

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

*rosuvastatine***CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP 34009 369 853 8 4)

B/90 (CIP 34009 391 690 0 2)

CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP 34009 391 694 6 0)

B/90 (CIP 34009 391 696 9 9)

CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP 34009 391 697 5 0)

B/90 (CIP 34009 391 699 8 9)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	C10AA07 (Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, statine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement des hypercholestérolémies : Adultes adolescents et enfants de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante. Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémisants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.</p> <p>Prévention des événements cardiovasculaires Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque. »</p>

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>▶ Traitement des hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales), des dyslipidémies mixtes et des hypercholestérolémies familiales homozygotes <u>chez l'adulte</u> Le SMR par CRESTOR <u>reste important</u> dans les indications de l'AMM.</p> <p>▶ Traitement des hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales) et des dyslipidémies mixtes chez les <u>adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus</u> Le SMR par CRESTOR : - <u>reste important</u> dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, - <u>est insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes.</p> <p>▶ Prévention des événements cardiovasculaires Le SMR par CRESTOR <u>reste important</u> dans l'indication de l'AMM.</p>
ISP	<p>▶ Traitement des hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales), des dyslipidémies mixtes et des hypercholestérolémies familiales homozygotes <u>chez l'adulte</u> CRESTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p> <p>▶ Traitement des hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales) et des dyslipidémies mixtes chez les <u>adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus</u> CRESTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p> <p>▶ Prévention des événements cardiovasculaires CRESTOR est susceptible d'apporter un intérêt faible de santé publique en prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>▶ Traitement des hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales), des dyslipidémies mixtes et des hypercholestérolémies familiales homozygotes <u>chez l'adulte</u> Dans les hypercholestérolémies pures et dyslipidémies mixtes, CRESTOR est un traitement de première intention après échec et en association à des mesures hygiéno-diététiques. Dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes, CRESTOR est un traitement de première intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et d'autres traitements hypolipémiants (notamment les LDL-aphéreses).</p> <p>▶ Traitement des hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales) et des dyslipidémies mixtes chez les <u>adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus</u> CRESTOR est un traitement de première intention chez les enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote après échec et en association à des mesures hygiéno-diététiques. Dans les autres situations (hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes), considérant : - l'absence de recommandations mentionnant l'usage des statines, y compris la rosuvastatine, dans le traitement des enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie non familiale ou de dyslipidémie mixte, - l'absence de données cliniques passées ou à venir étayant l'intérêt clinique de la rosuvastatine dans cette indication, CRESTOR n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>▶ Prévention des événements cardiovasculaires CRESTOR est un traitement de première intention dans cette indication.</p>
Recommandations	<p>▶ Portée de l'avis Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission</p>

recommande que son avis s'applique :

- **à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,**
- **aux présentations agréées aux seules collectivités :**
 - **CRESTOR 5 mg en boîte de 50 comprimés pelliculés (CIP : 34009 369 854 4 5),**
 - **CRESTOR 5 mg en boîte de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 276 104 5 5),**
 - **CRESTOR 10 mg en boîte de 50 comprimés pelliculés (CIP : 34009 362 071 4 1),**
 - **CRESTOR 10 mg en boîte de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 276 105 1 6),**
 - **CRESTOR 20 mg en boîte de 50 comprimés pelliculés (CIP : 34009 362 076 6 0),**
 - **CRESTOR 20 mg en boîte de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 276 106 8 4),**
- **aux génériques de CRESTOR 5 mg comprimé pelliculé, CRESTOR 10 mg comprimé pelliculé et CRESTOR 20 mg comprimé pelliculé.**

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : CRESTOR 10 et 20 mg : 11 juin 2003 CRESTOR 5 mg : 6 octobre 2005 Rectificatifs d'AMM : 12/03/2014, 18/04/2014, 16/09/2014, 04/12/2015, 29/09/2016, 22/09/2017, 23/07/2018 (cf.04 Tolérance et annexe). CRESTOR fait l'objet d'un PGR européen (cf. 04 Tolérance).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. La subordination de la prise en charge de toute instauration de traitement par rosuvastatine à l'accord préalable du service du contrôle médical a été abrogée en juin 2018 ¹ .
Classification ATC	2017 C Système cardiovasculaire C10 Médicaments modificateurs des lipides C10A Médicament modificateurs des lipides, non associés C10AA Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase C10AA07 Rosuvastatine

03 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/07/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 19 mars 2014, la Commission avait considéré que le SMR de CRESTOR restait important dans :

- **Traitement des hypercholestérolémies :**
 - **Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb)**, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante ;
 - **Hypercholestérolémie familiale homozygote**, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.
- **Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire**, en complément de la correction des autres facteurs de risque.

Depuis sa dernière évaluation, CRESTOR a fait l'objet de deux nouvelles indications pédiatriques dans le traitement des hypercholestérolémies :

- **Chez les enfants âgés de 6 à 9 ans avec hypercholestérolémies pures (incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes**, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante (*rectificatif d'AMM du 16/09/2014*).

¹ Légifrance. JORF n°0127 du 5 juin 2018, texte n° 64. Décision du 22 mai 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la ROSUVASTATINE. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=DFE39FA385065FECCEA1FF5DE6140F23.tplgfr37s_1?cidTexte=JORFTEXT000036985594&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000036984248

- **Chez les enfants et l'adolescents âgés de 6 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote**, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés (*rectificatif d'AMM du 22/09/2017*).

La demande d'inscription de CRESTOR dans ces deux nouvelles indications pédiatriques fera l'objet d'un avis distinct.

Dans le cadre de sa demande de renouvellement d'inscription, le laboratoire sollicite le maintien du SMR important dans les indications déjà remboursables, à savoir dans :

- **le traitement des hypercholestérolémies pures ou dyslipidémies mixtes de l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 10 ans ou plus,**
- **le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote de l'adulte,**
- **la prévention des événements cardiovasculaires de l'adulte.**

04 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

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

« Prévention des événements cardiovasculaires :

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

04.2 Posologie

La rubrique « 4.2 Posologie et modalités d'administration » du RCP a fait l'objet de modifications depuis la dernière évaluation de la Commission. Seuls les paragraphes concernés par ces modifications sont repris ci-dessous :

« Posologie

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.

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

« Population pédiatrique

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

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (stades II-V sur l'échelle de Tanner).

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg par jour.

