'Ezetimibe sont présentés sous une forme posologique unitaire à libération immédiate, associant les entités thérapeutiques de la rosuvastatine (sous forme de sel de calcium) et de l'Ezetimibe :

▪ **Comprimés pelliculés de rosuvastatine/ Ezetimibe, 10 mg/10 mg :** Comprimés pelliculés beiges, ronds, biconvexes d'un diamètre d'environ 10 mm .

▪ **Comprimés pelliculés de rosuvastatine/ Ezetimibe, 20 mg/10 mg :** Comprimés pelliculés jaunes, ronds, biconvexes d'un diamètre d'environ 10 mm et portant l'inscription « EL3 » gravée sur une face.

2.2. Formule centésimale ;

| Ingrédients : | 10 mg/10 mg | Centésimale | 20mg/10 mg | Centésimale |
|--|-------------|-------------|------------|-------------|
| Rosuvastatine | 10 mg* | 2.74 %* | 20 mg** | 5.49 % |
| EZETIMIBE | 10 mg | 2.74 % | 10 mg | 2.74 % |
| Lactose Monohydrate (150 Mesh) | 200.5 | 54.94 % | 200.5 | 54.94 % |
| Croscarmellose Sodique | 30.0 | 8.24 % | 30.0 | 8.24 % |
| Povidone K30 | 7.5 | 2.06 % | 7.5 | 2.06 % |
| Sodium laurylsulfate | 4.0 | 1.09% | 4.0 | 1.09% |
| Microcrystalline Cellulose, (PH 102) [2] | 74.6 | 20.49 % | 64.2 | 20.49 % |
| Hypromellose 2910 (E5 LV) | 8.0 | 2.19 % | 8.0 | 2.19 % |
| Silica, Colloidal Anhydrous | 1.0 | 0.27 % | 1.0 | 0.27 % |
| Stearate de Magnesium | 4.0 | 1.09 % | 4.0 | 1.09 % |
| Eau purifiée | QS | QS | q.s. | QS |
| HPMC 2910/ Hypromellose (E464) | 8.75 | 2.4 % | | |
| Dioxyde de fer jaune | 3.245 | 0.94 % | | |
| Dioxyde de Titane | 0.990 | 0.29 % | | |
| Macrogol/PEG (E1521, MW 4000) | 0.875 | 0.24 % | | |
| Talc (E553b) | 0.140 | 0.038 % | | |
| Eau purifiée | q.s. | Qs. | | |
| Hypromellose (HPMC) 6 (E464) | | | | |
| Dioxyde de Titane (E171, CI 77891) | | | 3.734 | 1.02 % |
| Talc (E553b) | | | 1.400 | 0.38 % |
| Polyéthylène glycol (PEG) (E1521, MW 4000) | | | 0.840 | 0.23 % |
| Dioxyde de fer jaune (E172, CI 77492) | | | 0.466 | 0.12 % |
| Eau purifiée | | | Qs. | Qs |
| Total | 364 mg | 100 % | 364 mg | 100 % |

* Equivalent de 10.4 mg de rosuvastatine calcium

** Equivalent de 20.8 mg de rosuvastatine calcium

Excipient à effet notoire:

Lactose monohydrate

3. Forme pharmaceutique :

Comprimés pelliculés

4. DONNEES CLINIQUES :

4.1. Indication thérapeutique

Hypercholestérolémie primaire/hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :

SUPERSTAT PLUS , comprimé pelliculé est une association à dose fixe indiquée en complément du régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients adultes :

- qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une statine seule ;
- qui sont contrôlés de manière adéquate par la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses que dans l'association fixe, mais sous forme de produits distincts.

Prévention des événements cardiovasculaires :

SUPERSTAT PLUS , comprimé pelliculé est une association à dose fixe indiquée en traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne et ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA).

4.2. Posologie et mode d'administration :

Posologie

Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipédiant adapté et doit poursuivre ce régime pendant le traitement par SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé.

SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé ne convient pas à un traitement initial.

Quand SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé est indiqué chez les patients non contrôlés par une statine seule, la dose de SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé doit être individualisée en fonction des taux de lipides cibles et de la réponse du patient.

Quand SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé est indiqué chez les patients contrôlés de manière adéquate par la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses que dans l'association fixe, mais en tant que produit séparé, l'initiation du traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles.

La détermination des posologies individuelles adéquates est nécessaire avant le passage à l'association fixe au dosage correspondant.

Les patients doivent utiliser le dosage qui correspond à leur traitement antérieur.

La dose recommandée est d'un comprimé de SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé une fois par jour.

Co-administration avec des chélateurs des acides biliaires :

SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé doit être pris au moins 2 heures avant, ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires (cf Interactions).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Effets indésirables, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Sujet âgé :

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). L'association ne convient pas à un traitement initial. L'initiation du traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles. La détermination des posologies individuelles adéquates est nécessaire avant le passage à l'association fixe au dosage correspondant.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh compris entre 5 et 6). Le traitement par SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh compris entre 7 et 9) ou sévère (score de Child-Pugh > 9) (cf Mises en garde et Précautions d'emploi et Pharmacocinétique). SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection hépatique active (cf Contre-indications).

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). L'utilisation de SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée pour toutes les doses (cf Contre-indications et Pharmacocinétique).

Origine ethnique :

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques (cf Mises en garde et Précautions d'emploi et Pharmacocinétique). La dose initiale recommandée pour les patients d'origine asiatique est de 5 mg de rosuvastatine. L'association à dose fixe ne convient pas à un traitement initial. Les substances actives doivent être utilisées individuellement pour initier le traitement ou pour modifier la posologie.

Polymorphismes génétiques :

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine (cf Pharmacocinétique). Pour les patients présentant ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé est recommandée.

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

La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). L'association à dose fixe ne convient pas à un traitement initial. Les substances actives doivent être utilisées individuellement pour initier le traitement ou pour modifier la posologie.

Traitement concomitant :

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (dont la rhabdomyolyse) est accru lorsque SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison d'interactions avec ces transporteurs protéiques (par ex. la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, dont les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir, et/ou tipranavir ; cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi et Interactions).

Chaque fois que cela est possible, il faut envisager d'utiliser d'autres médicaments et, si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé. Dans des situations où la co-administration de ces médicaments avec SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé est inévitable, le bénéfice et le risque liés au traitement concomitant ainsi que des ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être évalués attentivement (cf Interactions).

Mode d'administration :

Administration par **voie orale**.

SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé peut être administré à tout moment de la journée, **avec ou sans nourriture**.

Le comprimé doit être avalé **entier avec un verre d'eau**.

