Crestor
BE fr SmPC

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Crestor 5 mg, comprimés pelliculés.
Crestor 10 mg, comprimés pelliculés.
Crestor 20 mg, comprimés pelliculés.
Crestor 40 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 mg : Chaque comprimé contient 5 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 94,88 mg de lactose monohydraté.

10 mg : Chaque comprimé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 91,3 mg de lactose monohydraté.

20 mg : Chaque comprimé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 182,6 mg de lactose monohydraté.

40 mg : Chaque comprimé contient 40 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique). Chaque comprimé contient 168,32 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

5 mg : Comprimé pelliculé.
Comprimés ronds, de couleur jaune, gravés des mentions « ZD4522 » et « 5 » sur une face, l'autre face étant lisse.

10 mg : Comprimé pelliculé.
Comprimés ronds, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » et « 10 » sur une face, l'autre face étant lisse.

20 mg : Comprimé pelliculé.
Comprimés ronds, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » et « 20 » sur une face, l'autre face étant lisse.

40 mg : Comprimé pelliculé.
Comprimés ovales, de couleur rose, gravés des mentions « ZD4522 » sur une face et « 40 » sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des hypercholestérolémies

Adultes, adolescents et enfants de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb), en complément d'un régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.

Adultes, adolescents et enfants de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

Prévention des événements cardiovasculaires

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débuter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra poursuivre pendant toute la durée du traitement. La dose sera déterminée sur base individuelle en fonction de l'objectif poursuivi et de la réponse du patient, en se basant sur les directives courantes en la matière.

Crestor peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture.

Traitement de l'hypercholestérolémie

La dose de départ recommandée est de 5 ou 10 mg en une seule prise journalière 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 cholestérol individuel, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque potentiel de survenue d'effets indésirables (voir ci-dessous). Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est (voir rubrique 5.1). Suite à l'augmentation du taux de notification des effets indésirables avec la dose de 40 mg par rapport aux doses moins élevées (voir rubrique 4.8), le passage à une dose maximale de 40 mg ne sera envisagé que chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie sévère accompagnée d'un risque cardiovasculaire élevé (en particulier chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale), qui n'atteindront pas les objectifs du traitement avec une dose de 20 mg et pour qui un suivi doit être effectué en routine (voir rubrique 4.4). On recommandera de faire superviser le traitement par un spécialiste quand le patient commence à prendre la dose de 40 mg.

Prévention des événements cardiovasculaires

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

Population pédiatrique

L'utilisation en pédiatrie doit exclusivement être réservée aux spécialistes.

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans (stades < II-V sur l'échelle de Tanner).
Hypercholestérolémie familiale hétérozygote
Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg par jour.

- Chez les enfants âgés de 6 à 9 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 10 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.
- Chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose usuelle varie entre 5 et 20 mg une fois par jour par voie orale. La sécurité d'emploi et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (Voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

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

Une dose initiale de 5 à 10 mg une fois par jour en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation précédente d'une statine est conseillée. Les

ajustements posologiques jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4). Les enfants et les adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par la rosuvastatine, ce régime devant être poursuivi pendant toute la durée du traitement avec la rosuvastatine.
L'expérience est limitée pour des doses autres que 20 mg dans cette population.

La dose de 40 mg ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique.

Enfants de moins de 6 ans
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. Pour cette raison, Crestor n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Usage chez les patients âgés

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

Posologie chez les patients en insuffisance rénale

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

Posologie chez les patients en insuffisance hépatique

On n'a pas observé d'augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine chez les sujets dont les scores de Child-Pugh étaient situés à 7 ou en deçà. Mais une augmentation de l'exposition systémique a été observée en cas de scores de Child-Pugh de 8 et 9 (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, on envisagera d'évaluer la fonction rénale (voir rubrique 4.4). On ne dispose d'aucune expérience chez les sujets dont les scores de Child-Pugh sont supérieurs à 9. Crestor est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

Facteur racial

On a observé une augmentation de l'exposition systémique chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). La dose de départ recommandée est de 5 mg chez les patients d'origine asiatique. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients.

Polymorphismes génétiques

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

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie (voir rubrique 4.4).
La dose de 40 mg est contre-indiquée chez certains de ces patients (voir rubrique 4.3).

Traitements concomitants

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris la rhabdomyolyse) est augmenté lorsque Crestor est administré de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison de leurs interactions avec ces transporteurs protéiques (par exemple la ciclosporine, le ticagrélor et certains inhibiteurs de protéases, y compris des associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5). Si possible, des alternatives thérapeutiques doivent être considérées et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par Crestor doit être envisagé. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec Crestor est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements de la posologie de Crestor doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez les patients atteints d'une affection hépatique évolutive, y compris en cas d'élévations inexpliquées et persistantes des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LNS).
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- chez les patients présentant une myopathie.
- chez les patients recevant une combinaison concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5)
- en cas de traitement concomitant avec la ciclosporine.
- en cas de grossesse, d'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées.

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

- l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- l'hypothyroïdie
- les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- les antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA-réductase ou des fibrates
- une consommation excessive d'alcool
- les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques
- les patients asiatiques
- l'usage concomitant de fibrates.

(voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets rénaux
On a observé de la protéinurie, le plus souvent d'origine tubulaire - détectée par un test avec tigette - chez des patients traités par de fortes doses de Crestor, particulièrement avec 40 mg, le plus souvent il s'agissait d'un phénomène transitoire ou intermittent. La protéinurie ne constitue pas un signe avant-coureur d'une maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 4.8). Le nombre de rapports d'affections rénales sévères observées lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg. On envisagera d'évaluer la fonction rénale au cours du suivi de routine des patients traités par une dose de 40 mg.

Effets sur les muscles squelettiques
On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques tels que des myalgies, une myopathie et rarement une rhabdomyolyse chez des patients traités par Crestor à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg. Des cas très rares de rhabdomyolyse ont été signalés lors de l'utilisation d'ézétimibe en combinaison avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut être exclue (voir rubrique 4.5). Cette combinaison doit être utilisée avec prudence. Comme c'est le cas pour d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le nombre de rapports de rhabdomyolyse en relation avec Crestor observés lors de la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose à 40 mg.

Contrôle de la créatine-kinase
On ne devra pas contrôler la créatine-kinase (CK) après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK qui pourrait semer la confusion dans l'interprétation des résultats. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LNS), un test de confirmation sera effectué dans les 5-7 jours. Si ce test confirme des valeurs de départ de CK > 5 x LNS, on ne commencera pas le traitement.

Avant de commencer le traitement
Crestor, comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, sera prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/la rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- l'insuffisance rénale
- l'hypothyroïdie
- les antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- les antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase ou des fibrates
- une consommation excessive d'alcool
- un âge supérieur à 70 ans
- les situations où peut apparaître une augmentation des taux plasmatiques (voir rubriques 4.2, 4.5, 5.2)
- l'usage concomitant de fibrates.

Chez ces patients, le risque du traitement sera évalué en fonction du bénéfice possible et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de

CK sont significativement élevés au départ (> 5 x LNS), le traitement ne sera pas commencé.
Au cours du traitement
On demandera aux patients de signaler immédiatement toute douleur musculaire inexplicable, toute faiblesse ou toute crampe, surtout si ces symptômes sont associés à des malaises ou à de la fièvre. Chez ces patients, on mesurera les taux de CK. Le traitement sera arrêté si ces taux sont très élevés (> 5 x LNS) ou si les symptômes musculaires sont sévères et créent un inconfort au quotidien (même si les taux de CK restent ≤ 5 x LNS). En cas de disparition des symptômes et de retour à la normale des taux de CK, on envisagera de réintroduire Crestor ou un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase à la dose la plus basse et en maintenant le patient sous étroite surveillance. Une surveillance en routine des taux de CK n'est pas justifiée chez des patients asymptomatiques. De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine.

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

Dans des essais cliniques, on n'a mis en évidence aucune augmentation des effets sur les muscles squelettiques chez le petit nombre de patients prenant Crestor et un traitement concomitant. On a cependant observé une augmentation de l'incidence des cas de myosite et de myopathie chez les patients traités par d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec des fibrates, y compris du gemfibrozil, de la ciclosporine, de l'acide nicotinique, des antifongiques azolés, des inhibiteurs des protéases et des antibiotiques du groupe des macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en traitement concomitant avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. L'association de Crestor et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. On évaluera soigneusement les bénéfices à retirer d'un changement ultérieur des taux de lipides obtenue par l'usage combiné du Crestor, de fibrates ou de niacine vis-à-vis des risques potentiels induits par ces combinaisons. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée d'un fibrate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Crestor ne doit pas être administré simultanément avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou endéans les 7 jours après l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation de l'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par une statine doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains avec issue fatale) chez des patients qui ont reçu de l'acide fusidique en combinaison avec des statines ont été rapportés (voir rubrique 4.5). Il est conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin si des symptômes tels que faiblesse musculaire, douleur musculaire ou sensibilité musculaire se présentent. Le traitement par une statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des cas exceptionnels où un traitement prolongé par voie systémique par l'acide fusidique s'avère nécessaire, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une administration concomitante de Crestor et d'acide fusidique doit être envisagé uniquement au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Crestor ne sera pas utilisé chez les patients présentant des symptômes aigus et sévères évoquant la myopathie ou chez les patients prédisposés à développer une insuffisance rénale consécutivement à de la rhabdomyolyse (p. ex. : septicémie, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, troubles métaboliques sévères, troubles endocriniens, perturbation au niveau des électrolytes ou convulsions incontrôlées).

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 (voir rubrique 4.8). 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 Crestor 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 Crestor, le traitement par Crestor ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Effets hépatiques
Comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, Crestor sera utilisé avec précaution chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.

Il est conseillé de tester la fonction hépatique avant le traitement et 3 mois après le début de ce traitement. La prise de Crestor sera arrêtée ou la dose sera réduite si les taux des transaminases sériques sont supérieurs à trois fois la limite supérieure des valeurs normales. Le nombre de rapports d'affections hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) observés pendant la surveillance après commercialisation est plus élevé avec la dose de 40 mg.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, on traitera d'abord la pathologie sous-jacente avant de commencer le traitement par Crestor.

Facteur racial
Des études de pharmacocinétique ont mis en évidence une augmentation de l'exposition chez les patients asiatiques, par comparaison aux Caucasiens (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Inhibiteurs des protéases
Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de façon concomitante de la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir. Aussi bien le bénéfice hypolypidémiant de l'utilisation de Crestor chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases que l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation de doses de Crestor chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases doivent être pris en considération. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de Crestor ne soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Intolérance au lactose
Les patients qui présentent de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficience totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Maladie pulmonaire interstitielle
Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, particulièrement lors de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les caractéristiques de celles-ci peuvent inclure dyspnée, toux non-productive et détérioration de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte qu'un patient a développé une maladie pulmonaire interstitielle, le traitement par les statines doit être interrompu.