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

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

Une dose initiale de 5 à 10 mg administrée une fois par jour est recommandée en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation précédente d'une statine. Les ajustements posologiques jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

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

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

Enfants de moins de 6 ans

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

« Polymorphismes génétiques :

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

« Traitements concomitants

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris de rhabdomyolyse) est augmenté lorsque 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 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 posologiques de CRESTOR doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5). »

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données bibliographiques d'efficacité dans le traitement des hypercholestérolémies et la prévention des événements cardiovasculaires :

- Une nouvelle analyse de la méta-analyse VOYAGER², dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des statines (rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine) sur la réduction des taux de LDL-c et de triglycérides dans un sous-groupe de patients hypertriglycéridémiques (taux initial de triglycérides ≥ 177 mg/dL).
- Une analyse post-hoc³ de l'étude JUPITER, dont l'objectif était d'étudier la relation entre le pourcentage de réduction du LDL-c pendant un traitement par rosuvastatine 20 mg/j ou placebo et le risque de survenue des premiers événements cardiovasculaires chez des patients naïfs de traitement hypolipémiant.
- Une méta-analyse⁴, dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'un traitement par statine en prévention primaire sur la mortalité globale par rapport à un placebo/traitement standard.

Pour rappel, l'efficacité de CRESTOR dans :

- le traitement des hypercholestérolémies a été démontrée sur la réduction du LDL-c (critère de jugement biologique) :
 - o dans de nombreuses études cliniques réalisées chez des patients adultes atteints d'hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales), de dyslipidémies mixtes ou d'hypercholestérolémies familiales homozygotes⁵ ;
 - o dans une étude clinique (étude PLUTO) réalisée chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémies familiales hétérozygotes⁶.
- la prévention primaire des événements cardiovasculaires a été démontrée dans une étude clinique (étude JUPITER) en termes de morbi-mortalité⁷.

Il est à noter qu'aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'intérêt de la rosuvastatine chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémies non familiales ou de dyslipidémies mixtes (sous-population de l'indication de l'AMM).

05.2 Tolérance

► Données internationales de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (5 PBRERs couvrant la période du 7 novembre 2012 au 6 novembre 2017).

Période du 07/11/2012 au 06/11/2013 :

Trois signaux ont été clôturés durant cette période :

- « neuropathie périphérique » : catégorisation comme risque potentiel important ;
- « interaction médicamenteuse avec l'acide fusidique » et « interaction médicamenteuse avec le clopidogrel » : catégorisation comme risques identifiés non importants.

L'information de référence (Core Data Sheet) a fait l'objet de modifications au cours de cette période, pour inclure :

² Karlson et al. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients with Hypertriglyceridaemia. Björn W. Karlson et al. Am J Cardiol. 2016;117:1444-8.

³ Ridker et al. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J. 2016; 37:1373-9.

⁴ Nunes JP. Statins in primary prevention: impact on mortality. A meta-analysis study. Nunes JP. Minerva Cardioangiol. 2017;65:531-8.

⁵ Avis d'inscription de CRESTOR 10 mg et 20 mg du 02/02/2005, avis d'inscription de CRESTOR 5 mg du 02/11/2005, avis de renouvellement d'inscription du 01/04/2009 et du 19/03/2014.

⁶ Avis d'extension d'indication pédiatrique du 06/10/2010.

⁷ Avis d'extension d'indication du 06/10/2010 et avis de renouvellement d'inscription du 19/03/2014.

- la nouvelle indication pédiatrique chez les enfants à partir de 6 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, sur la base de l'étude CHARON,
- les interactions médicamenteuses avec l'acide fusidique et le clopidogrel,
- la neuropathie périphérique et le diabète sucré comme effets indésirables.

Période du 07/11/2013 au 06/11/2014 :

Un signal a été détecté et clôturé au cours de cette période : « interaction médicamenteuse avec le siméprévir ». Ce signal a été catégorisé comme un risque important identifié et a fait l'objet de modification de l'information de référence pour inclure des informations sur cette interaction médicamenteuse.

Période du 07/11/2014 au 06/11/2015 :

Aucun signal de tolérance n'a été détecté au cours de cette période. En juin 2015, le PRAC a évalué le potentiel signal « lichenoid drug eruption », identifié avec l'ensemble des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. A l'issue de cette évaluation, le PRAC a recommandé aux laboratoires commercialisant les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase de continuer à surveiller les cas de « lichenoid drug eruption » dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine.

Période du 07/11/2015 au 06/11/2016 :

Deux signaux de tolérance ont été détectés et sont toujours en cours d'évaluation :

- « interaction entre la rosuvastatine et VIEKIRA (dasabuvir/paritaprévir [ABT-450]/ombitasvir) »,
- « interaction entre rosuvastatine et grazoprevir en association avec l'elbasvir ».

Période du 07/11/2016 au 06/11/2017:

Aucun signal de tolérance n'a été détecté au cours de cette période. Durant cette période, la FDA a suggéré que la « maladie pulmonaire interstitielle » soit incluse comme effet indésirable dans l'information de référence des statines.

► Plan de gestion des risques

Les risques importants, potentiels et identifiés, ainsi que les informations manquantes suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'utilisation de CRESTOR (version du 03/02/2016) sont :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Rhabdomyolyse - Myopathie, myosite, myalgie, augmentation de la créatine kinase, myoglobulinurie et myoglobulinémie - Augmentation des transaminases, hépatite, jaunisse - Pancréatite - Perte de mémoire - Protéinurie - Diabète sucré - Dépression - Troubles du sommeil (incluant insomnies et cauchemars) - Myopathie nécrosante à médiation immunitaire - Thrombocytopénie / diminution de la numération plaquettaire - Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrose épidermique toxique - Troubles tendineux - Neuropathie périphérique - Interactions médicamenteuses avec ciclosporine, inhibiteurs de protéase en combinaison avec le ritonavir, simeprevir, clopidogrel, gemfibrozil, eltrombopag, dronedarone, warfarine et autres antagonistes de la vitamine K, acide fusidique, et ézétimibe
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale (aiguë et chronique) et troubles rénaux - Insuffisance hépatique (nécrose hépatique, hépatite fulminante) - Sclérose latérale amyotrophique - Maladie pulmonaire interstitielle - Interactions médicamenteuses : fibrates (autres que le gemfibrozil)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant < 6 ans - Etude d'interactions médicamenteuses dans la population pédiatrique

► Modifications du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques (cf. annexe) :