4.3. Contre-indication :

SUPERSTAT PLUS est contre-indiqué (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions, Pharmacocinétique) :

- En cas d'hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, EZETIMIBE) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Chez les patients atteints d'une affection hépatique active avec des élévations persistantes non expliquées des taux de transaminases sériques et toute élévation du taux de transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- Pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception appropriés.
- 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 une association concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.5) ;
- Chez les patients recevant une association concomitante de ledipasvir/sofosbuvir (voir rubrique 4.5) ;
- Chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante (voir rubrique 4.5).

(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Effets musculo-squelettiques

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

Dans le cadre de la surveillance depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Toutefois, une rhabdomyolyse a été rapportée très rarement avec l'ézétimibe en monothérapie et très rarement lorsque l'ézétimibe était associé à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse.

Si une myopathie est suspectée sur la base de symptômes musculaires ou est confirmée par un taux de créatine phosphokinase (CPK), SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé et tous les autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse que le patient prend en concomitance doivent être immédiatement interrompus. Tous les patients chez lesquels un traitement par SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé est initié doivent être informés du risque de myopathie et recevoir la consigne de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables (cf Effets indésirables).

Myasthénie grave (« myasthenia gravis »), myasthénie oculaire

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

Mesure de la créatine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être mesurée à la suite d'exercices physiques intenses ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK, qui pourraient fausser l'interprétation des résultats. Si les taux initiaux de CK du patient sont significativement élevés (> 5 fois LSN), un test de confirmation doit être réalisé dans les 5 à 7 jours. Si ce second test confirme un taux initial de CK > 5 fois LSN, le traitement ne doit pas être instauré.

Avant le traitement

La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

Insuffisance rénale.

Hypothyroïdie.

Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires.

Antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibrate.

Alcoolisme.

Age > 70 ans.

Situations dans lesquelles une augmentation des taux plasmatiques peut se produire (cf Posologie et Mode d'administration, Interactions et Pharmacocinétique).

Utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le risque lié au traitement doit être pris en compte au regard du bénéfice éventuel et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux initiaux de CK sont significativement élevés (> 5 fois LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement

Les patients doivent recevoir la consigne de signaler immédiatement toutes douleur, faiblesse ou crampes musculaires inexpliquées, en particulier si celles-ci s'accompagnent d'un malaise ou de fièvre. Les taux de CK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux de CK sont significativement élevés (> 5 x LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne (même si les taux de CK sont \leq 5 x LSN). Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK reviennent à la normale, il convient alors d'envisager de réintroduire la rosuvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase à la dose la plus faible, en surveillant étroitement le patient. La surveillance de routine des taux de CK chez les patients asymptomatiques n'est pas justifiée.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) ont été rapportés pendant ou après un traitement par des statines, dont la rosuvastatine. Sur le plan clinique, la MNMI se caractérise par une faiblesse musculaire proximale et des taux sériques de créatine kinase élevés, qui persistent malgré l'interruption du traitement par statine.

Au cours des essais cliniques, aucune augmentation des effets musculo-squelettiques n'a été mise en évidence parmi le petit nombre de patients recevant de la rosuvastatine avec un traitement concomitant. Toutefois, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase conjointement à des dérivés de l'acide fibrique, dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéases et les antibiotiques macrolides.

Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est associé avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Par conséquent, l'association de rosuvastatine et gemfibrozil n'est pas recommandée. Le bénéfice complémentaire obtenu sur les paramètres lipidiques en associant la rosuvastatine avec des fibrates ou de la niacine doit être pesé avec prudence par rapport aux risques potentiels de telles associations.

SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une affection aiguë grave suggérant une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (par ex. sepsis, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques sévères, ou crises convulsives non contrôlées).

Effets hépatiques

Dans des essais contrôlés de co-administration chez des patients recevant de l'ézétimibe avec une statine, des élévations consécutives des taux de transaminases (\geq 3 fois LSN) ont été observées.

Il est recommandé de réaliser des tests de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement et 3 mois après celle-ci. La rosuvastatine doit être interrompue ou la dose doit être réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à 3 fois la LSN.

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

En raison des effets inconnus d'une exposition accrue à l'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé n'est pas recommandé chez ces patients (cf Pharmacocinétique).

Affection hépatique et consommation d'alcool

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, la rosuvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou ont des antécédents d'affection hépatique.

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée à l'aide de bandelettes urinaires et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par des doses élevées de rosuvastatine, en particulier avec la dose de 40 mg ; elle était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. La protéinurie ne s'est pas avérée prédictive d'une affection rénale aiguë ou évolutive (cf Effets indésirables).

Diabète sucré

Certaines données suggèrent que les médicaments de la classe des statines peuvent entraîner une augmentation de la glycémie et peuvent provoquer, chez certains patients à haut risque de développer un diabète, un niveau d'hyperglycémie pour lequel les soins antidiabétiques d'usage sont adaptés. Toutefois, ce risque est pondéré par la réduction du risque vasculaire avec les statines et, par conséquent, il ne doit pas constituer une raison d'arrêter le traitement par statine. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², taux élevés de triglycérides, hypertension) doivent être surveillés à la fois sur le plan clinique et sur le plan biochimique, conformément aux recommandations nationales.

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

Pneumopathie interstitielle

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

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, le traitement par SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

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

Inhibiteurs de protéases

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez des sujets recevant de la rosuvastatine de façon concomitante avec divers inhibiteurs de protéases associés à du ritonavir. Lors de l'initiation et de l'augmentation des doses de rosuvastatine chez des patients traités par inhibiteurs de protéases, il faut tenir compte à la fois du bénéfice hypolipidémiant lié à l'utilisation de SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé chez des patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases et de l'augmentation possible des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée sauf si la dose de rosuvastatine est ajustée (cf Posologie et Mode d'administration et Interactions).

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies (voir ci-dessus et rubriques Contre-indications et Interactions).

En cas de suspicion de lithiase biliaire chez un patient recevant SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé et du fénofibrate, il est indiqué de procéder à des examens de la vésicule biliaire et ce traitement doit être interrompu (cf Interactions et Effets indésirables).

Anticoagulants

Si SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé est associé à la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique ou de la fluindione, l'INR (International Normalised Ratio) doit être surveillé de manière appropriée (cf Interactions).

Acide fusidique

SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé ne doit pas être co-administré avec des formes systémiques d'acide fusidique ni dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un 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 (incluant des cas fatals) ont été rapportés chez des patients recevant une association d'acide fusidique et de statines (cf Interactions). Les patients doivent recevoir la consigne de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent tout symptôme de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaires.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, où une utilisation prolongée d'acide fusidique systémique est nécessaire, par ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous étroite surveillance médicale.

Origine ethnique

Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez les sujets asiatiques par rapport aux sujets caucasiens (cf Posologie et Mode d'administration, Contre-indications et Pharmacocinétique).

Population pédiatrique

SUPERSTAT PLUS Comprimé pelliculé n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes concernant la sécurité et l'efficacité.

