

ANNEXE I

LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS/TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES

| <u>État membre</u> | <u>Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché/demandeurs</u> | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|--|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| Autriche | AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienne Autriche | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Belgique | AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles, Belgique | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Danemark | AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danemark | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Finlande | AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlande | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| France | AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex France | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Grèce | AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athènes | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché/demandeurs</u> | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Grèce | | | | |
| Islande | AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danemark | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Irlande | AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU Angleterre RU | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Italie | AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Pays-Bas | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Luxembourg | AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Bruxelles Belgique | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Pays-Bas | AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Pays-Bas | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| Portugal | AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |

| <u>État membre</u> | <u>Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché/demandeurs</u> | <u>Nom de fantaisie</u> | <u>Dosage</u> | <u>Forme pharmaceutique</u> | <u>Voie d'administration</u> |
|--------------------|---|-------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Rua Humberto Madeira 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal | | | | |
| Suède | AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Suède | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |
| RU | AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU Angleterre RU | Crestor | 5 mg | comprimé pelliculé | voie orale |

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE CRESTOR 5 mg (voir annexe I)

La rosuvastatine (Crestor) 10 mg (en dose initiale ou d'entretien, avec un rapport bénéfice/risque acceptable) est actuellement autorisée dans la majorité des États membres. Compte tenu des informations mises à jour déterminées dans le cadre des études cliniques et des dernières données post-marketing, il n'est pas nécessaire de modifier cette évaluation ni de recommander l'apport de modifications spécifiques à la posologie pour ce dosage.

La différence d'efficacité hypolipémiante entre la rosuvastatine dosée à 5 mg et à 10 mg correspond à celle définie précédemment pour une statine. Ainsi, lorsque l'on porte la dose de 5 mg à 10 mg (soit par la dose initiale, soit par augmentation du titrage), la réduction moyenne induite du LDL-C est de 47% (contre 41%), d'où une réduction moyenne supplémentaire de 6%. L'évaluation de la pertinence de celle-ci est complexe et doit tenir compte des données probantes obtenues à partir des études effectuées sur cette classe de médicaments. Tel est ce qu'il ressort des lignes directrices thérapeutiques établies par des sociétés savantes. Les données actuelles ne permettent pas de déterminer un niveau seuil général à partir duquel toute réduction supplémentaire du LDL-C serait insignifiante. Le CHMP a déjà reconnu, pour d'autres médicaments de cette classe, la pertinence potentielle d'une réduction nécessaire >45% du LDL-C et indiqué qu'il convient de la prendre également en considération lors de la fixation de la dose initiale pour un patient donné.

L'expérience générale avec la rosuvastatine dosée à 5 mg est plus limitée qu'avec ce même produit dosé à 10 mg, mais les informations fournies par les études cliniques et les données post-marketing disponibles ne confirment pas une amélioration pertinente de la sécurité au niveau du groupe pour le dosage à 5 mg comparé au dosage à 10 mg. Aucune donnée ne permet de dire que le lien entre la dose et les réactions indésirables (myopathie, hépatotoxicité) observées avec la rosuvastatine serait plus fort qu'avec d'autres statines. Il ne semble pas nécessaire de demander un rapport généralement plus élevé entre la dose initiale et la dose maximale de rosuvastatine (20 mg pour la population cible générale, 40 mg pour des patients sélectionnés) que cela n'a été le cas pour d'autres statines évaluées par le CHMP (simvastatine, pravastatine). Le choix de la dose initiale devrait plutôt se faire sur la base de considérations pharmacocinétiques et d'inquiétudes potentielles à avoir quant à la sécurité pour chaque patient, en fonction par exemple de sa capacité à avoir des réactions indésirables.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque de Crestor 5 et Crestor 10 mg (en doses initiales alternatives) est favorable. La dose initiale pour un patient donné doit être déterminée en fonction de différents aspects d'efficacité et de sécurité, tels que décrits dans le RCP.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que :

- ⇒ une dose quotidienne de Crestor 10 mg permet d'obtenir une réduction plus importante du LDL-C qu'avec une dose de Crestor 5 mg,
- ⇒ ni les données post-marketing ni les données des études cliniques n'ont permis de mettre en évidence une différence importante d'efficacité et de tolérabilité entre les doses de 5 mg et de 10 mg de rosuvastatine,

il est conclu que le rapport bénéfice/risque de Crestor 5 et Crestor 10 mg (en doses initiales alternatives) est favorable. La dose initiale pour un patient donné doit être déterminée en fonction de différents aspects d'efficacité et de sécurité, tels que décrits dans le RCP.