- 4.1 Indications thérapeutiques : ajout des deux nouvelles indications pédiatriques.
- 4.2 Posologie et modalités d'administration, avec l'ajout : des posologies chez les enfants âgés entre 6 et 10 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote ; des posologies chez les enfants âgés entre 6 et 17 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote ; de recommandations selon le polymorphisme génétique et les traitements concomitants.
- 4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi, avec l'ajout notamment de mentions relatives : au signalement de très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune pendant ou après le traitement par les statines ; au risque de survenue de rhabdomyolyse lors de co-administration de la rosuvastatine et des formulations systémiques d'acide fusidique ; au risque d'augmentation de la glycémie avec les statines ; à l'association de la rosuvastatine avec les inhibiteurs de protéases.
- 4.5 Interactions médicamenteuses, avec notamment l'ajout : d'interactions avec les inhibiteurs des transporteurs protéiques et l'acide fusidique ; d'informations relatives à la population pédiatrique ; d'informations sur les ajustements posologiques de la rosuvastatine lors de co-administration avec des médicaments connus pour augmenter son exposition ; et mises à jour des informations relatives aux interactions avec l'ézétimibe, la ciclosporine et les inhibiteurs de protéases.
- 4.8 Effets indésirables : ajout des événements « gynécomasties » (fréquence très rare), « thrombocytopénie » (fréquence rare), « myopathie nécrosante à médiation auto-immune » (fréquence inconnue).
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques : ajout des données cliniques issues d'une étude de recherche de doses chez des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et d'une étude randomisée chez des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote.
- 5.2 Propriétés pharmacocinétiques : mise à jour des informations relatives aux données de pharmacocinétiques dans la population pédiatrique.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

05.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions des spécialités CRESTOR est estimé à 5 143 859 prescriptions (3 142 439 prescriptions de CRESTOR 5 mg, 1 528 600 prescriptions de CRESTOR 10 mg et 472 819 prescriptions de CRESTOR 20 mg). Les spécialités CRESTOR sont majoritairement prescrites par des médecins généralistes (91% des prescriptions) et les cardiologues (8% des prescriptions). La majorité des prescriptions (92%) concernait des patients âgés de 55 ans et plus.

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hypercholestérolémies et dyslipidémies, et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{8,9,10,11,12,13,14}.

⁸ Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930-950.

⁹ Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 2013;34:3478-90.

¹⁰ Cuchel M et al for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical

5.4.1 Hypercholestérolémies non familiales et dyslipidémies mixtes

► Population pédiatrique

Un traitement hypolipidémiant doit être limité aux enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale. Dans les autres cas de dyslipidémie (hypercholestérolémie non familiale et dyslipidémie mixte), la prise en charge repose uniquement sur les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique, prise en charge des autres facteurs de risque) et le traitement des troubles métaboliques sous-jacents.

Considérant :

- l'absence de recommandations mentionnant l'usage des statines, y compris la rosuvastatine, dans le traitement des enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie non familiale ou de dyslipidémie mixte,
- l'absence de données cliniques passées ou à venir étayant l'intérêt clinique de la rosuvastatine dans cette indication,

la Commission considère que CRESTOR n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies non familiales et des dyslipidémies mixtes chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans.

► Population adulte

La prise en charge thérapeutique des hypercholestérolémies non familiales et dyslipidémies mixtes est guidée par des cibles de LDL-c à atteindre, différentes selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient.

Chez les patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines, y compris la rosuvastatine, sont recommandées en première intention. En cas d'échec d'une statine, une intensification de la posologie ou un traitement par une autre statine peut être proposé. Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière de statines à une posologie maximale tolérée, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + cholestyramine.

Chez les patients dyslipidémiques pour lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la cholestyramine et l'ézétimibe.

En conclusion, la place de CRESTOR dans la stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies non familiales et dyslipidémies mixtes chez l'adulte n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation par la Commission.

5.4.2 Hypercholestérolémies familiales

Les hypercholestérolémies familiales sévères de l'adulte ou celles de l'enfant doivent être prises en charge dans des centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires. Des mesures hygiéno-diététiques et une correction des facteurs de risque associés doivent systématiquement être mises en place.

management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014 ;35:2146-57

¹¹ HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines juillet 2010

¹² Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J.2016;37:2999-3058

¹³ Luc G, Girardet JP, Bruckert E et al. Recommandations pour la prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant. Sang Thromb Vaiss. 2010;465-477.

¹⁴ Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). European Heart Journal. 2016;37:2315-81.

► Population pédiatrique : forme familiale hétérozygote

Chez les enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et pour lesquels un traitement médicamenteux est nécessaire en raison de mesures hygiéno-diététiques insuffisantes, les statines (y compris la rosuvastatine) sont recommandées en première intention. Elles doivent être instaurées à la dose la plus faible recommandée et être augmentées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine est recommandée. Pour les patients très éloignés des objectifs de cholestérolémie malgré un traitement hypolipémiant optimisé, le recours à des LDL-aphérèses doit être envisagé dans un centre spécialisé.

En conclusion, la place de CRESTOR dans la stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation par la Commission.

Pour rappel, les spécialités CRESTOR ont l'AMM depuis septembre 2017 dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Cette nouvelle indication pédiatrique a fait l'objet d'une évaluation dédiée (avis en cours). Ainsi, la place de CRESTOR dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote de la population pédiatrique sera définie dans l'avis dédié.

► Population adulte : formes familiales hétérozygotes et homozygotes

La prise en charge des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale repose sur la prescription d'hypolipémiants associée à des mesures hygiéno-diététiques. Les statines, incluant la rosuvastatine, sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs à une posologie optimale, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu à la cholestyramine. Des LDL-aphérèses doivent être proposées aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, ou aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et ayant des taux élevés de LDL-c malgré un traitement oral optimisé.

En conclusion, la place de CRESTOR dans la stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes et homozygotes chez l'adulte n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation par la Commission.

5.4.3 Prévention des événements cardiovasculaires

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, les mesures de prévention primaire visent à éviter ou à retarder la survenue des événements cardio-vasculaires. Chez ces patients, un traitement médicamenteux par statines, incluant la rosuvastatine, doit être instauré et intégré dans une prise en charge globale associant la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires.

En conclusion, la place de CRESTOR dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation par la Commission.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

06.1 Service Médical Rendu

6.1.1 Traitement des hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales), des dyslipidémies mixtes et des hypercholestérolémies familiales homozygotes chez l'adulte

► Les maladies cérébro et cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies pures, les dyslipidémies mixtes et les hypercholestérolémies familiales homozygotes peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie par suite de complications.

► CRESTOR entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Dans ces indications, l'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur des critères de jugement biologiques (réduction du taux de LDL-c). Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, représentées par les autres statines.

► Dans les hypercholestérolémies pures et dyslipidémies mixtes, CRESTOR est un traitement de première intention après échec et en association à des mesures hygiéno-diététiques. Dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes, CRESTOR est un traitement de première intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment les LDL-aphérèses).

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : CRESTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans ces indications.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR reste important dans le traitement des adultes 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,
- hypercholestérolémies familiales homozygotes, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

6.1.2 Traitement des hypercholestérolémies pures (familiales hétérozygotes et non familiales) et des dyslipidémies mixtes chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus

► Les maladies cardio-vasculaires favorisées par les hypercholestérolémies pures et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie par suite de complications.