SUPERSTAT PLUS contient du sodium :

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

SUPERSTAT PLUS contient du Lactose :

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Associations contre-indiquées

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

L'administration concomitante de rosuvastatine et de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir est contre-indiquée.

L'étude clinique d'interactions médicamenteuses chez des volontaires sains a montré que l'administrations répétée, une fois par jour de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir augmente de 7,4 fois l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1) qui est associée à un risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).

Ledipasvir/sofosbuvir

L'administration concomitante de rosuvastatine et de ledipasvir/sofosbuvir peut augmenter de manière significative la concentration de rosuvastatine (plusieurs fois l'ASC), ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).

Ciclosporine

L'administration concomitante de SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé avec la ciclosporine est contre-indiquée à cause de la rosuvastatine (voir rubrique 4.3).

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

Dans une étude menée chez huit patients transplantés rénaux dont la clairance de la créatinine était > 50 ml/min et recevant une dose stable de ciclosporine, une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de 3,4 fois (de 2,3 à 7,9 fois) de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total par rapport à une population de volontaires sains recevant l'ézétimibe en monothérapie dans une autre étude (n = 17). Dans une étude distincte, chez un patient transplanté rénal qui présentait une insuffisance rénale sévère et recevait de la ciclosporine et plusieurs autres traitements, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure à celle des témoins qui recevaient de l'ézétimibe en monothérapie.

Dans une étude en cross-over en deux phases menée chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une dose unique de 100 mg de ciclosporine au jour 7 a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (allant d'une réduction de 10 % à une augmentation de 51 %) par rapport à une dose unique de 100 mg de ciclosporine en monothérapie. Aucune étude contrôlée n'a été réalisée sur l'effet de l'ézétimibe en co-administration, sur l'exposition à la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux.

Associations déconseillées

Fibrates et autres agents hypolipémiants

Chez des patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent être conscients du risque de lithiase biliaire et d'affection de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

L'administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil a entraîné une augmentation modeste des concentrations de l'ézétimibe total (multiplication par environ 1,5 et 1,7 respectivement). La co-administration d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée.

Les fibrates peuvent augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile conduisant à une lithiase biliaire. Dans les études effectuées chez l'animal, l'ézétimibe a parfois augmenté le taux de cholestérol dans la vésicule biliaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène associé à l'utilisation d'ézétimibe à des doses thérapeutiques ne peut pas être exclu.

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

Sur la base de données provenant d'études d'interaction spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique pertinente avec le fénofibrate n'est attendue ; toutefois, une interaction pharmacodynamique pourrait se produire. Le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et des doses hypolipémiants (≥ 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en association avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement en raison de leur propre potentiel à entraîner une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie.

Inhibiteurs de protéases

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

Dans une étude de pharmacocinétique, la co-administration de 10 mg de rosuvastatine et d'une combinaison de deux inhibiteurs de protéases (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) chez des volontaires sains a été associée à une multiplication des valeurs de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine par environ trois et sept respectivement. L'utilisation concomitante de la rosuvastatine et de certaines combinaisons d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après avoir étudié attentivement l'ajustement de la posologie de la rosuvastatine en fonction de l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

Inhibiteurs des transporteurs protéiques

La rosuvastatine est un substrat de certains transporteurs protéiques, dont le transporteur hépatocytaire d'influx OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP.

L'administration concomitante de rosuvastatine avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs protéiques peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine et une augmentation du risque de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (incluant des cas fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

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

Autres interactions

Enzymes du cytochrome P450

Les résultats provenant d'études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. En outre, la rosuvastatine est un substrat mineur de ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme médié par le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction pertinente sur le plan clinique n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4) ou le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4).

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

Antiacides

L'administration concomitante d'antiacides a réduit le taux d'absorption de l'ézétimibe mais n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette réduction du taux d'absorption n'est pas considérée comme cliniquement significative.

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

Cholestyramine

L'administration concomitante de cholestyramine a réduit d'environ 55 % l'ASC moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide d'ézétimibe). La réduction cumulée attendue du LDL-C (*Low Density Lipoprotein-Cholesterol*) liée à l'association d'ézétimibe à la cholestyramine, pourrait être diminuée par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Anticoagulants, antivitamines K

L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine ni sur le temps de prothrombine dans une étude menée chez 12 sujets adultes sains de sexe masculin. Cependant, depuis la mise sur le marché, des cas d'augmentation du rapport international normalisé (INR) ont été rapportés chez des patients ayant reçu de l'ézétimibe en plus de la warfarine ou de la fluindione. Si SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé est associé à la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique ou de la fluindione, l'INR doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

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

Erythromycine

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

Contraceptif oral/traitement hormonal substitutif (THS)

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

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

Ticagrélol

Le ticagrélol peut affecter l'excrétion rénale de la rosuvastatine, augmentant le risque d'accumulation de la rosuvastatine. Bien que le mécanisme exact ne soit pas connu, dans quelques cas, l'utilisation concomitante du ticagrélol et de la rosuvastatine entraîne une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse.

Clopidogrel

Il a été démontré que la prise de clopidogrel augmente l'exposition à la rosuvastatine chez les patients, de 2 fois (ASC) et de 1,3 fois (C_{max}) après l'administration d'une dose de 300 mg de clopidogrel, et de 1,4 fois (ASC) sans effet sur la C_{max} après l'administration répétée d'une dose de 75 mg de clopidogrel.

Autres médicaments

Selon les données provenant d'études spécifiques d'interaction avec la rosuvastatine, aucune interaction pertinente sur le plan clinique n'est anticipée avec la digoxine. Dans des études cliniques d'interaction, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la dapsonne, du dextrométhorphan, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam en co-administration. La cimétidine co-administrée avec de l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Rosuvastatine/ezetimibe

Chez les sujets présentant une hypercholestérolémie, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de 1,2 fois l'ASC de la rosuvastatine (Tableau 1). Une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

Interactions nécessitant des ajustements de la posologie de la rosuvastatine (voir également Tableau 1)

Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie doit être ajustée. Commencez par une dose de rosuvastatine de 5 mg une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est environ 2 fois supérieure ou plus. La dose journalière maximale doit être ajustée afin que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne dépasse pas celle d'une dose journalière de 40 mg de rosuvastatine sans interaction médicamenteuse ; par exemple, une dose de 20 mg de rosuvastatine avec du gemfibrozil (augmentation de 1,9 fois), et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec l'association ritonavir/atazanavir (augmentation de 3,1 fois).

Tableau 1 : Effet de l'administration concomitante de médicaments sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; par ordre décroissant de variation) observé dans des essais cliniques publiés

| Schéma posologique du médicament administré en association | Schéma posologique de la rosuvastatine | Variation de l'ASC de la rosuvastatine* |
|--|--|---|
| Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg/voxilaprevir 100mg + Voxilaprevir (100 mg) 1x/j, 15jours | 10 mg, dose unique | ↑ x 7,4 |
| Ciclosporine 75 mg 2x/j à 200 mg 2x/j, 6 mois | 10 mg 1x/j, 10 jours | ↑ x 7,1 |
| Darolutamide 600mg 2x/j, 5 jours | 5mg, dose unique | ↑ x 5,2 |
| Bélumosudil 200 mg, 1x/j, 4 jours | 10 mg, dose unique | ↑ x 4,6 |
| Régorafénib 160 mg, 1x/j, 14 jours | 5 mg, dose unique | ↑ x 3,8 |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/j, 8 jours | 10 mg, dose unique | ↑ x 3,1 |
| Velpatasvir 100 mg, 1x/j | 10 mg, dose unique | ↑ x 2,7 |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprèvir 150 mg/ Ritonavir 100 mg 1x/j/ dasabuvir 400 mg 2x/j, 14 jours | 5 mg, dose unique | ↑ x 2,6 |

| | | |
|--|---|--|
| Grazoprévir 200 mg/ elbasvir 50 mg 1x/j, 11 jours | 10 mg, dose unique | ↑ x 2,3 |
| Glécaprévir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg 1x/j, 7 jours | 5 mg 1x/j, 7 jours | ↑ x 2,2 |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, 17 jours | 20 mg 1x/j, 7 jours | ↑ x 2,1 |
| Clopidogrel 300 mg en dose de charge, suivis par 75 mg à 24 heures | 20 mg, dose unique | ↑ x 2 |
| Clopidogrel 300 mg en dose de charge, suivi par 75 mg 1x/j, 7 jours | 40 mg 1x/j | ↑ x 2 ↑ x 1,4 |
| Gemfibrozil 600 mg 2x/j, 7 jours | 80 mg, dose unique | ↑ x 1,9 |
| Schéma posologique du médicament administré en association | Schéma posologique de la rosuvastatine | Variation de l'ASC de la rosuvastatine* |
| Eltrombopag 75 mg 1x/j, 5 jours | 10 mg, dose unique | ↑ x 1,6 |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, 7 jours | 10 mg 1x/j, 7 jours | ↑ x 1,5 |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/j, 11 jours | 10 mg, dose unique | ↑ x 1,4 |
| Dronédarone 400 mg 2x/j | Indisponible | ↑ x 1,4 |
| Itraconazole 200 mg 1x/j, 5 jours | 10 mg, dose unique | **↑ x 1,4 |
| Ézétimibe 10 mg, 1x/j, 14 jours | 10 mg 1x/j, 14 jours | **↑ x 1,2 |
| Fosamprénavir 700 mg/ ritonavir 100 mg 2x/j, 8 jours | 10 mg, dose unique | ↔ |
| Aléglitazar 0,3 mg, 7 jours | 40 mg, 7 jours | ↔ |
| Silymarine 140 mg 3x/j, 5 jours | 10 mg, dose unique | ↔ |
| Fénofibrate 67 mg 3x/j, 7 jours | 10 mg, 7 jours | ↔ |
| Rifampicine 450 mg 1x/j, 7 jours | 20 mg, dose unique | ↔ |
| Kétoconazole 200 mg 2x/j, 7 jours | 80 mg, dose unique | ↔ |
| Fluconazole 200 mg 1 x/j, 11 jours | 80 mg, dose unique | ↔ |
| Erythromycine 500 mg 4x/j, 7 jours | 80 mg, dose unique | ↓ 20 % |
| Baicaline 50 mg 3x/j, 14 jours | 20 mg, dose unique | ↓ 47 % |

* Les données présentées en multiples de (ou x-fois) représentent le rapport entre la co-administration des deux produits et la rosuvastatine en monothérapie. Les données présentées en % représentent la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine en monothérapie.

L'augmentation est indiquée par « ↑ », aucun changement par « ↔ », la réduction par « ↓ ».

** Plusieurs études d'interaction ont été réalisées avec différentes posologies de la rosuvastatine ; le tableau indique le rapport le plus significatif.

1x/j = une fois par jour ; 2x/j = deux fois par jour ; 3x/j = trois fois par jour ; 4x/j = quatre fois par jour.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement :

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

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

Grossesse :

Rosuvastatine :

Étant donné que le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de la HMG-CoA réductase l'emporte sur le bénéfice attendu du traitement pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité limitée sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Si une patiente tombe enceinte durant l'utilisation de SUPERSTAT PLUS, le traitement doit être immédiatement arrêté.

EZETIMIBE :

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'EZETIMIBE pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal sur l'utilisation d'EZETIMIBE en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, la naissance ou le développement post-natal (cf Sécurité préclinique).

Allaitement :

Rosuvastatine :

Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion de la rosuvastatine dans le lait maternel chez la femme (cf Contre-indications).

EZETIMIBE :

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

Fertilité :

Il n'existe aucune donnée d'essai clinique disponible sur les effets de l'ézétimibe ou de la rosuvastatine sur la fertilité humaine.

L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles ;

la rosuvastatine à des doses élevées a montré une toxicité testiculaire chez les singes et les chiens. (cf Sécurité préclinique).

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

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges ont été rapportés.

4.8. Effets indésirables :

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables rapportés précédemment avec l'un des composants individuels (ézétimibe ou rosuvastatine) peuvent constituer des effets indésirables potentiels avec SUPERSTAT PLUS comprimé pelliculé.

Dans des études cliniques dont la durée allait jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe à 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, avec une statine chez 11 308 patients ou avec du fénofibrate chez 185 patients.

Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables était similaire pour l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'interruptions du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Les événements indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine sont sortis d'étude en raison d'événements indésirables.

Résumé sous forme de tableau des réactions indésirables :

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

| classe de systèmes d'organes MedDRA | Fréquence | Effet indésirable |
|---|------------------------|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Rare | Thrombopénie ² |
| | Fréquence indéterminée | Thrombopénie ⁵ |
| | Rare | Réactions d'hypersensibilité, dont angioedème ² |

| | | |
|--|------------------------|---|
| Affections du système immunitaire | Fréquence indéterminée | Hypersensibilité (dont rash, urticaire, anaphylaxie et angioedème) ⁵ |
| Affections endocriniennes | Fréquent | Diabète sucré ^{1,2} |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit ³ |
| Affections psychiatriques | Fréquence indéterminée | Dépression ^{2,5} |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Céphalées ^{2,4} , sensations vertigineuses ² |
| | Peu fréquent | Paresthésie ⁴ |
| | Très rare | Polyneuropathie ² , perte de mémoire ² |
| | Fréquence indéterminée | Neuropathie périphérique ² , troubles du sommeil (dont insomnie et cauchemars) ² , sensations vertigineuses ⁵ , paresthésie ⁵ myasthénie <u>grave</u> (« <i>myasthenia gravis</i> ») |
| Affections oculaires | Fréquence indéterminée | myasthénie oculaire |
| Affections vasculaires | Peu fréquent | Bouffées de chaleur ³ , hypertension ³ |
| Affections respiratoires, | Peu fréquent | Toux ³ |