Diabète sucré
Certaines données suggèrent qu'en tant que classe, les statines augmentent le glucose sanguin et chez certains patients ayant un risque élevé de

développer un diabète dans le futur, peuvent produire un taux d'hyperglycémie pour lequel des soins diabétiques formels sont appropriés. Cependant, ce risque est contrebalancé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne doit donc pas être une raison pour arrêter le traitement par des statines. Les patients à risque (taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être contrôlés aux niveaux clinique et biochimique selon les recommandations nationales.

Dans l'étude JUPITER, la fréquence totale rapportée du diabète sucré était de 2,8% sous rosuvastatine et de 2,3% sous placebo, principalement chez les patients avec un taux de glucose à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l.

Population pédiatrique
L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et les caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans traités par de la rosuvastatine sont limitées à une période de deux ans. Après deux ans de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (Voir rubrique 5.1).

Dans une étude clinique chez les adolescents et les enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, des élévations de CPK > 10 x LNS et des symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez les adultes (voir rubrique 4.8).

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

Effet de l'administration concomitante de médicaments sur la rosuvastine

Inhibiteurs des transporteurs protéiques : La rosuvastatine est un substrat pour certains transporteurs protéiques, dont le transporteur hépatocytaire d'influx OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Crestor avec des médicaments inhibiteurs de ces transporteurs protéiques peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

Ciclosporine **:** Au cours d'un traitement simultané par Crestor et la ciclosporine, les valeurs de l'aire sous la courbe pour la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez les volontaires sains (voir Tableau 1). Crestor est contre-indiqué chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

Inhibiteurs de protéases : Bien que le mécanisme exact d'interaction n'ait pas été élucidé, une utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéases peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1). Par exemple, au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'une association de deux inhibiteurs de protéases (300 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir) a été associée à une augmentation de l'AUC et de la Cmax de la rosuvastatine, respectivement d'environ 3 et 7 fois leur valeur. L'utilisation concomitante de Crestor et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après avoir considéré attentivement des ajustements de la posologie de Crestor basés sur l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

Ticagrélor : Le ticagrélor inhibe le transporteur BCRP, provoquant une augmentation de 2,6 fois de l'ASC de la rosuvastatine, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de myopathie. Il faut tenir compte des avantages de la prévention des événements cardiovasculaires indésirables majeurs par l'utilisation de la rosuvastatine et des risques liés à l'augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Gemfibrozil et autres médicaments hypolipidémiants : L'usage concomitant de Crestor et de gemfibrozil a entraîné un doublement de la C_{max} et de l'aire sous la courbe de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

Sur base des données provenant d'études d'interaction spécifiques, on ne s'attend pas à une interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate, bien qu'une interaction pharmacodynamique puisse survenir. Lorsqu'ils sont administrés en même temps que des inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipidémiantes (supérieures ou égales à 1 g/jour) accroissent le risque de myopathie, probablement en raison du fait qu'ils sont capables d'induire une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'utilisation simultanée avec un fibrate (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débuter leur traitement avec la dose de 5 mg.

Ezétimibe : L'utilisation concomitante de 10 mg de Crestor et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'AUC de la rosuvastatine de 1,2 fois sa valeur chez les patients présentant une hypercholestérolémie (Tableau 1). Une interaction pharmacodynamique en termes d'effets indésirables entre Crestor et l'ézétimibe ne peut cependant être exclue (voir rubrique 4.4).

Antacides : L'administration simultanée de Crestor et d'une suspension d'un antacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de rosuvastatine de près de 50 %.
Cet effet est atténué lorsque l'antacide est ingéré 2 heures après Crestor. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Erythromycine : L'usage concomitant de Crestor et de l'érythromycine a provoqué une diminution de 20 % de l'aire sous la courbe et de 30 % de la C_{max} de la rosuvastatine. Cette interaction peut résulter de l'augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

Iso-enzymes du cytochrome P450 : Les résultats des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur des iso-enzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat pauvre de ces iso-enzymes. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. On n'a observé aucune interaction cliniquement significative de la rosuvastatine avec le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4) ni avec le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4).

Interactions nécessitant des ajustements de la posologie de rosuvastatine (voir aussi Tableau 1) : Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer Crestor avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie de Crestor doit être ajustée. Commencer avec une dose de 5 mg de Crestor une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (AUC) est d'approximativement 2 fois sa valeur ou plus. La dose maximale journalière de Crestor doit être ajustée afin que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne soit pas supérieure à celle d'une dose journalière de 40 mg de Crestor prise sans médicament interagissant, comme par exemple une dose de 20 mg de Crestor avec du gemfibrozil

(augmentation de l'exposition de 1,9 fois) et une dose de 10 mg de Crestor avec l'association ritonavir/atazanavir (augmentation de l'exposition de 3,1 fois).

S'il est observé que le médicament augmente l'AUC de la rosuvastatine de moins de 2 fois, la dose initiale ne doit pas être diminuée, mais des précautions doivent être prises si l'augmentation de la dose de Crestor dépasse 20 mg.

Tableau 1. Effet de l'administration concomitante de médicaments sur l'exposition à la rosuvastatine (AUC ; par ordre décroissant de surface) à partir des essais cliniques publiés

Augmentation de 2 fois ou plus de l'AUC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament administré en association	**Schéma posologique de la rosuvastatine**	**Modification de l'AUC de la rosuvastatine***
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprévir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours	10 mg, dose unique	↑ 7,4 fois
Ciclosporine 75 mg 2 fois/jour jusqu'à 200 mg 2 fois/jour, 6 mois	10 mg 1 fois/jour, 10 jours	↑ 7,1 fois
Darolutamide 600 mg, 2 fois/jour, 5 jours	5 mg, dose unique	↑ 5,2 fois
Regorafénib 160 mg, 1 fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	↑ 3,8 fois
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↑ 3,1 fois
Roxadustat 200 mg tous les deux jours	10 mg, dose unique	↑ 2.9 fois
Velpatasvir 100 mg 1 fois par jour	10 mg, dose unique	↑ 2,7 fois
Momelotinib 200mg 1 fois par jour, 6 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,7 fois
Ticagrélor 90 mg, 2 fois/jour, 2 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,6 fois
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1 fois par jour/dasabuvir 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	↑ 2,6 fois
Teriflunomide, Leflunomide	Indisponible	↑ 2,5 fois
Vadadustat 600 mg 1 fois par jour, 8 jours	20 mg, dose unique	↑ 2,5 fois
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,3 fois
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	5 mg, 1 fois par jour, 7 jours	↑ 2,2 fois
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 17 jours	20 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 2,1 fois
Capmatinib 400 mg 2 fois/jour	10 mg, dose unique	↑ 2,1 fois
Clopidogrel 300 mg dose de charge, suivi par 75 mg après 24 heures	20 mg, dose unique	↑ 2 fois
Fostamatinib 100 mg 2 fois/jour	20 mg, dose unique	↑ 2,0 fois
Febuxostat 120 mg 1 fois/jour	10 mg, dose unique	↑ 1,9 fois
Tafamidis 61mg 2 fois/jour Jour 1 & 2, suivi par 1 fois/jour Jour 3 à 9	10 mg, dose unique	↑ 2,0 fois
Gemfibrozil 600 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↑ 1,9 fois
Augmentation de moins de 2 fois de l'AUC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament administré en association	**Schéma posologique de la rosuvastatine**	**Modification de l'AUC de la rosuvastatine***

Eltrombopag 75 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,6 fois
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 7 jours	10 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 1,5 fois
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois
Dronédarone 400 mg 2 fois/jour	Non disponible	↑ 1,4 fois
Itraconazole 200 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois**
Ezétimibe 10 mg 1 fois/jour, 14 jours	10 mg 1 fois/jour, 14 jours	↑ 1,2 fois**
Diminution de l'AUC de la rosuvastatine		
Schéma posologique du médicament administré en association	**Schéma posologique de la rosuvastatine**	**Modification de l'AUC de la rosuvastatine***
Erythromycine 500 mg 4 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↓ 20%
Baicaline 50 mg 3 fois/jour, 14 jours	20 mg, dose unique	↓ 47%

*Les résultats présentés en multiples de (ou x-fois) représentent le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et la rosuvastatine seule. Les résultats présentés en % représentent la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine seule.
Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».
**Plusieurs études d'interaction ont été effectuées à différentes doses de Crestor, le tableau met en évidence le rapport le plus significatif.
AUC = aire sous la courbe

Le médicament/les combinaisons suivantes n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'AUC de la rosuvastatine lors d'une co-administration : Aleglitazar 0,3 mg dosage de 7 jours ; fenofibrate 67 mg dosage de 7 jours 3 fois/jour ; fluconazole 200 mg dosage de 11 jours 1 fois/jour ; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dosage de 8 jours 2 fois/jour ; ketoconazole 200 mg dosage de 7 jours 2 fois/jour ; rifampin 450 mg dosage de 7 jour 1 fois/jour ; silymarin 140 mg dosage de 5 jours 3 fois/jour.

Effet de la rosuvastatine sur les médicaments co-administrés

Antagonistes de la vitamine K : Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le début d'un traitement ou le passage à des doses supérieures de Crestor chez des patients traités simultanément par des antagonistes de la vitamine K (p.ex. la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut provoquer une augmentation des taux normalisés internationaux (INR). L'arrêt ou la réduction des doses de Crestor peut entraîner une diminution des INR. Les INR devront être contrôlés de façon adéquate dans de telles situations.

Contraceptifs oraux / traitement hormonal de substitution (THS) : L'usage concomitant de Crestor et de contraceptifs oraux a provoqué une augmentation de l'aire sous la courbe de 26 % pour l'éthinyl oestradiol et de 34 % pour le norgestrel. On tiendra compte de ces augmentations des taux plasmatiques dans le choix des doses de contraceptifs oraux. Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique chez des patientes prenant en même temps Crestor et un traitement hormonal de substitution (THS) et de ce fait, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a cependant été largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

Autres médicaments :
Digoxine : sur base des données récoltées dans des études d'interactions spécifiques, on ne s'attend à aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine.

Acide fusidique : des études d'interaction entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'ont pas été réalisées. Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains avec issue fatale) chez des patients traités par cette combinaison ont été rapportés.

Si un traitement par l'acide fusidique par voie systémique s'avère nécessaire, le traitement par Crestor doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. **Voir également la rubrique 4.4.**

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les femmes en âge de procréer devront prendre des mesures de contraception adéquates.
Grossesse :
Etant donné que le cholestérol et les autres produits en relation avec la biosynthèse du cholestérol sont essentiels pour le développement du fœtus, le risque potentiel apporté par l'inhibition de la HMG-CoA réductase prévaut sur l'avantage du traitement pendant la grossesse. Les études effectuées sur animaux révèlent une possibilité limitée de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Si la patiente devient enceinte au cours d'un traitement par ce produit, elle devra immédiatement arrêter ce traitement.

Allaitement :
Des données limitées provenant de rapports publiés indiquent que la rosuvastatine est présente dans le lait maternel. La rosuvastatine est excrétée dans le lait des rats. En raison du mécanisme d'action de Crestor, il existe un risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson. Crestor est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité
Il n'y a aucun effet connu sur la fertilité après l'utilisation de la rosuvastatine.

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

On n'a pas réalisé d'étude pour déterminer l'effet de Crestor sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, au vu des propriétés pharmacodynamiques, il est improbable que Crestor puisse affecter ces aptitudes. Lorsque l'on conduit un véhicule ou que l'on utilise des machines, il faut tenir compte de la possibilité d'apparition d'étourdissements en cours de traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec Crestor sont généralement modérés et transitoires. Dans des essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par Crestor ont arrêté l'essai en raison d'effets indésirables.

Tableau des effets indésirables
Le tableau ci-dessous présente le profil des effets indésirables de la rosuvastatine, identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes.

La fréquence des effets indésirables est évaluée selon la convention suivante : Fréquent (≥1/100 à <1/10) ; Peu fréquent (≥1 000 à <1/100) ; Rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; Très rare (<1/10 000) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classe de Système d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Indéterminé**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème		Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Diabète de type II[1]				

Affections psychiatriques					Dépression
Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses			Polyneuropathie Perte de mémoire	Neuropathie périphérique Troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars) myasthénie
Affections oculaires					Myasthénie oculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Toux Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Constipation Nausée Douleur abdominale		Pancréatite		Diarrhée
Affections hépatobiliaires			Augmentation des transaminases hépatiques	Ictère Hépatite	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Prurit Rash Urticaire			Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie		Myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse Syndrome lupoïde Déchirure musculaire	Arthralgie	Affections des tendons, parfois compliquées par une rupture Myopathie nécrosante à médiation auto-immune
Affections du rein et des voies urinaires				Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein				Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie				Œdème

[1] La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol /l, IMC > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension).

Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la fréquence des effets indésirables dépendra de la dose.

Effets rénaux : On a observé de la protéinurie, le plus souvent d'origine tubulaire - détectée par un test avec tigette - chez des patients traités par Crestor. Des passages des taux de protéines urinaires allant de « absence ou traces » à un niveau « ++ » ou davantage ont été momentanément observés au cours de traitement par 10 et 20 mg chez moins de 1 % des patients et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure du passage de « absence ou traces » à « + » a été observée avec une dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. Aucun lien de causalité entre la protéinurie et une pathologie rénale aiguë ou progressive

n'a été mis en évidence lors de la revue des données provenant d'essais cliniques et de l'expérience après commercialisation.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par Crestor. Les études cliniques montrent que la fréquence est faible.

Effets sur les muscles squelettiques : On a rapporté des effets sur les muscles squelettiques - par exemple des myalgies, des myopathies (y compris la myosite) et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse avec ou sans dysfonctionnement rénal aigu - chez des patients traités par Crestor, à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg.
Une augmentation des taux de CK reliée à la dose, a été observée chez des patients traités par de la rosuvastatine ; la plupart de ces cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux élevés de CK (> 5 x LNS), le traitement sera interrompu (voir rubrique 4.4).

Effets au niveau du foie : Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, on a noté une augmentation des transaminases en relation avec la dose, chez un petit nombre de patients traités par la rosuvastatine. Ces cas étaient majoritairement légers, asymptomatiques et transitoires.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
Dysfonctionnement sexuel
Cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier lors de traitement à long terme (voir rubrique 4.4)

Le nombre de rapports de rhabdomyolyse, d'affections rénales sévères et d'affections hépatiques sévères (consistant principalement en une élévation des transaminases hépatiques) est plus élevé avec la dose à 40 mg.

Population pédiatrique : Dans une étude clinique de 52 semaines, des augmentations de créatine kinase > 10 x LNS et des symptômes musculaires après l'effort ou après une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes (voir rubrique 4.4). Par ailleurs, le profil de sécurité d'emploi de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, on donnera au patient un traitement symptomatique et on instaurera des mesures de soutien si nécessaire. On devra surveiller la fonction hépatique et les taux de CK. L'hémodialyse n'est probablement pas utile.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la HMG-CoA réductase
Code ATC : C10A A07.

Mécanisme d'action
La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme modératrice qui convertit le 3-hydroxy-3-méthyl glutaryl coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol. Le site primaire de l'activité de la rosuvastatine se situe au niveau du foie, l'organe cible pour diminuer le cholestérol.
La rosuvastatine augmente le nombre de récepteurs hépatiques LDL en surface des cellules, en améliorant l'assimilation et le catabolisme du LDL et elle inhibe la synthèse hépatique du VLDL, réduisant ainsi le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

Effets pharmacodynamiques
Crestor réduit les taux élevés de LDL cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides et il augmente le niveau du HDL-cholestérol. Crestor diminue également les ApoB, les fractions non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG et augmente les ApoA-I (voir tableau 3). Crestor diminue également les rapports LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C et le non-HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA-I.

Tableau 3. Dose/réponse des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb)

(moyenne ajustée en % de changement par rapport aux valeurs de départ)

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

Un effet thérapeutique est obtenu dans la semaine qui suit le début du traitement et 90 % de la réponse maximale s'obtient dans les 2 semaines. En général, la réponse maximale est obtenue en 4 semaines et se maintient.

Efficacité et sécurité clinique
Crestor est efficace chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, indépendamment de la race, du sexe ou de l'âge et pour des populations spéciales telles que les diabétiques ou les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale.

A partir de toutes les données de phase III, on a constaté que Crestor est efficace pour traiter la majorité des patients souffrant d'hypercholestérolémie de type IIa et IIb (valeurs de départ moyennes pour le LDL-C : 4,8 mmol/l environ) conformément aux directives officiellement admises de l'European Atherosclerosis Society (EAS ; 1998). Près de 80 % des patients traités par 10 mg atteignaient les objectifs des directives EAS en matière de taux de LDL-C (< 3 mmol/l).

Dans une étude à large échelle, 435 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu des doses de Crestor allant de 20 à 80 mg selon un schéma d'ajustement forcé. Toutes les doses ont eu un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques et sur les objectifs du traitement. Suite à un ajustement de la dose journalière à 40 mg (12 semaines de traitement) le LDL-C était réduit de 53 %. Trente-trois pourcent (33 %) des patients atteignaient les taux mentionnés dans les directives EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/l).

Dans une étude ouverte d'ajustement forcé, on a évalué la réponse de 42 patients (dont 8 patients pédiatriques) avec hypercholestérolémie familiale homozygote à des doses de Crestor de 20 à 40 mg. Dans la population totale, la réduction moyenne du LDL-C était de 22 %.

Dans des études cliniques menées avec un petit nombre de patients, on a mis en évidence l'effet additif de Crestor sur la diminution des triglycérides quand il est administré en combinaison avec du fénofibrate et sur l'augmentation du niveau des HDL-C quand il est utilisé en combinaison avec la niacine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo (METEOR), 984 patients âgés entre 45 et 70 ans et ayant un faible risque de maladie cardiaque coronarienne (défini par un risque Framingham <10% sur 10 ans) avec un LDL-C moyen de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mais avec une athérosclérose sous-clinique (détectée par l'épaisseur intima-media carotidienne (CIMT)) ont été randomisés à 40 mg de rosuvastatine ou un placebo une fois par jour pendant 2 ans. La rosuvastatine a significativement diminué le taux de progression de l'épaisseur intima-media de la carotide (CIMT) maximum pour les 12 sites de l'artère carotide de -0,0145 mm/an [intervalle de confiance à 95% : -0,0196, -0,0093 ; p<0,0001] comparativement au placebo. Le changement par rapport aux valeurs initiales était de -0,0014 mm/an (-0,12%/an (non significatif)) pour la rosuvastatine comparé à une progression de +0,0131 mm/an (1,12%/an (p<0,0001)) pour le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution de l'épaisseur intima-media de la carotide (CIMT) et la réduction du risque d'affections cardiovasculaires n'a déjà été démontrée. La population étudiée dans METEOR est à faible risque de maladie cardiaque coronarienne et ne représente pas la population cible du Crestor 40 mg. La dose de 40 mg doit être seulement prescrite aux patients souffrant d'une hypercholestérolémie sévère et présentant un haut risque cardiovasculaire *(*voir rubrique 4.2).

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

Les participants à l'étude ont reçu de manière randomisée le placebo (n=8 901) ou 20 mg de rosuvastatine une fois par jour (n= 8 901) et ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans.

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

Dans une analyse post-hoc d'un sous-groupe de sujets à haut risque avec un score de risque de Framingham au départ >20% (1 558 sujets), il y a eu une réduction significative au niveau du critère d'évaluation combiné du décès cardiovasculaire, de l'accident vasculaire cérébral et de l'infarctus du myocarde (p=0,028) dans le traitement par rosuvastatine versus placebo. La réduction du risque absolu dans le taux d'événement par 1000 patients-années était de 8,8. La mortalité totale n'a pas changé dans ce groupe à haut risque (p=0,193). Dans une analyse post-hoc d'un sous-groupe de sujets à haut risque (9 302 sujets) avec un risque SCORE au départ ≥5% (extrapolée pour inclure des sujets de plus de 65 ans), il y a eu une réduction significative au niveau du critère d'évaluation combiné du décès cardiovasculaire, de l'accident vasculaire cérébral et de l'infarctus du myocarde (p=0,0003) dans le traitement par rosuvastatine versus placebo. La réduction du risque absolu dans le taux d'événement était de 5,1 par 1000 patients-années. La mortalité totale n'a pas changé dans ce groupe à haut risque (p=0,076).

Dans l'étude JUPITER il y a eu 6,6% de patients sous rosuvastatine et 6,2% sous placebo qui ont dû arrêter le médicament donné dans l'étude suite à un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont conduit à la discontinuation du traitement étaient : myalgie (0,3% sous rosuvastatine et 0,2% sous placebo), douleur abdominale (0,03% sous rosuvastatine et 0,02% sous placebo) et rash (0,02% sous rosuvastatine et 0,03% sous placebo). Les effets indésirables les plus fréquents se produisant à un taux plus élevé ou égal à celui du placebo étaient : infection des voies urinaires (8,7% sous rosuvastatine et 8,6% sous placebo), rhinopharyngite (7,6% sous rosuvastatine et 7,2% sous placebo), douleur dorsale (7,6% sous rosuvastatine et 6,9% sous placebo) et myalgie (7,6% sous rosuvastatine et 6,6% sous placebo).

Population pédiatrique
Dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo de 12 semaines (n= 176, 97 garçons et 79 filles), suivie d'une période de titration de la dose de rosuvastatine en ouvert pendant 40 semaines (n= 173, 96 garçons et 77 filles), les patients âgés de 10 à 17 ans (stade II-V sur l'échelle de Tanner, filles : 1 an au moins après l'apparition des règles) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5, 10 ou 20 mg soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines puis ils ont tous reçu de la rosuvastatine une fois par jour pendant 40 semaines. A l'entrée dans l'étude, approximativement 30% des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et approximativement 17%, 18%, 40% et 25% étaient respectivement au stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.

Le LDL-C a été réduit dans les groupes rosuvastatine 5 mg, 10 mg et 20 mg de 38,3%, 44,6% et 50% respectivement comparé à 0,7% dans le groupe placebo.

A la fin de la période de 40 semaines de l'étude en ouvert d'ajustement de la dose vers la dose cible avec un dosage maximum de 20 mg une fois par jour, 70 patients sur 173 (40,5%) ont atteint l'objectif de LDL-C de moins de 2,8 mmol/l.

Après 52 semaines de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 4.4). Cette étude (n=176) n'était pas conçue pour la comparaison d'effets indésirables rares.

La rosuvastatine a aussi fait l'objet d'une étude de recherche de doses cibles en ouvert pendant 2 ans sur 198 enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et âgés de 6 à 17 ans (88 garçons et 110 filles, stade <II-V sur l'échelle de Tanner). La dose d'initiation pour tous les patients était de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour. Les patients âgés de 6 à 9 ans (n= 64) pouvaient recevoir jusqu'à 10 mg maximum une fois par jour et les patients âgés de 10 à 17 ans (n= 134) pouvaient recevoir jusqu'à 20 mg maximum une fois par jour.

Après 24 mois de traitement avec la rosuvastatine, la réduction en pourcentage de la valeur de référence du LDL-C, calculée par la méthode des moindres carrés, était de 43% (valeur de référence : 236 mg/dL, à 24 mois : 133 mg/dL). Pour chaque tranche d'âge, les réductions des valeurs de références du taux de LDL-C, calculées par la méthode des moindres carrés, étaient respectivement de 43% (valeur de référence : 234 mg/dL, à 24 mois : 124 mg/dL), 45% (valeur de référence : 234 mg/dL, à 24 mois : 124 mg/dL), et 35% (valeur de référence : 241 mg/dL, à 24 mois : 153 mg/dL) dans les groupes 6 à <10 ans, 10 à <14 ans, et 14 à <18 ans.

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

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

La rosuvastatine a été étudiée dans une étude randomisée, croisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo avec 20 mg une fois par jour versus placebo chez 14 enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. L'étude comportait une phase d'introduction active de 4 semaines de régime pendant laquelle les patients étaient traités par 10 mg de rosuvastatine, une phase croisée de 6 semaines de traitement par 20 mg de rosuvastatine, précédée ou suivie par une période de traitement de 6 semaines par placebo et une phase d'entretien de 12 semaines pendant laquelle tous les patients étaient traités par 20 mg de rosuvastatine. Les patients ayant débuté l'étude sous ezétimibe ou aphérèse ont continué le traitement durant toute l'étude.

Une réduction statistiquement significative (p=0,005) du LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl ou 2,2 mmol/l) a été observée après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg versus placebo. Des réductions statistiquement significatives du C-Total (20,1%, p=0,003), du non HDL-C (22,9%, p=0,003), et de l'ApoB (17,1%, p=0,024) ont été observées. Des réductions des TG, LDL-C /HDL-C, C-Total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, et ApoB/ApoA-1 ont également été observées après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg versus placebo. La réduction du LDL-C après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg etsuivant 6 semaines de traitement par placebo a été maintenue après 12 semaines de thérapie continue. Un patient a présenté une réduction plus importante du LDL-C (8,0%), du cholestérol total (6,7%), du non HDL-C (7,4%) après 6 semaines de traitement à 40 mg après augmentation de la dose.

Pendant un traitement prolongé en ouvert de 9 de ces patients avec 20 mg de rosuvastatine pour une durée pouvant aller jusqu'à 90 semaines, la réduction du LDL-C a été maintenue entre -12,1% et - 21,3%.

Parmi les 7 patients enfants et adolescents évaluables (âgés de 8 à 17 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote issus de l'étude ouverte de titration forcée (voir ci-dessus), le pourcentage de réduction du LDL-C (21,0%), du C-total (19,2%) et du non HDL-C (21,0%) par rapport à la valeur de base, après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg était consistent avec les observations de l'étude susmentionnée chez des enfants et des adolescents présentant une hypercholestérolemie familiale homozygote.

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec la rosuvastatine dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de la dyslipidémie (mixte) primaire combinée, et dans la prévention des évènements cardiovasculaires (Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : les concentrations plasmatiques maximales de rosuvastatine sont atteintes en approximativement 5 heures, après administration orale. La biodisponibilité absolue est voisine de 20%.

Distribution : la rosuvastatine est majoritairement absorbée par le foie qui est le site primaire de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-C. Le volume de distribution de la rosuvastatine est de 134 l approximativement. A peu près 90% de la rosuvastatine sont liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Métabolisme : la rosuvastatine subit une métabolisation limitée (10 % environ). Des études *in vitro* portant sur le métabolisme et utilisant des hépatocytes humains ont montré que la rosuvastatine est un substrat pauvre pour le métabolisme basé sur le système cytochrome P450. Le CYP 2C9 était la principale isoenzyme concernée avec dans une moindre mesure les cytochromes 2C19, 3A4 et 2D6. Les principaux métabolites identifiés étaient le dérivé N-déméthylé et les métabolites de type lactone. Le métabolite N-déméthylé est approximativement 50% moins actif que la rosuvastatine alors que la forme lactone est considérée comme cliniquement inactive. C'est plus de 90% de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase circulante qui est influencé par la rosuvastatine.

Excrétion : environ 90% de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces (consistant en substance active absorbée et non-absorbée), le reste est excrété par l'urine. Environ 5% de la dose sont excrétés tels quels dans les urines. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 19 h environ. 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 21,7%). Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, la capture de rosuvastatine par le foie se fait au niveau de la membrane vectrice OATP-C. Ce vecteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité : l'exposition systémique à la rosuvastatine augmente en fonction de la dose. On n'a pas observé de modifications des paramètres pharmacocinétiques suite à des doses journalières multiples.

Populations particulières

Age et sexe : il n'y avait pas de différence cliniquement significative selon l'âge ou le sexe, en ce qui concerne le profil pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition à la rosuvastatine chez les enfants et adolescents avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote semble être similaire ou inférieure à celle des patients adultes ayant une dyslipidémie (voir ci-dessous « Population pédiatrique »).

Facteur racial : Les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'AUC médiane et de la C_{max} chez les patients asiatiques (patients japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) comparativement aux Caucasiens.
Les patients d'origine indo-asiatique présentent une multiplication par un facteur 1,3 environ de l'aire sous la courbe (AUC) et du pic de concentration plasmatique (C_{max}) moyens. Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

Insuffisance rénale : dans une étude menée avec des insuffisants rénaux de degré divers, on n'a constaté aucune influence sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou du dérivé N-déméthylé en cas de pathologie rénale légère à modérée. Les sujets atteints d'insuffisance sévère (CrCl < 30 ml/min) ont vu leur concentration plasmatique augmenter de 3 fois et de 9 fois pour le dérivé N-déméthylé, par comparaison avec des volontaires sains. A l'équilibre, les concentrations plasmatiques de rosuvastatine chez des sujets sous hémodialyse étaient environ 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.

Insuffisance hépatique : dans une étude avec des patients atteints d'insuffisance hépatique à des degrés divers, on n'a mis en évidence aucune augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez des sujets dont le score de Child-Pugh était 7 ou en deçà. Cependant chez 2 sujets de score de Child-Pugh 8 et 9, on a observé une augmentation de l'exposition systémique d'au moins le double par rapport aux patients dont le score Child-Pugh était plus bas. On ne dispose pas de données sur les sujets de score de Child-Pugh supérieur à 9.

Polymorphisme génétique : la configuration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP, codé par le gène SLCO1B1 (OATP1B1) et le gène ABCG2 (BCRP). Certaines variantes de ces gènes, comme SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition à la rosuvastatine (AUC) environ 1,6 fois plus élevée ou à une exposition 2,4 fois plus élevée, respectivement,, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC.Chez les patients connus pour présenter ces génotypes (SLCO1B1 c.521CC ou ABCG2 c.421AA), une dose journalière plus faible de Crestor est recommandée.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. Des tests spécifiques pour les effets hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais vus chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux des expositions cliniques sont les suivants : dans les études de toxicité à doses répétées, des changements histopathologiques au niveau du foie probablement dus à une action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observés chez la souris, le rat et dans une moindre mesure avec des effets sur la vésicule biliaire chez les chiens, mais pas chez les singes. En addition, une toxicité testiculaire a été observée chez les singes et chez les chiens à des doses plus élevées. Une toxicité de reproduction a été évidente chez les rats, avec une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses materno-toxiques lorsque les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Phosphate de calcium
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé
Lactose monohydraté
Hypromellose
Triacétine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172) (comprimé de 5 mg)
Oxyde de fer rouge (E172) (comprimés de 10 mg, 20 mg et 40 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes : A conserver à une température ne dépassant pas 30° C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Conditionnements PEHD : A conserver à une température ne dépassant pas 30° C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg
Plaquettes en laminé d'aluminium/feuille d'aluminium en emballages de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés.
Conditionnements PEHD de 30 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Grünenthal nv/sa
Lenneke Marelaan 8
1932 St-Stevens-Woluwe
Belgique

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pour la Belgique

Crestor 5 mg comprimés pelliculés:	plaquette :	BE276945
	conditionnement HDPE :	BE276963
Crestor 10 mg comprimés pelliculés :	plaquette :	BE250187
	conditionnement HDPE :	BE250205
Crestor 20 mg comprimés pelliculés :	plaquette :	BE250223
	conditionnement HDPE :	BE250241
Crestor 40 mg comprimés pelliculés :	plaquette :	BE250266
	conditionnement HDPE :	BE250284

Pour le Luxembourg:
Crestor 5 mg comprimés pelliculés : 2009010126 (numéro nationale 0477333)
Crestor 10 mg comprimés pelliculés : 2009010127 (numéro nationale 0346636, 0346717)
Crestor 20 mg comprimés pelliculés : 2009010128 (numéro nationale 0346796, 0346877)
Crestor 40 mg comprimés pelliculés : 2009010129 (numéro nationale 0347048)

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

a. Date de première autorisation : Crestor 10 mg, 20 mg, 40 mg : 7 avril 2003.

Crestor 5 mg : 24 octobre 2005.

b. Date de renouvellement de l'autorisation : 04-03-2013.

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

10/2025