► CRESTOR entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Dans ces indications, l'efficacité de CRESTOR a été démontrée uniquement sur un critère de jugement biologique, la réduction du taux de LDL-c, chez des enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Chez les enfants avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, le rapport efficacité/effets indésirables de la rosuvastatine est important.

Chez les autres enfants (hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes), le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en l'absence de données permettant de documenter l'efficacité de CRESTOR.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► CRESTOR est un traitement de première intention chez les enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote après échec et en association à des mesures hygiéno-diététiques. Dans les autres situations (hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes), considérant :

- l'absence de recommandations mentionnant l'usage des statines, y compris la rosuvastatine, dans le traitement des enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie non familiale ou de dyslipidémie mixte,
- l'absence de données cliniques passées ou à venir étayant l'intérêt clinique de la rosuvastatine dans cette indication,

CRESTOR n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : CRESTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans ces indications.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR :

- **reste important dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante,**
- **est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.**

6.1.3 Prévention des événements cardiovasculaires

► Les maladies cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire peuvent engager le pronostic vital.

► La rosuvastatine entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements cardiovasculaires chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (prévention primaire).

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la rosuvastatine est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► CRESTOR est un traitement de première intention dans cette indication.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : CRESTOR est susceptible d'apporter un intérêt faible de santé publique en prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR reste important dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque.

06.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans :

- le traitement des adultes avec hypercholestérolémies pures (incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes,
- le traitement des adultes avec hypercholestérolémies familiales homozygotes,

- le traitement des enfants et adolescents âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes,
- la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies non familiales ou dyslipidémies mixtes.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux présentations agréées aux seules collectivités :
 - CRESTOR 5 mg en boîte de 50 comprimés pelliculés (CIP : 34009 369 854 4 5),
 - CRESTOR 5 mg en boîte de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 276 104 5 5),
 - CRESTOR 10 mg en boîte de 50 comprimés pelliculés (CIP : 34009 362 071 4 1),
 - CRESTOR 10 mg en boîte de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 276 105 1 6),
 - CRESTOR 20 mg en boîte de 50 comprimés pelliculés (CIP : 34009 362 076 6 0),
 - CRESTOR 20 mg en boîte de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 276 106 8 4),
- aux génériques de CRESTOR 5 mg comprimé pelliculé, CRESTOR 10 mg comprimé pelliculé et CRESTOR 20 mg comprimé pelliculé.

ANNEXE

Tableau comparatif des RCP de CRESTOR

Seuls les paragraphes concernés par les modifications sont repris dans le tableau ci-après. Les ajouts ont été identifiés en caractères surlignés et les suppressions en caractères barrés.

Rubriques RCP	Ancien RCP (février 2014)	RCP en vigueur (octobre 2018)
3. Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé. Comprimé, rond, de couleur rose, gravé « ZD4522 » et « 10 » sur une seule face.	Comprimé pelliculé. Comprimé de couleur rose, rond, de couleur rose , gravé « ZD4522 » et « 10 » sur une seule face et lisse sur l'autre face.
4.1 Indications thérapeutiques	<u>Traitement des hypercholestérolémies</u> Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante. Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés. <u>Prévention des événements cardiovasculaires</u> [...]	<u>Traitement des hypercholestérolémies</u> Adultes, adolescents et enfants âgés de 40 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 âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés. <u>Prévention des événements cardiovasculaires</u> [...]
4.2 Posologies 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. Crestor peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas. <u>Traitement des hypercholestérolémies</u> [...] <u>Prévention des événements cardiovasculaires</u> [...] <u>Utilisation pédiatrique</u> L'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes. <u>Enfants et adolescents de 10 à 17 ans (garçons au stade II ou plus de Tanner, et les filles au moins 1 an après l'apparition des règles).</u> <u>Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale</u>	Posologie 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. Crestor peut être administré à tout moment de la journée, indépendamment des repas. <u>Traitement des hypercholestérolémies</u> [...] <u>Prévention des événements cardiovasculaires</u> [...] <u>Utilisation Population pédiatrique</u> L'utilisation en pédiatrie doit être <u>exclusivement</u> réservée aux spécialistes. <u>Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (garçons au stade II ou plus de Tanner, et les filles au moins 1 an après l'apparition des règles) (stades II-V sur l'échelle de Tanner).</u>

hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg. Les doses usuelles varient de 5 à 20 mg une fois par jour par voie orale.

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 des 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. La tolérance et l'efficacité de dose supérieure à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

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

Enfant de moins de 10 ans

L'expérience chez les enfants de moins de 10 ans est limitée à un petit nombre d'enfants (âgés entre 8 et 10 ans) avec une hypercholestérolémie familiale homozygote. Pour cette raison, Crestor n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

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. Les doses usuelles varient de 5 à 20 mg une fois par jour par voie orale.

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

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

Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement. La tolérance et l'efficacité de dose supérieure à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

Une dose initiale de 5 à 10 mg administrée une fois par jour est recommandée en fonction de l'âge, du poids et de l'utilisation précédente d'une statine. Les ajustements posologiques jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique en tenant compte des recommandations sur les traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement.

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

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

Enfants de moins de 6 ans

~~L'expérience chez les enfants de moins de 10 ans est limitée à un petit nombre d'enfants (âgés entre 8 et 10 ans) avec une hypercholestérolémie familiale homozygote. Pour cette raison, Crestor n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 10 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

	<p>Utilisation chez le sujet âgé : [...]</p> <p>Posologie chez l'insuffisant rénal : [...]</p> <p>Posologie chez l'insuffisant hépatique : [...]</p> <p>Race [...]</p> <p>Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie : [...]</p>	<p>recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.</p> <p>Utilisation chez le sujet âgé : [...]</p> <p>Posologie chez l'insuffisant rénal : [...]</p> <p>Posologie chez l'insuffisant hépatique : [...]</p> <p>Race Particularités ethniques [...]</p> <p>Polymorphismes génétiques : Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques peuvent induire une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Chez les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Crestor est recommandée.</p> <p>Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie : [...]</p> <p>Traitements concomitants La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris de rhabdomyolyse) est augmenté lorsque 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 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 posologiques de Crestor doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5).</p>
<p>4.3 Contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament ; - Affection hépatique évolutive y compris élévations inexplicées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale ; - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; 	<p>Hypersensibilité à la rosuvastatine substance active ou à l'un des constituants du médicament ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affection hépatique évolutive y compris élévations inexplicées et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale ; - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Myopathie ; - Ciclosporine ; - Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés. <p>La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ; - hypothyroïdie ; - antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques ; - antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate ; - consommation excessive d'alcool ; - situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine ; - patients asiatiques ; - association aux fibrates; (voir rubriques 4.4, et 5.2). 	<ul style="list-style-type: none"> - Myopathie ; - Traitement concomitant par la ciclosporine ; - Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés. <p>La dose de 40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ; - hypothyroïdie ; - antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques ; - antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate ; - consommation excessive d'alcool ; - situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine ; - patients asiatiques ; - association aux fibrates; (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p><u>Effets rénaux</u> [...]</p> <p><u>Effets musculaires :</u> [...]</p> <p><u>Dosage de la créatine phosphokinase (CPK) :</u> [...]</p> <p><u>Avant le traitement :</u> 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> · insuffisance rénale, · hypothyroïdie, · antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, · antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibrate, · consommation excessive d'alcool, · âge > 70 ans, · situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine (voir rubriques 5.2), · association aux fibrates. <p>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.</p> <p><u>Pendant le traitement :</u></p>	<p><u>Effets rénaux</u> [...]</p> <p><u>Effets musculaires :</u> [...]</p> <p><u>Dosage de la créatine phosphokinase (CPK) :</u> [...]</p> <p><u>Avant le traitement :</u> 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> · insuffisance rénale, · hypothyroïdie, · antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, · antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibrate, · consommation excessive d'alcool, · âge > 70 ans, · situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.5 5.2), · association aux fibrates. <p>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.</p> <p><u>Pendant le traitement :</u></p>

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement tout symptôme musculaire inexplicé, 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 réintroduction 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 (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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 épilepsie non contrôlée).

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement ~~tout symptôme~~ toute douleur musculaire inexplicée, fatigue musculaire ou crampes, particulièrement si elles sont associées à des malaises ou de la fièvre. Un dosage des CPK doit être pratiqué chez ces patients. Le traitement sera interrompu en cas d'élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale). Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la réintroduction 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.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Durant les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des effets musculaires chez quelques patients traités par 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 (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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

	<p><u>Effets hépatiques</u> [...]</p> <p><u>Race :</u> Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez des sujets asiatiques comparativement aux caucasiens (voir rubriques 4.4, et 5.2).</p> <p><u>Inhibiteurs de protéases</u> L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéases est déconseillée (Cf. rubrique 4.5).</p> <p><u>Intolérance au lactose</u> Les patients atteints de problèmes rares héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><u>Pneumopathie interstitielle</u> [...]</p> <p><u>Diabète de type II</u></p>	<p>du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, comme par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de Crestor et de l'acide fusidique doit être envisagée uniquement au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.</p> <p>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 épilepsie non contrôlée).</p> <p><u>Effets hépatiques</u> [...]</p> <p><u>Race Particularités ethniques :</u> Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez des sujets asiatiques comparativement aux caucasiens (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, et 5.2).</p> <p><u>Inhibiteurs de protéases</u> L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéases est déconseillée (Cf. rubrique 4.5). Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de façon concomitante de la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir. Il doit être pris en considération à la fois le bénéfice hypolypémiant de l'utilisation de Crestor chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases et l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine, à l'initiation du traitement et par la suite, lors de l'augmentation de la dose de Crestor chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de Crestor soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).</p> <p><u>Intolérance au lactose</u> Les patients atteints de problèmes rares héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><u>Pneumopathie interstitielle</u> [...]</p> <p><u>Diabète de type II</u></p>
--	---	---

	<p>Chez les patients ayant une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, le traitement par rosuvastatine a été associé à une augmentation du risque de diabète de type II (Cf. rubrique 4.8).</p> <p><u>Population pédiatrique</u> L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et des caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques de 10 à 17 ans traités par de la rosuvastatine sont limitées à une période de d'un an. Après 52 semaines de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 5.1). L'expérience issue des essais cliniques chez les enfants et les adolescents est limitée et les effets à long terme de la rosuvastatine (>1 an) sur la puberté sont inconnus. Dans une étude clinique réalisée chez les adolescents et les enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10x LSN et les symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez l'adulte (voir rubrique 4.8).</p>	<p>Chez les patients ayant une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, le traitement par rosuvastatine a été associé à une augmentation du risque de diabète de type II (Cf. rubrique 4.8).</p> <p>Certaines données suggèrent que la classe pharmacologique des statines, augmenterait la glycémie et que chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines pourraient entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales. Dans l'étude JUPITER, l'incidence des cas de diabète était de 2,8% dans le groupe rosuvastatine et de 2,3% dans le groupe placebo. La majorité des patients présentaient une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et des caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques de 10 à 17 ans traités par de la rosuvastatine sont limitées à une période d'un an de deux ans. Après 52 semaines de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 5.1). L'expérience issue des essais cliniques chez les enfants et les adolescents est limitée et les effets à long terme de la rosuvastatine (>1 an) sur la puberté sont inconnus. Dans une étude clinique réalisée chez des adolescents et des enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10x LSN et les symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez l'adulte (voir rubrique 4.8).</p>
<p>4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>Ciclosporine : lors de l'administration concomitante de Crestor et de ciclosporine, les valeurs de l'AUC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de ciclosporine et de Crestor ne modifie pas les</p>	<p>Effet de l'administration concomitante de médicaments sur la rosuvastatine</p> <p>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).</p> <p>Ciclosporine : lors de l'administration concomitante de Crestor et de ciclosporine, les valeurs de l'ASCAUC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (voir Tableau</p>

	<p>concentrations plasmatiques de ciclosporine.</p> <p>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 ou un autre anticoagulant coumarinique) 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.</p> <p>Gemfibrozil et autres hypolipémiants : l'association de Crestor et du gemfibrozil augmente la concentration maximale et l'ASC (multipliées par deux) de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4). Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate n'est attendue ; cependant, une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate, et les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiants (doses à 1g/jour), administrés en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu'ils sont eux-mêmes à l'origine de myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'association aux fibrates (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débiter leur traitement avec la dose de 5 mg.</p> <p>Ezétimibe : L'association de Crestor® et de l'ézétimibe n'entraîne pas de modification de l'AUC ni de la concentration maximale des deux médicaments. L'utilisation concomitante de Crestor 10 mg et de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine de 1,2 fois sa valeur chez les patients présentant une hypercholestérolémie (voir Tableau 1). Une interaction pharmacodynamique au regard des effets</p>	<p>1). Crestor est contre-indiqué chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de ciclosporine et de Crestor ne modifie pas les concentrations plasmatiques de ciclosporine.</p> <p>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 ou un autre anticoagulant coumarinique) 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.</p> <p>Inhibiteurs de protéases : bien que le mécanisme exact d'interaction n'ait pas été élucidé, une utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéases peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1). Par exemple, au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de la rosuvastatine 10 mg avec une association de deux inhibiteurs de protéases (300 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir) a entraîné, une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine, d'environ 3 et 7 fois respectivement. L'utilisation concomitante de Crestor et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après un examen attentif 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).</p> <p>Gemfibrozil et autres hypolipémiants : l'association de Crestor et du gemfibrozil augmente la concentration maximale (C_{max}) et l'AUC_{ASC} (multipliées par deux) de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4). Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate n'est attendue ; cependant, une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate, et les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiants (doses à 1g/jour), administrés en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu'ils sont eux-mêmes à l'origine de myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'association aux fibrates (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débiter leur traitement avec la dose de 5 mg.</p> <p>Ezétimibe : L'association de Crestor® et de l'ézétimibe n'entraîne pas de modification de l'AUC ni de la concentration maximale des deux médicaments. L'utilisation concomitante de Crestor 10 mg et de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine de 1,2 fois sa valeur chez les patients présentant une hypercholestérolémie (voir Tableau 1). Cependant, uUne interaction pharmacodynamique au regard des</p>
--	--	---

indésirables, entre Crestor et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.4).

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.

Au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de la rosuvastatine 20 mg à une association de deux inhibiteurs de protéases (400 mg de lopinavir / 100 mg de ritonavir) a entraîné, à l'état d'équilibre, une augmentation de l'ASC₀₋₂₄ et du C_{max} de la rosuvastatine, respectivement d'environ 2 et 5 fois leur valeur. Par conséquent, l'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'inhibiteurs de protéases est déconseillée chez des patients infectés par le VIH (Cf. rubrique 4.4).

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.

effets indésirables, entre Crestor et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.4).

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.~~

~~Au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de la rosuvastatine 20 mg à une association de deux inhibiteurs de protéases (400 mg de lopinavir / 100 mg de ritonavir) a entraîné, à l'état d'équilibre, une augmentation de l'ASC₀₋₂₄ et du C_{max} de la rosuvastatine, respectivement d'environ 2 et 5 fois leur valeur. Par conséquent, l'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'inhibiteurs de protéases est déconseillée chez des patients infectés par le VIH (Cf. rubrique 4.4).~~

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-ASC (0-t) et une diminution de 30% de la concentration maximale (C_{max}) de rosuvastatine. Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

Cytochrome P450 : les résultats des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4).

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

Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer 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 Crestor 5 mg une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'approximativement 2 fois sa valeur ou plus. La dose maximale journalière de 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

sans interaction médicamenteuse, comme par exemple une dose de Crestor 20 mg avec du gemfibrozil (augmentation de l'exposition de 1,9 fois), et une dose de Crestor 10 mg avec l'association ritonavir/ atazanavir (augmentation de l'exposition de 3,1 fois).

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

Schéma posologique du médicament administré en association	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Ciclosporine 75 mg 2 fois/jour jusqu'à 200 mg 2 fois/jour, 6 mois	10 mg 1 fois/jour, 10 jours	↑ 7,1 fois
Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg 1 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↑ 3,1 fois
Siméprévir 150 mg 1 fois/jour, 7 jours	10 mg, dose unique	↑ 2,8 fois
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 17 jours	20 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 2,1 fois
Clopidogrel 300 mg dose de charge, suivi par 75 mg à 24h	20 mg, dose unique	↑ 2 fois
Gemfibrozil 600 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↑ 1,9 fois
Eltrombopag 75 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,6 fois
Darunavir 600 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 7 jours	10 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 1,5 fois
Tipranavir 500 mg / Ritonavir 200 mg 2 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois
Dronédarone 400 mg 2 fois/jour	Non disponible	↑ 1,4 fois
Itraconazole 200 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois**
Ezétimibe 10 mg 1 fois/jour, 14 jours	10 mg 1 fois/jour, 14 jours	↑ 1,2 fois**
Fosamprénavir 700 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 jours	40 mg, 7 jours	↔

Silymarine 140 mg 3 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↔
Fénofibrate 67 mg 3 fois/jour, 7 jours	10 mg, 7 jours	↔
Rifampicine 450 mg 1 fois/jour, 7 jours	20 mg, dose unique	↔
Kétoconazole 200 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↔
Fluconazole 200 mg 1 fois/jour, 11 jours	80 mg, dose unique	↔
Erythromycine 500 mg 4 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↓ 20%
Baicaline 50 mg 3 fois/jour, 14 jours	20 mg, dose unique	↓ 47%

*Les résultats présentés en multiples de (ou x-fois) représentent le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et la rosuvastatine seule. Les résultats présentés en % représentent la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine seule.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », aucun changement par « ↔ », une diminution par « ↓ ».

**Plusieurs études d'interaction ont été effectuées à différentes doses de Crestor, le tableau met en évidence le rapport le plus significatif.

Effet de la rosuvastatine sur les médicaments co-administrés

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

Contraception orale / traitement hormonal substitutif (THS) : l'utilisation concomitante de Crestor et d'une contraception orale entraîne une augmentation de l'AUC-ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel (respectivement de 26% et 34%). Ces augmentations de taux plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix de la dose du contraceptif oral. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par Crestor et un THS, par conséquent, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a été cependant largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

Autres médicaments

Digoxine : Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques,

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. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par Crestor et un THS, par conséquent, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a été cependant largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

Autres médicaments

Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune

	<p>interaction cliniquement significative avec la digoxine n'est attendue.</p> <p>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.</p>	<p>aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine n'est attendue.</p> <p>Acide fusidique : les études d'interactions entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'ont pas été conduites. Le risque de myopathie incluant une rhabdomyolyse peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique avec les statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (dont certains fatals) chez les patients recevant cette association. Si le traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, celui par Crestor doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir également rubrique 4.4).</p> <p>Population pédiatrique Les études d'interaction ont été uniquement réalisées chez l'adulte. L'étendue des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue.</p> <p>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.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p><u>Les effets indésirables observés avec Crestor sont généralement légers et transitoires.</u> Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4% des patients traités par Crestor ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.</p> <p>Tableau des effets indésirables Les fréquences des effets indésirables sont classées de la façon suivante : Fréquents (> 1/100 - < 1/10) ; Peu fréquents (> 1/1000 - < 1/100) ; Rares (> 1/10000 - < 1/1000) ; Très rares (<1/10000) ; Inconnus (ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles).</p> <p>Troubles du système immunitaire : Rares : réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème</p> <p>Troubles endocriniens : Fréquent : diabète de type II1</p>	<p><u>Les effets indésirables observés avec Crestor sont généralement légers et transitoires.</u> Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4% des patients traités par Crestor ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.</p> <p>Tableau des effets indésirables Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables de la rosuvastatine, identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes. Les fréquences des effets indésirables sont classées de la façon selon la convention suivante : Fréquents ($\geq 1/100$ - < 1/10) ; Peu fréquents ($\geq 1/1000$ - < 1/100) ; Rares ($\geq 1/10000$ - < 1/1000) ; Très rares (<1/10000) ; Inconnus (fréquence ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles).</p> <p>Tableau 2. Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et</p>