| | | |
|---|------------------------|--|
| thoraciques et médiastinales | Fréquence indéterminée | Toux ² , dyspnée ^{2, 5} |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Constipation ² , nausée ² , douleur abdominale ^{2, 3} , diarrhée ³ , flatulence ³ |
| | Peu fréquent | Dyspepsie ³ , reflux gastro-œsophagien ³ , nausée ³ , bouche sèche ⁴ , gastrite ⁴ |
| | Rare | Pancréatite ² |
| | Fréquence indéterminée | Diarrhée ² , pancréatite ⁵ , constipation ⁵ |
| Affections hépatobiliaires | Rare | Augmentation du taux de transaminases hépatiques ² |
| | Très rare | Ictère ² , hépatite ² |
| | Fréquence indéterminée | Hépatite ⁵ , lithiase biliaire ⁵ , cholécystite ⁵ |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Prurit ^{2, 4} , rash ^{2, 4} , urticaire ^{2, 4} |
| | Fréquence indéterminée | Syndrome de Stevens-Johnson ² , érythème polymorphe ⁵ , syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ² |
| Affections musculo- | Fréquent | Myalgie ^{2, 4} |

| | | |
|---|------------------------|--|
| squelettiques et systémiques | Peu fréquent | Arthralgie ³ , spasmes musculaires ³ , cervicalgie ³ , dorsalgie ⁴ , faiblesse musculaire ⁴ , extrémités douloureuses ⁴ |
| | Rare | Myopathie (dont myosite) ² , rhabdomyolyse ² , syndrome lupoïde, rupture musculaire |
| | Très rare | Arthralgie ² |
| | Fréquence indéterminée | Myopathie nécrosante à médiation immunitaire ² , troubles tendineux, parfois compliquées par une rupture ² , myalgie ⁵ , myopathie/rhabdomyolyse ⁵ (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) |
| Affections du rein et des voies urinaires | Très rare | Hématurie ² |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Très rare | Gynécomastie ² |
| Investigations | Fréquent | Augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ⁴ |
| | Peu fréquent | Augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ³ , augmentation du taux de CPK dans le sang ³ , augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase ³ , test hépatique anormal ³ |
| | Fréquent | Asthénie ² , fatigue ³ |

| | | |
|---|------------------------|--|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Peu fréquent | Douleur thoracique ³ , douleur ³ , asthénie ⁴ , œdème périphérique ⁴ |
| | Fréquence indéterminée | Œdème ² , asthénie ⁵ |

¹ La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², taux élevés de triglycérides, antécédents d'hypertension) pour la rosuvastatine.

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

³ Ézétimibe en monothérapie. Les effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ézétimibe (N = 2 396) et à une incidence plus élevée qu'avec le placebo (N = 1 159).

⁴ Ézétimibe co-administré avec une statine. Les effets indésirables ont été observés chez des patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine (N = 11 308) et à une incidence plus élevée qu'avec la statine administrée en monothérapie (N = 9 361).

⁵ Effets indésirables supplémentaires de l'ézétimibe, rapportés dans le cadre de l'expérience depuis la mise sur le marché (avec ou sans statine).

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

Effets rénaux :

Une protéinurie, décelée à l'aide de bandelettes urinaires et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Des variations dans les taux de protéines urinaires allant de l'absence ou de traces, à ++ ou au-delà, ont été observées chez < 1 % des patients à un moment donné durant le traitement aux doses de 10 et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités à la dose de 40 mg. Une augmentation mineure de la variation (de l'absence ou de traces à +) a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. L'examen des données provenant des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché jusqu'à ce jour n'a pas mis en évidence de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive.

Des cas d'hématurie ont été observés chez des patients traités par rosuvastatine et les données provenant des essais cliniques montrent que le taux de survenue est faible.

Effets musculo-squelettiques :

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

Une augmentation dose-dépendante des taux de CK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux de CK élevés (> 5 fois LSN), le traitement doit être interrompu (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Effets hépatiques :

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

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Troubles sexuels,
- Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier dans le cadre du traitement à long terme (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Résultats des analyses de laboratoire :

Dans les essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence des élévations cliniquement significatives des taux de transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥ 3 fois LSN, consécutivement) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais portant sur la co-administration, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités par une statine en monothérapie. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les valeurs revenaient aux valeurs de référence après l'interruption du traitement ou sans interruption du traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Dans les essais cliniques, des taux de CPK > 10 fois LSN ont été rapportés chez 4 des 1 674 patients (0,2 %) qui avaient reçu de l'ézétimibe en monothérapie versus 1 des 786 patients (0,1 %) qui avaient reçu un placebo, et chez 1 des 917 patients (0,1 %) qui avaient reçu de l'ézétimibe co-administré avec une statine versus 4 des 929 patients (0,4 %) qui avaient reçu une statine en monothérapie. Il n'y a pas eu d'augmentation des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe par rapport au groupe contrôle correspondant (placebo ou statine en monothérapie) (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de SUPERSTAT PLUS chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (cf Pharmacodynamie).

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

Ézétimibe : Dans une étude menée chez des patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n = 138), des élévations des taux d'ALAT et/ou ASAT (≥ 3 fois LSN, consécutivement) ont été observées chez 1,1 % (1 patient) des patients sous ézétimibe comparativement à 0 % dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu d'élévation des taux de CPK (≥ 10 fois LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Dans une étude distincte menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des taux d'ALAT et/ou ASAT (≥ 3 fois LSN, consécutivement) ont été observées chez 3 % (4 patients) des patients sous ézétimibe/simvastatine comparativement à 2 % (2 patients) dans le

groupe sous simvastatine en monothérapie ; ces chiffres étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % en ce qui concerne les élévations des taux de CPK (≥ 10 fois LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Ces essais n'étaient pas adaptés pour comparer les effets indésirables rares liés au médicament.

Déclaration des effets indésirables :

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cet RCP. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via la fiche jaune sur le site du Centre National de Pharmacovigilance et Matériovigilance <http://www.cnpm.org.dz/>.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9. Surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes) ;

En cas de surdosage, il convient de mettre en place des mesures symptomatiques et de soutien.

Ézétimibe

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

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

Rosuvastatine

La fonction hépatique et les taux de CK doivent être surveillés. Il est peu probable que l'hémodialyse apporte un bénéfice.

5. Propriétés pharmacologiques :

5.1. Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec d'autres modificateurs des lipides, rosuvastatine et ézétimibe, code ATC : C10BA06.

Mécanisme d'action

Le cholestérol plasmatique est dérivé de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé contient de la rosuvastatine et de l'ézétimibe, deux composés hypolipémiants dont les mécanismes d'action sont complémentaires. SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé réduit les taux élevés de cholestérol total (CT), de LDL-C, d'apolipoprotéine B (Apo B), de triglycérides (TG) et de non-HDL-C (cholestérol non à lipoprotéines de haute densité), et augmente le taux de HDL-C (cholestérol à lipoprotéines de haute densité) grâce à la double inhibition de la synthèse du cholestérol et de l'absorption.

Ézétimibe

Mécanisme d'action

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe est actif par voie orale et possède un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres classes de composés hypocholestérolémiants (par ex. statines, chélateurs des acides biliaires [résines], dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant une réduction du transfert du cholestérol intestinal vers le foie ; les statines réduisent la synthèse du cholestérol dans le foie et ensemble, ces mécanismes distincts permettent une réduction complémentaire du cholestérol. Dans une étude clinique de 2 semaines menée chez 18 patients atteints d'hypercholestérolémie, l'ézétimibe a inhibé l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport au placebo.

Effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études cliniques contrôlées, l'ézétimibe, que ce soit en monothérapie ou en association avec une statine, a réduit de façon significative les taux de CT, LDL-C, Apo B et TG et a augmenté le taux de HDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie.

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double aveugle de 8 semaines, contrôlée par placebo, 769 patients atteints d'hypercholestérolémie, recevant déjà une statine en monothérapie et n'atteignant pas le taux de LDL-C cible du programme national américain d'éducation sur le cholestérol (*National Cholesterol Education Program*, NCEP) (entre 2,6 et 4,1 mmol/L [entre 100 et 160 mg/dL], selon les caractéristiques initiales) ont été randomisés pour recevoir de l'ézétimibe à 10 mg ou un placebo en plus de leur traitement en cours par statine.

Chez les patients traités par statine et n'étant pas à l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (env. 82 %), un nombre significativement plus élevé de patients randomisés dans le groupe ézétimibe a atteint le taux de LDL-C cible au moment de l'analyse des critères d'évaluation par rapport au groupe placebo, soit 72 % et 19 % respectivement. Les réductions correspondantes du taux de LDL-C étaient significativement différentes (25 % pour l'ézétimibe versus 4 % pour le placebo). De plus, l'ézétimibe, ajouté au traitement en cours par statine, a réduit de façon significative les taux de CT, d'Apo B et de TG, et augmenté le taux d'HDL-C, comparativement au placebo. L'association d'ézétimibe ou d'un placebo à un traitement par une statine a diminué le taux médian de protéine C-réactive de respectivement 10 % et 0 % par rapport à la valeur initiale.

Dans deux études de 12 semaines randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo menées chez 1 719 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, l'ézétimibe 10 mg a réduit de façon significative les taux de CT (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) et TG (8 %) et augmenté le taux de HDL-C (3 %) comparativement au

placebo. De plus, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de vitamines liposolubles A, D et E, ni sur le temps de prothrombine et, comme d'autres agents hypolipémiants, n'a pas altéré la production des hormones corticosurréaliennes.

Rosuvastatine

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL-C, de CT et de TG et augmente le taux de HDL-C. Elle abaisse également les taux d'Apo B, de non-HDL-C, de VLDL-C, de VLDL-TG et augmente le taux d'ApoA-I (voir Tableau 2). La rosuvastatine diminue également les rapports LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C et Apo B/ApoA-I.

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

| Dose (mg) | N | LDL-C | CT | HDL-C | TG | Non-HDLC | Apo B | ApoA-I |
|------------------|----------|--------------|-----------|--------------|-----------|-----------------|--------------|---------------|
| Placebo | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

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

Efficacité et sécurité clinique

La rosuvastatine est efficace chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie, avec et sans hypertriglycéridémie, indépendamment de l'origine ethnique, du sexe et de l'âge, ainsi que dans des populations particulières comme les diabétiques ou les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale.

Dans les données poolées de phase III, la rosuvastatine s'est montrée efficace dans le traitement de la majorité des patients ayant une hypercholestérolémie de type IIa et IIb (taux initial moyen de LDL-C d'environ 4,8 mmol/L) pour atteindre les taux cibles des recommandations de la Société Européenne sur l'Athérosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités à la dose de 10 mg ont atteint les taux cibles de LDL-C de l'EAS (< 3 mmol/L).

Dans une étude de grande envergure, 435 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu de la rosuvastatine à des doses allant de 20 mg à 80 mg selon un schéma de titration forcée. Toutes les doses ont montré un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques et sur l'objectif cible du traitement. Après une titration de la posologie jusqu'à une dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le taux de LDL-C a été réduit de 53 %. Trente-trois pourcent (33 %) des patients ont atteint les taux de LDL-C des recommandations de l'EAS (< 3 mmol/L).

Dans un essai en ouvert avec titration forcée, 42 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été évalués pour leur réponse à la rosuvastatine 20-40 mg. Dans la population globale, la réduction moyenne des taux de LDL-C était de 22 %.

Co-administration rosuvastatine/ézétimibe

Efficacité et sécurité clinique

L'association de rosuvastatine et ézétimibe 10 mg a entraîné des réductions plus importantes des taux de LDL-C et a permis à davantage de patients d'atteindre les valeurs cibles de LDL-C. Cela a été démontré dans une étude clinique menée chez 469 patients, qui ont été randomisés pour recevoir de la rosuvastatine en monothérapie ou en association avec de l'ézétimibe pendant 6 semaines.

L'association rosuvastatine/ézétimibe a abaissé le taux de LDL-C de façon significativement plus importante que la rosuvastatine (3,4mmol/L versus 2,8mmol/L). Les autres composants du profil lipides/lipoprotéines ont également été significativement améliorés ($p < 0,001$) avec l'association rosuvastatine/ézétimibe. Les deux traitements ont été généralement bien tolérés.

Un autre essai clinique de 6 semaines, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, a évalué la sécurité et l'efficacité de l'ajout d'ézétimibe (10 mg) à une dose fixe de rosuvastatine versus une augmentation de la posologie de la rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg.

La population de l'étude comprenait 440 sujets à risque modérément élevé/élevé de maladie coronarienne et présentant des taux de LDL-C plus élevés que ceux établis dans les recommandations du *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (< 100 mg/dL pour les sujets à risque modérément élevé/élevé sans maladie vasculaire athéroscléreuse ou < 70 mg/dL pour les sujets à risque élevé présentant une maladie vasculaire athéroscléreuse). Les données poolées ont démontré que l'ézétimibe ajouté à la dose fixe de rosuvastatine 5 mg ou 10 mg a réduit le taux de LDL-C de 21 %. Par opposition, le doublement de la dose de rosuvastatine, à 10 mg ou 20 mg, a réduit le taux de LDL-C de 5,7 %. Individuellement, l'association ézétimibe + rosuvastatine 5 mg a réduit le taux de LDL-C de façon plus importante que la rosuvastatine 10 mg, et l'association ézétimibe + rosuvastatine 10 mg a réduit le taux de LDL-C de façon plus importante que la rosuvastatine 20 mg. Comparativement à l'augmentation de la posologie de rosuvastatine, l'ajout d'ézétimibe a été significativement plus efficace pour l'atteinte des taux de LDL-C < 70 ou < 100 mg/dL, et < 70 mg/dL chez tous les sujets, et a entraîné des réductions significativement plus importantes des taux de CT, non-HDL-C et Apo B ainsi que des effets similaires sur les autres paramètres lipidiques. En conclusion, par rapport au doublement de la dose de rosuvastatine, l'ajout d'ézétimibe 10 mg à une dose fixe de rosuvastatine 5 mg ou 10 mg a entraîné des améliorations plus importantes pour de nombreux paramètres lipidiques.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo à bras parallèles et contrôlée par témoin actif (LPS15021) a été menée chez 452 patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire et présentant un haut risque (HR) ou très haut risque (THR) de maladie cardiovasculaire (MCV) et qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par une dose quotidienne stable de 10 mg ou 20 mg de rosuvastatine ou de statine équivalente, sans autre traitement hypolipémiant.

Pendant la phase de traitement en double aveugle de 6 semaines :

- 208 patients à haut risque (HR) ont été randomisés pour recevoir 10 mg de rosuvastatine et 10 mg d'ézétimibe en association à dose fixe (R10/E10, n=104) ou 20 mg de rosuvastatine (R20, n=104).

· 244 patients à très haut risque (THR) ont été randomisés pour recevoir 20 mg de rosuvastatine et 10 mg d'ézétimibe sous forme d'association à dose fixe (R20/E10, n=82) ou 40 mg de rosuvastatine et 10 mg d'ézétimibe sous forme d'association à dose fixe (R40/E10, n=79) ou 40 mg de rosuvastatine (R40, n=83).

Le critère d'évaluation principal était la variation du LDL-C calculé (%), entre la valeur initiale et celle à la semaine 6 dans la population en intention de traiter modifiée (mITT).

Dans la strate THR, la moyenne des moindres carrés (MC) de la variation du LDL-C entre la valeur initiale et celle à la semaine 6 était -34,28% pour le groupe R40/E10, -26,90% pour le groupe R20/E10 et -14,62% pour le groupe R40. La supériorité de l'association à dose fixe (R40/E10 ou R20/E10) par rapport à R40 a été démontrée avec une variation moyenne des MC de -19,66 % ($p < 0,001$) et -12,28 % ($p = 0,015$) respectivement.

Dans la strate HR, une plus grande réduction du LDL-C entre la valeur initiale et celle à la semaine 6 a également été observée pour l'association à dose fixe : variation moyenne des MC de -27,02% pour le groupe R10/E10 et -21,82% pour le groupe R20. Une diminution cliniquement significative du LDL-C a été observée pour le groupe R10/E10, même si la supériorité statistique du R10/E10 par rapport au R20 n'a pas pu être démontrée (variation moyenne des MC de -5,20% ; $p = 0,306$).

Après exclusion des données aberrantes d'un patient du bras R10/E10, la différence de variation en pourcentage du LDL-C entre les bras de traitement était statistiquement significative dans la strate HR (variation moyenne des MC : R10/E10 versus R20 : -8,84% ; $p = 0,026$).

Les données globales de tolérance observées chez les patients traités avec les trois dosages de l'association : la rosuvastatine et de l'ézétimibe, comprimé pelliculé étaient conformes aux profils de sécurité connus de la rosuvastatine et de l'ézétimibe.

Population pédiatrique

SUPERSTAT PLUS, comprimé pelliculé, a bénéficié d'une dérogation de l'Agence européenne des médicaments concernant la soumission des résultats d'études pour le traitement de l'hypercholestérolémie chez tous les sous-groupes pédiatriques. Pour plus d'informations sur l'usage pédiatrique, consulter la rubrique 4.2.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques :

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique substantielle entre les deux composants de cette préparation à dose fixe.

Les valeurs moyennes de l'Aire Sous la Courbe (ASC) et de la C_{max} pour la rosuvastatine et l'ézétimibe totales n'étaient pas différentes entre les groupes monothérapie et association rosuvastatine 10 mg et ézétimibe 10 mg.

Absorption

Ézétimibe

Après administration par voie orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et largement conjugué à un glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (glucuronide d'ézétimibe). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes après 1 à 2 heures pour le glucuronide d'ézétimibe et après 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut pas être déterminée car le composant est pratiquement insoluble dans un milieu aqueux injectable.

L'administration concomitante de nourriture (repas riche en matières grasses ou sans matières grasses) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe lors d'une administration sous forme de comprimés d'ézétimibe à 10 mg. L'ézétimibe peut être administré avec ou sans nourriture.

Rosuvastatine

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

Distribution

Ézétimibe

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

Rosuvastatine

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

Biotransformation

Ézétimibe

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

Rosuvastatine

La rosuvastatine subit un métabolisme limité (environ 10 %). Des études portant sur le métabolisme *in vitro* ayant utilisé des hépatocytes humains indiquent que la rosuvastatine est un mauvais substrat pour le métabolisme basé sur le cytochrome P450. Le CYP2C9 était la principale isoenzyme impliquée et le 2C19, le 3A4 et le 2D6 étaient impliqués dans une moindre mesure. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et la forme 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 est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante.

Élimination

Ézétimibe

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

Rosuvastatine

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine est excrétée sous forme inchangée dans les selles (substance active absorbée et non absorbée) et la partie restante est excrétée dans l'urine. Environ 5 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures. La demi-vie d'élimination n'augmente pas avec des doses plus élevées. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est d'environ 50 litres/heure (coefficient de variation de 21,7 %). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le passage hépatique de la rosuvastatine implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur est important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques demeurent inchangés après administrations quotidiennes répétées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Ézétimibe

Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total était multipliée par 1,7 environ chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), par rapport aux sujets sains. Dans une étude à dose répétée pendant 14 jours (10 mg par jour) menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh compris entre 7 et 9), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a été multipliée par 4 environ au Jour 1 et au Jour 14, par rapport aux sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. En raison des effets inconnus de l'augmentation de l'exposition à l'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 9), l'ézétimibe n'est pas recommandé chez ces patients (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Rosuvastatine

Dans une étude menée chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, aucune augmentation de l'exposition à la rosuvastatine n'a été mise en évidence chez les sujets dont les scores de Child-Pugh étaient égaux ou inférieurs à 7. Cependant, deux sujets dont les scores de Child-Pugh étaient de 8 et 9 ont montré une augmentation de l'exposition systémique au moins 2 fois plus importante comparée aux sujets dont les scores de Child-Pugh étaient inférieurs. Il n'y a pas d'expérience chez des sujets dont les scores de Child-Pugh sont supérieurs à 9.