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Crestor 5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rosuvastatine 5 mg
Sous forme de rosuvastatine calcique

Pour un comprimé pelliculé

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond, de couleur jaune, gravé « ZD4522 » et « 5 » sur une seule face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.

Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débiter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement.

La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur.

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA Réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de LDL-C, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables.

Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est (Cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (voir rubrique 4.8 Effets Indésirables), une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg) ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg.

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

Utilisation pédiatrique :

Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité d'emploi ne sont pas établies, l'expérience étant limitée à un faible nombre d'enfants (âgés de 8 ans ou plus) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. De ce fait, Crestor n'est pas recommandé chez l'enfant à l'heure actuelle.

Utilisation chez le sujet âgé :

Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Aucun autre ajustement thérapeutique relatif à l'âge n'est nécessaire.

Aucun ajustement posologique lié à l'âge n'est nécessaire

Posologie chez l'insuffisant rénal :

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

Posologie chez l'insuffisant hépatique :

- Chez les patients avec un score de Child-Pugh ≤ 7 , aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée.
- Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9 : une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée (Cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9 : aucune donnée n'est disponible.

Crestor est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (Cf. rubrique 4.3 contre-indications).

Race

Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez des sujets japonais et chinois (Cf rubriques 4-4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5-2 Propriétés pharmacocinétiques). Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez des patients d'origine japonaise et chinoise. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients japonais et chinois (voir rubriques 4-3 Contre-indications et 5-2 Propriétés pharmacocinétiques).

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie :

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (voir section 4-3 Contre-indications).

4.3 Contre-indications

Crestor est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament ;
- Chez les patients présentant une affection hépatique évolutive y compris élévations inexplicables et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au delà de 3 fois la limite supérieure de la normale ;
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;

- En cas de myopathie ;
- En cas de traitement concomitant avec la ciclosporine ;
- En cas de grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés.

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

- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques ;
- antécédents personnels d'atteintes musculaires avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate ;
- consommation excessive d'alcool ;
- situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine ;
- patients japonais et chinois ;
- association aux fibrates ;

(Voir les rubriques 4-4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 4-5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et 5.2 Propriétés Pharmacocinétiques)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Effets rénaux :

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités par de fortes doses de Crestor, en particulier à la dose de 40 mg.

Elle est, dans la plupart des cas, transitoire ou intermittente. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive (Cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

Des tests fonctionnels rénaux devront être envisagés régulièrement au cours du suivi des patients traités par une dose de 40 mg.

Effets musculaires :

Des effets musculaires tels que des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par Crestor à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg.

Dosage de la créatine phosphokinase (CPK) :

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

Avant le traitement :

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

Ces facteurs incluent :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,
- antécédents personnels de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibrate,
- abus d'alcool,
- âge > 70 ans,
- situations dans lesquelles une élévation des taux plasmatiques peut survenir (Cf. rubrique 5.2 propriétés pharmacocinétiques).
- association aux fibrates

Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CPK est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le traitement ne doit pas être débuté.

Pendant le traitement :

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement tout symptôme musculaire inexpliqué, à type de douleurs, fatigue musculaire, crampes, particulièrement si elles sont associées à des malaises ou de la fièvre. Un dosage des CPK doit être pratiqué chez ces patients. Le traitement sera interrompu en cas d'élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale).

Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la ré-introduction de Crestor ou d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à la dose la plus faible pourra être envisagée sous surveillance clinique attentive.