<p>Troubles du système nerveux central : Fréquents : céphalées, vertiges</p> <p>Troubles gastro-intestinaux : Fréquents : constipation, nausées, douleurs abdominales Rare : pancréatite</p> <p>Affections cutanées et des annexes : Peu fréquents : prurit, rash et urticaire</p> <p>Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux : Fréquent : myalgie Rare : myopathie (y compris myosites) et rhabdomyolyse</p> <p>Troubles généraux : Fréquent : asthénie</p> <p>1 : observé dans l'étude JUPITER (rapporté avec une fréquence globale de 2,8% avec la rosuvastatine et 2,3% avec le placebo) principalement chez les patients avec une glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l.</p> <p>Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des événements indésirables semble être dose-dépendante.</p> <p>Effets rénaux : [...]</p> <p>Effets musculaires : [...]</p> <p>Effets hépatiques : [...]</p> <p>Expérience depuis la mise sur le marché : En complément des informations ci-dessus, les événements indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché de Crestor® :</p> <p>Troubles du système nerveux : Très rares : polyneuropathie, perte de mémoire.</p> <p>Troubles respiratoires, thoraciques et troubles médiastinaux : Inconnue : toux, dyspnée</p> <p>Troubles gastro-intestinaux : Inconnue : diarrhée.</p>	après commercialisation					
	Classe de Système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
	Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie		
	Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème		
	Affections endocriniennes	Diabète de type II ¹				
	Affections psychiatriques					Dépression
	Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses			Polyneuropathie Perte de mémoire	Neuropathie périphérique Troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars)
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Toux Dyspnée
	Affections gastro-intestinales	Constipation Nausée Douleur abdominale		Pancréatite		Diarrhée
	Affections hépatobiliaires			Augmentation des transaminases	Ictère Hépatite	
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash Urticaire			Syndrome de Stevens-Johnson
	Affections musculo-squelettiques	Myalgie		Myopathie (y compris myosite)	Arthralgie	Tendinopathies, quelques fois

<p>Affections cutanées et des annexes : Inconnue : syndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Troubles hépatobiliaires : Très rares : ictère, hépatites Rare : augmentation des transaminases</p> <p>Troubles musculaires : Très rare : arthralgie</p> <p>Troubles rénaux : Très rare : hématurie</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Inconnue : oedème</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec quelques statines : Dépression Troubles du sommeil y compris insomnies et cauchemars Troubles sexuels Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4) Tendinopathies, quelques fois compliquées par une rupture du tendon. Le taux de notification de rhabdomyolyses, d'évènements rénaux sérieux et d'évènements hépatiques sérieux (consistant principalement à une augmentation des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.</p> <p>Population pédiatrique : [...]</p>	et systémiques			Rhabdomyolyse		compliquées par une rupture du tendon Myopathie nécrosante à médiation auto-immune
	Affections du rein et des voies urinaires				Hématurie	
	Affections des organes de reproduction et du sein				Gynécomastie	
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie				Oedème
	<p>¹ : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol /L, IMC > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension).</p> <p>Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des événements indésirables semble être dose-dépendante.</p> <p>Effets rénaux : [...]</p> <p>Effets musculaires : [...]</p> <p>Effets hépatiques : [...]</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec quelques statines : Dépression Troubles du sommeil y compris insomnies et cauchemars Troubles sexuels Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4) Tendinopathies, quelques fois compliquées par une rupture du tendon. Le taux de notification de rhabdomyolyses, d'évènements rénaux sérieux et d'évènements hépatiques sérieux (consistant principalement à une augmentation</p>					

		<p>des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.</p> <p>Population pédiatrique : [...]</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, Code ATC : C10A A07 <u>Mécanisme d'action</u> [...] <u>Effets pharmacodynamiques</u> [...] <u>Efficacité clinique</u> [...] 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).</p> <p>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%. [...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u> 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 10-17 ans (stade II-V sur l'échelle de Tanner, filles 1 an au moins après l'apparition des règles) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5 mg, 10 mg ou 20 mg soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines puis ils ont tous reçu de la rosuvastatine une fois par jour pendant 40 semaines. A l'entrée dans l'étude, approximativement 30%</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, Code ATC : C10A A07 <u>Mécanisme d'action</u> [...] <u>Effets pharmacodynamiques</u> [...] <u>Efficacité et sécurité clinique</u> [...] 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%. Trente-trois pourcent (33%) des patients ont atteint la valeur cible des recommandations de l'EAS pour le LDL-C (□ 3 mmol/L).</p> <p>Dans un essai en ouvert en titration forcée, 42 patients (incluant 8 patients pédiatriques) atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités avec des doses de 20 à 40 mg de Crestor. La réduction moyenne du taux de LDL-C sur l'ensemble des patients a été de 22%. [...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo de 12 semaines (n= 176, 97 garçons et 79 filles), suivie d'une période de titration de la dose de rosuvastatine en ouvert pendant 40 semaines (n= 173, 96 garçons et 77 filles), les patients âgés de 10 à -17 ans (stade II-V sur l'échelle de Tanner, filles 1 an au moins après l'apparition des règles) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5 mg, 10 mg ou 20 mg soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines puis ils ont tous reçu de la rosuvastatine une fois par jour pendant 40 semaines. A l'entrée dans l'étude, approximativement 30%</p>

	<p>des patients étaient âgés de 10-13 ans et approximativement 17%, 18%, 40% et 25% étaient respectivement au stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.</p> <p>Le LDL-C a été réduit dans le groupe rosuvastatine 5 mg, 10 mg et 20 mg de 38,3%, 44,6% et 50% respectivement comparé à 0,7% dans le groupe placebo.</p> <p>A la fin de la période de 40 semaines, période de titration en ouvert de la rosuvastatine jusqu'aux objectifs recommandés avec augmentation de doses allant jusqu'à un 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.</p> <p>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).</p> <p>L'expérience issue des essais cliniques chez les enfants et les adolescents étant limitée, les effets à long terme de la rosuvastatine (> 1 an) sur la puberté sont inconnus. Cette étude (n= 176) n'était pas conçue pour la comparaison d'effets indésirables rares.</p>	<p>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.</p> <p>Le LDL-C a été réduit dans le groupe rosuvastatine 5 mg, 10 mg et 20 mg de 38,3%, 44,6% et 50% respectivement comparé à 0,7% dans le groupe placebo.</p> <p>A la fin de la période de 40 semaines, période de titration en ouvert de la rosuvastatine jusqu'aux objectifs recommandés avec augmentation de doses allant jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour 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.</p> <p>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).</p> <p>L'expérience issue des essais cliniques chez les enfants et les adolescents étant limitée, les effets à long terme de la rosuvastatine (> 1 an) sur la puberté sont inconnus. Cette étude (n= 176) n'était pas conçue pour la comparaison d'effets indésirables rares.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>La rosuvastatine aux doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîné des variations statistiquement significatives des valeurs de référence pour les variables lipidiques et lipoprotéiniques secondaires suivantes : HDL-C, CT (Cholestérol Total), non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ces variations ont toutes conduit à l'amélioration de la réponse lipidique et ont été maintenues pendant 2 ans.</p> <p>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).</p> <p>La rosuvastatine a été étudiée dans une étude multicentrique randomisée, en</p>
--	--	---

		<p>double aveugle, croisée avec 20 mg une fois par jour versus placebo chez 14 enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. L'étude comprenait une phase d'introduction active de 4 semaines de régime pendant laquelle les patients étaient traités par la rosuvastatine 10 mg, une phase croisée de 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg précédée ou suivie par une période de traitement de 6 semaines par placebo, et une phase d'entretien de 12 semaines pendant laquelle tous les patients étaient traités par la rosuvastatine 20 mg. Les patients ayant débuté l'étude sous ezétimibe ou aphérèse ont continué le traitement durant toute l'étude.</p> <p>Une réduction statistiquement significative (p=0.005) du LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dL ou 2,2 mmol/L) a été observée après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg versus placebo. Des réductions statistiquement significatives du CT (20,1 %, p=0.003), du non HDL-C (22,9 %, p=0.003), et de l'ApoB (17,1 %, p=0.024) ont été observées. Des réductions des TG, LDL-C /HDL-C, CT/HDL-C, non HDL-C/HDL-C, et ApoB/ApoA-1 ont également été observées après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg versus placebo. La réduction du LDL-C après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg et suivant 6 semaines de traitement par placebo a été maintenue après 12 semaines de thérapie continue. Un patient a présenté une réduction supplémentaire du LDL-C (8,0 %), du cholestérol total (6,7 %) et du non HDL-C (7,4 %) suite à 6 semaines de traitement à 40 mg après titration de la dose.</p> <p>Au cours d'un traitement prolongé en ouvert pour 9 de ces patients sous 20 mg de rosuvastatine sur une durée pouvant aller jusqu'à 90 semaines, la réduction du LDL-C a été maintenue entre -12,1 % et - 21,3 %.</p> <p>Parmi les 7 patients enfants et adolescents évaluables (âgés de 8 à 17 ans) issus de l'étude ouverte de titration présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (voir ci-dessus), le pourcentage de réduction du LDL-C (21,0 %), du CT (19,2 %), et du non-HDL-C (21,0 %) depuis leur valeur de départ après 6 semaines de traitement par la rosuvastatine 20 mg était cohérent avec les observations de l'étude susmentionnée chez les enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.</p> <p>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 événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).</p>
5.1 Propriétés pharmacocinétiques	<u>Absorption</u> [...] <u>Distribution</u> [...] 	<u>Absorption</u> [...] <u>Distribution</u> [...]

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

[...]

Linéarité

[...]

Populations particulières

Âge et sexe : il n'y a pas d'effet clinique significatif de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition à la rosuvastatine chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote a été similaire à celle des adultes volontaires (voir population pédiatrique ci-dessous).

Race : les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'AUC médiane et de la Cmax chez les asiatiques (Japonais, Chinois, Philippins, Vietnamiens et Coréens) comparativement aux caucasiens.

Une augmentation de 1,3 de l'AUC médiane et de la Cmax a été montrée chez les Indiens.

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

Insuffisance rénale : dans une étude incluant des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \square 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.

Métabolisme Biotransformation

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

Les études de métabolisme in vitro utilisant des hépatocytes humains montrent que la rosuvastatine est un substrat mineur des cytochromes P450.

Le CYP2C9 est le principal isoenzyme impliqué avec, dans une moindre mesure, le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et lactone.

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

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

Excrétion Élimination

[...]

Linéarité

[...]

Populations particulières

Âge et sexe : il n'y a pas d'effet clinique significatif de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition à la rosuvastatine chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote a été similaire à celle des adultes volontaires semble être similaire ou inférieure à celle des adultes ayant une dyslipidémie (voir population pédiatrique ci-dessous).

Race-Particularités ethniques : les études de pharmacocinétique montrent une multiplication par 2 environ de l'AUC médiane et de la Cmax chez les asiatiques (Japonais, Chinois, Philippins, Vietnamiens et Coréens) comparativement aux caucasiens. Une augmentation de 1,3 de l'AUC médiane et de la Cmax a été montrée chez les Indiens.

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les populations caucasiennes et noires.

Insuffisance rénale : dans une étude incluant des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \square 30 ml/min) a entraîné 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.

	<p>Insuffisance hépatique : [...]</p> <p>Population pédiatrique : chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été complètement caractérisés. Une petite étude de pharmacocinétique réalisée chez 8 enfants avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) a montré chez ces enfants une exposition comparable à celle des adultes. De plus, les résultats montrent qu'une variation importante de l'effet en fonction de la dose n'est pas attendue.</p>	<p>Insuffisance hépatique : [...]</p> <p>Polymorphisme génétique : la configuration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant un polymorphisme génétique SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition à la rosuvastatine (ASC) plus importante, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique ; néanmoins, chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de CRESTOR® est recommandée.</p> <p>Population pédiatrique : chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été complètement caractérisés. Une petite étude de pharmacocinétique réalisée chez 8 enfants avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) a montré chez ces enfants une exposition comparable à celle des adultes. De plus, les résultats montrent qu'une variation importante de l'effet en fonction de la dose n'est pas attendue. 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.</p>
<p>6.1 Liste des excipients</p>	<p>Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium. Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).</p>	<p>Noyau du comprimé : Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium. Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge jaune (E172).</p>
<p>6.4 Précautions particulières de conservation</p>	<p>Pour les plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas +30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. Flacons (PEHD) : A conserver à une température ne dépassant pas +30°C. Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.</p>	<p>Pour les plaquettes thermoformées : Plaquettes : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Flacons (PEHD) : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon conditionnement primaire soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.</p>
<p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p>	<p>7-14-15-20-28-30-42-50-56-60-84-90-98 et 100 comprimés sous plaquettes thermoformées-(Aluminium/Aluminium). 30 et 100 comprimés en flacon (PEHD). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>	<p>7-14-15-20-28-30-42-50-56-60-84-90-98 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées-(Aluminium/Aluminium). 30 et 100 comprimés pelliculés en flacon (PEHD). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination	Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	Pas d'exigences particulières. Tout produit médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
--	---	---