Insuffisance rénale

Ézétimibe

Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe administrée à des patients atteints de néphropathie sévère (n = 8 ; ClCr moyenne ≤ 30 ml/min/1,73 m²), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total était augmentée d'environ 1,5 fois par rapport aux sujets sains (n = 9). Ce résultat n'est pas considéré comme étant cliniquement significatif. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients insuffisants rénaux.

Dans cette étude, un patient supplémentaire (ayant subi une greffe de rein et recevant de nombreux traitements, dont la ciclosporine), a présenté une exposition à l'ézétimibe total 12 fois supérieure.

Rosuvastatine

Dans une étude menée chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a eu aucune influence sur la concentration plasmatique de la rosuvastatine ou du métabolite

N-desméthyl. Les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ont présenté une augmentation 3 fois supérieure de la concentration plasmatique et une augmentation 9 fois supérieure de la concentration du métabolite N-desméthyl comparés aux volontaires sains. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez des sujets hémodialysés étaient environ 50 % plus élevées que celles des volontaires sains.

Age et sexe

Ézétimibe

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

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

Rosuvastatine

Il n'y a pas eu d'effet cliniquement pertinent de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes.

Population pédiatrique

Ézétimibe

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ézétimibe sont similaires entre les enfants ≥ 6 ans et les adultes. Les données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique < 6 ans ne sont pas disponibles. L'expérience clinique chez les patients pédiatriques et chez l'adolescent comprend des patients atteints de HFHo, HFHe ou sitostérolémie.

Rosuvastatine

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

Origine ethnique

Rosuvastatine

Des études pharmacocinétiques montrent une multiplication par 2 environ de l'ASC médiane et de la C_{max} chez des sujets asiatiques (japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) par rapport aux sujets caucasiens. Les indiens asiatiques présentent une multiplication par 1,3 environ de l'ASC médiane et de la C_{max} . Une analyse de pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement pertinente entre les populations caucasiennes et noires.

Polymorphismes génétiques

Rosuvastatine

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

5.3. Données de sécurité préclinique ;

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

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

Dans une série de tests *in vivo* et *in vitro*, l'ézétimibe, administré seul ou en association avec des statines, n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Ézétimibe

Les études chez l'animal sur la toxicité chronique de l'ézétimibe n'ont identifié aucun organe cible pour les effets toxiques. Chez des chiens traités pendant quatre semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile était multipliée par 2,5 à 3,5. Toutefois, dans une étude d'un an sur des chiens recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, aucune augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ou d'autres effets hépatobiliaires n'a été observée. La portée de ces données chez l'homme est inconnue. Un risque lithogène associé à l'utilisation d'ézétimibe à des doses thérapeutiques ne peut pas être exclu.

Les résultats des tests de carcinogénicité à long terme réalisés sur l'ézétimibe étaient négatifs.

L'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles, il ne s'est pas montré tératogène chez le rat ou le lapin, et n'a pas affecté le développement prénatal ou postnatal. L'ézétimibe a traversé la barrière placentaire chez les rates et les lapines gravides ayant reçu des doses répétées de 1 000 mg/kg/jour.

Rosuvastatine

Les données précliniques basées sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme. Les tests spécifiques pour les effets sur l'hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables non-observés dans les études cliniques, mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux taux d'exposition cliniques sont les suivants : dans des études de toxicité à doses répétées, des variations histopathologiques hépatiques probablement dues à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observées chez la souris, le rat et, dans une moindre mesure, avec des effets au niveau de la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. En outre, une toxicité testiculaire a été

observée chez le singe et le chien à des doses plus élevées. Une toxicité sur la reproduction a été mise en évidence chez le rat, avec une réduction de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses materno-toxiques, pour des expositions systémiques plusieurs fois supérieures aux niveaux d'exposition liés aux doses thérapeutiques.

6. Données pharmaceutiques :

1.6. Liste des excipients:

SUPERSTAT PLUS 10 mg/10mg: Lactose Monohydrate (150 Mesh), Croscarmellose Sodique, Povidone K30, Sodium laurylsulfate, Microcrystalline Cellulose, (PH 102) [2], Hypromellose 2910 (E5 LV), Silica, Colloidal Anhydrous, Stearate de Magnesium, HPMC 2910/ Hypromellose (E464), oxide de fer jaune, Dioxide de Titanium, Macrogol/PEG (E1521, MW 4000), Talc (E553b), Eau purifiée.

Excipient à effet notoire:

Lactose monohydrate

SUPERSTAT PLUS 20 mg/10mg: Lactose Monohydrate (150 Mesh), Croscarmellose Sodique, Povidone K30, Sodium laurylsulfate, Microcrystalline Cellulose, (PH 102) [2], Hypromellose 2910 (E5 LV), Silica, Colloidal Anhydrous, Stearate de Magnesium, HPMC 2910/ Hypromellose (E464), Iron Oxide Yellow, Dioxide de Titanium, Macrogol/PEG (E1521, MW 4000), Talc (E553b)Hypromellose (HPMC) 6 (E464), Dioxide de Titanium (E171, CI 77891) , Talc (E553b), Polyethylene glycol (PEG) (E1521, MW 4000), oxide de fer jaune (E172, CI 77492), Eau purifiée.

Excipients à effet notoire :

Lactose monohydrate

6.2. Incompatibilités ;

Sans objet.

6.3. Durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois ;

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur ;

Les comprimés pelliculés sont conservés dans des blisters de 10: Aluminium/PVC/Aluminium dans des boites de 30.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation des médicaments utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments, le cas échéant ;

Sans objet

7. Conditions de délivrance ;

Liste I

8. Informations administratives :

8.1 Nom et adresse du détenteur de la décision d'enregistrement ;

SARL Hikma Pharma Algeria

15. 16, Zone d'activités, Staoueli ,Alger , Algérie.

8.2 Nom et adresse de l'exploitant de la décision d'enregistrement ;

SARL Hikma Pharma Algeria

Site 1 : Batiment A : 15. 16, Zone d'activités, Staoueli ,Alger , Algérie.

***Nom et adresse des différents intervenants dans la fabrication du produit fini,**

**le site de production des : produits intermédiaires / vrac / conditionnements (primaire et secondaire),
libération des lots, le cas échéant ;**

SARL Hikma Pharma Algeria

Site 1 : Batiment A : 15. 16, Zone d'activités, Staoueli ,Alger , Algérie.

8.3 . Numéro de la décision d'enregistrement ;

Superstat Plus 20mg/10mg : 25/06 M 354/001

Superstat Plus 10mg/10mg : 25/06 M 353/001

8.5. Date de mise à jour du texte ;

Date de mise à jour du texte: 10/2025