En l'absence de signes cliniques, la surveillance systématique des CPK n'est pas nécessaire.

Durant les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des effets musculaires chez quelques patients traités par Crestor en association à d'autres traitements. Cependant, une augmentation de l'incidence des cas de myosites et de myopathies a été observée chez des patients traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec des fibrates dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les macrolides.

Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie quand il est associé à certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'association de Crestor et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. Le bénéfice obtenu de l'association de Crestor avec les fibrates ou la niacine sur les paramètres lipidiques sera évalué en fonction du risque potentiel de telles associations. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'association aux fibrates. (Cf. rubriques 4.5 Interactions avec les médicaments et autres types d'interactions et 4.8 Effets indésirables).

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

Effets hépatiques :

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

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement et 3 mois après. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose. Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la pathologie sous-jacente devra être traitée avant tout démarrage d'un traitement par Crestor.

Race

Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez des sujets japonais et chinois comparativement aux caucasiens. (Cf rubriques 4-4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5-2 Propriétés pharmacocinétiques).

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

+ Cyclosporine :

Lors de l'administration concomitante de Crestor et de cyclosporine, les valeurs de l'AUC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (Cf. rubrique 4.3 Contre-indications).

L'administration concomitante de cyclosporine et de Crestor ne modifie pas les concentrations plasmatiques de la cyclosporine.

+ AntiVitamine K :

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la posologie de Crestor chez les patients traités par AVK (par exemple la warfarine) peut entraîner une augmentation de l'INR. L'arrêt de Crestor ou la baisse de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Dans ces conditions, une surveillance de l'INR est recommandée.

+ Gemfibrozil et autres hypolipémiants:

L'association de Crestor et du gemfibrozil, augmente la concentration maximale et l'AUC (multipliées par deux) de la rosuvastatine (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate n'est attendue ; cependant, une interaction pharmacodynamique peut survenir.

Le gemfibrozil, le fénofibrate et les autres fibrates ou la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (doses \geq à 1g/jour), administrés en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu'ils sont eux-mêmes à l'origine de myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'association aux fibrates (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Ces patients doivent aussi débiter leur traitement avec la dose de 5 mg.

+ Antiacides :

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

+ Érythromycine :

L'utilisation concomitante de Crestor et d'érythromycine entraîne une diminution de 20% de l'AUC (0-t) et une diminution de 30% de la concentration maximale de rosuvastatine.

Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

+ Contraception orale / traitement hormonal substitutif (THS) :

L'utilisation concomitante de Crestor et d'une contraception orale entraîne une augmentation de l'AUC de l'éthinylestradiol et du norgestrel (respectivement de 26% et 34%). Ces augmentations de taux plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix de la dose du contraceptif oral. Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par Crestor et un THS, un effet similaire ne peut être exclu.

Cette association a été cependant largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

+ Autres médicaments :

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

+ Cytochrome P450 :

Les résultats des études in vitro et in vivo montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4). L'administration concomitante d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A4) et de rosuvastatine entraîne une augmentation de 28% de l'AUC de la rosuvastatine ; cette faible augmentation n'étant pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue.

4.6 Grossesse et allaitement

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

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

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

En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement. Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine, il n'y a pas de données concernant le passage de la rosuvastatine dans le lait maternel (Cf. rubrique 4.3 Contre-indications).

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4% des patients traités par Crestor ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.

Les fréquences des effets indésirables ont été classées de la façon suivante :

Fréquents (> 1/100, < 1/10), **Peu Fréquents** (> 1/1000, < 1/100),

Rares (> 1/10000, < 1/1000)

Troubles du système immunitaire :

Rares : réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème

Troubles du système nerveux central :

Fréquents : céphalées, vertiges

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquents : constipation, nausées, douleurs abdominales

Affections cutanées et des annexes :

Peu fréquents : prurit, rash et urticaire

Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux :

Fréquent : myalgie

Rare : myopathie et rhabdomyolyse

Troubles généraux :

Fréquent : asthénie

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

Effets rénaux :

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par Crestor. Les modifications des protéines urinaires d'absence ou traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1% des patients traités par 10 mg et 20 mg, et chez approximativement 3% des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure des modifications d'absence ou traces à + a été observée avec la dose de 20 mg.

Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive.

Effets musculaires:

Des effets musculaires tels des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par Crestor, à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg.

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

Effets hépatiques :

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

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. La prise en charge sera symptomatique ; d'autres mesures supplémentaires peuvent être nécessaires si besoin.

La fonction hépatique et le taux de CPK doivent être surveillés. L'hémodialyse n'est probablement pas utile.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

Code ATC : C10A A07

Mécanisme d'action :

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

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

Effets pharmacodynamiques :

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

Il réduit également les taux des ApoB, du non HDL-C, du VLDL-C, du VLDL-TG et augmente le taux d'ApoA-I (Cf. tableau 1).

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

Tableau 1 Résultats sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose chez les patients avec hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)

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

Un effet thérapeutique est obtenu au cours de la première semaine de traitement et 90% de la réponse maximale sont observés au bout de 2 semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte en 4 semaines et se maintient ensuite.

Efficacité clinique :

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

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

Dans une grande étude, 435 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu 20 mg à 80 mg de Crestor suivant un schéma de titration forcée. Toutes les doses testées ont montré un bénéfice sur les paramètres lipidiques et ont permis d'atteindre les objectifs thérapeutiques. Après une

titration jusqu'à la dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C a été réduit de 53%. 33% des patients ont atteint la valeur cible des recommandations de l'EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/L).

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

Durant des essais cliniques, sur un nombre limité de patients, une efficacité supplémentaire de Crestor a été démontrée sur la baisse des triglycérides en association avec le fénofibrate et sur l'augmentation du taux de HDL-C en association avec la niacine (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

La prévention des complications cardiovasculaires associées à des anomalies lipidiques telle que la maladie coronaire n'a pas été démontrée avec la rosuvastatine ; les études de morbi/mortalité n'étant pas terminées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

La rosuvastatine est majoritairement captée par le foie, qui est l'organe principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance de LDL-C. Le volume de distribution est d'environ 134 litres.

Approximativement 90% de rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine.

Métabolisme

La rosuvastatine subit un métabolisme limité (approximativement 10 %).

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

Le métabolite N-desméthyl est approximativement 50 % moins actif que la rosuvastatine alors que la lactone est considérée comme cliniquement inactive.

La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante.

Excrétion

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les selles (fraction absorbée et non absorbée de la substance active), le reste étant excrété dans les urines.

Approximativement 5% sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec les fortes doses. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est approximativement de 50 L/heure (coefficient de variation de 21.7%). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le passage hépatique implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité

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

Populations particulières :

Âge et sexe : pas d'effet clinique significatif sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine.

Race : Les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'AUC médiane chez les japonais résidants au Japon et les chinois résidants à Singapour comparativement aux caucasiens. L'influence des facteurs environnementaux et génétiques sur ces différences observées n'a pas été établie. Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

Insuffisance rénale : dans une étude incluant des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) entraîne une multiplication par 3 des concentrations plasmatiques et une multiplication par 9 de la concentration du métabolite N-desméthyl comparées à celles des volontaires sains. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez les sujets hémodialysés étaient approximativement 50% plus élevées que chez les volontaires sains.

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

5.3 Données de Sécurité précliniques

Les données précliniques conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas mis en évidence de risques particuliers chez l'homme. Chez le rat, les études pré et post-natales, ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction se traduisant par une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants. Ces effets ont été observés à des doses materno-toxiques plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, triacétate de glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les plaquettes thermoformées :

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Pour les flacons (PEHD) :

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.
Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

7-14-15-20-28-30-42-50-56-60-84-98 et 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

30 et 100 comprimés en flacon (PEHD).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

<Voir annexe I - A compléter nationalement>

{Nom et adresse}

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

<A compléter nationalement>

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

<A compléter nationalement>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE