

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Avant de débiter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement. La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur.

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

Traitement des hypercholestérolémies

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA Réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de LDL-C, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables. Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est (voir rubrique 5.1). Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (voir rubrique 4.8), une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg) ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (voir rubrique 4.4). Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg.

Prévention des événements cardiovasculaires

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

Population pédiatrique

L'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes.

Enfants et adolescents de 10 à 17 ans (garçons au stade II ou plus de Tanner, et filles au moins 1 an après l'apparition des règles).

Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale 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.

Enfants 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.

Utilisation chez le sujet âgé

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

Posologie chez l'insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). La dose de 40 mg est également contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les dosages de Crestor sont contre-indiqués (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Chez les patients avec un score de Child-Pugh ≤ 7 , aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine n'a été observée.

Chez les patients avec un score de Child-Pugh de 8 ou 9, une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée (voir rubrique 5.2). Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée (voir rubrique 4.4).

Chez les patients avec un score de Child-Pugh > 9, aucune donnée n'est disponible.

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

Particularités ethniques

Une augmentation de l'exposition systémique a été observée chez des sujets asiatiques (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez des patients ayant des origines asiatiques. La dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients.

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.

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie

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

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

Traitements concomitants

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris 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).

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Non modifié

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

Non modifié

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Non modifié

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **Inhibiteur de L'HMG-CoA réductase** - Code ATC: **C10AA07**

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

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

Il réduit également les taux des ApoB, du non HDL-C, du VLDL-C, du VLDL-TG et augmente le taux d'ApoA-I (voir tableau 3).

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

Tableau 3 : Résultats sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose chez les patients avec hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale).

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

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

Efficacité clinique

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

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

Dans une grande étude, 435 sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu 20 mg à 80 mg de Crestor suivant un schéma de titration forcée. Toutes les doses testées ont montré un bénéfice sur les paramètres lipidiques et ont permis d'atteindre les objectifs thérapeutiques. Après une titration jusqu'à la dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C a été réduit de 53%. 33% des patients ont atteint la valeur cible des recommandations de l'EAS pour le LDL-C (< 3 mmol/L).

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

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

Dans une étude clinique multicentrique, en double-insu, contrôlée versus placebo (METEOR), 984 patients âgés de 45 à 70 ans présentant un faible risque coronaire (risque < 10 % à 10 ans selon le score de Framingham), avec des taux moyen de LDL-C de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), mais une athérosclérose infraclinique (déterminée par mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne), ont été randomisés pour recevoir soit 40 mg de rosuvastatine une fois par jour soit un placebo, sur une durée de 2 ans. La rosuvastatine a réduit significativement l'évolution de l'épaisseur maximale intima-media carotidienne de -0,0145 mm/an pour les 12 sites carotidiens en comparaison avec le placebo [intervalle de confiance : 95% -0,0196, -0,0093; p < 0,0001]. La diminution de l'épaisseur intima-media, par rapport à la valeur de base, a été de -0,0014 mm/an (- 12% par an (non significatif)) sous rosuvastatine contre une progression de +0,0131 mm/an (1,12% par an (p < 0,0001)) avec le placebo. Aucune corrélation directe entre la diminution de l'épaisseur intima-media carotidienne et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires n'a encore été démontrée. La population étudiée dans METEOR a un faible risque coronaire et ne représente pas la population cible de Crestor 40 mg. La dose de 40 mg ne doit être prescrite qu'aux patients avec une hypercholestérolémie très sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (voir rubrique 4.2).

Dans l'étude sur la « justification de l'utilisation d'une statine en prévention primaire : étude interventionnelle évaluant la rosuvastatine » (JUPITER), l'effet de la rosuvastatine sur la fréquence des événements majeurs de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique a été évaluée chez 17 802 patients hommes (≥ 50 ans) et femmes (≥ 60 ans).

Les sujets participant à cette étude étaient randomisés soit dans le groupe placebo (n= 8901) soit dans le groupe rosuvastatine 20 mg une fois par jour (n=8901) et ont été suivis pendant une durée moyenne de 2 ans.

Le taux de LDL-cholestérol a été réduit de 45% (p< 0,001) dans le groupe rosuvastatine comparé au groupe placebo.

Dans une analyse réalisée a posteriori dans un sous-groupe de patients à haut risque présentant à l'inclusion un risque > 20% selon l'échelle de Framingham (1558 patients), une réduction significative (p<0,03) du critère combiné : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde (p= 0,028) dans le groupe rosuvastatine versus placebo a été observée.

La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1000 patient-années a été de 8,8.

La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque (p= 0,193).

Dans une analyse réalisée a posteriori portant sur un sous-groupe de patients à haut risque (total de 9302 patients) présentant à l'inclusion un risque ≥ 5% selon l'échelle de SCORE (extrapolé pour inclure les patients de plus de 65 ans), une réduction significative (p=0,0003) du critère combiné : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde pour le bras rosuvastatine versus placebo a été observée. La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1000 patient-années était de 5,1. La mortalité totale était inchangée dans ce groupe de patients à haut risque (p= 0,076).

Dans l'étude JUPITER l'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables a été de 6,6% pour les sujets traités par rosuvastatine et de 6,2% pour ceux recevant le placebo. Les événements indésirables les plus fréquents entraînant le plus fréquemment l'arrêt de l'étude étaient : les myalgies (rosuvastatine 0,3%, placebo 0,2%), douleur abdominale (rosuvastatine 0,03%, placebo 0,02%), et éruption cutanée (rosuvastatine 0,02%, placebo 0,03%).

Les événements indésirables les plus fréquents, avec une fréquence supérieure ou égale au placebo étaient : les infections du tractus urinaires (rosuvastatine 8,7%, placebo 8,6%), rhinopharyngite (rosuvastatine 7,6%, placebo 7,2%), douleur lombaire (rosuvastatine 7,6%, placebo 6,9%), et myalgie (rosuvastatine 7,6%, placebo 6,6%).

Population pédiatrique

Dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo de 12 semaines (n= 176, 97 garçons et 79 filles), suivie d'une période de titration de la dose de rosuvastatine en ouvert pendant 40 semaines (n= 173, 96 garçons et 77 filles), les patients âgés de 10-17 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% 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.

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.

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.

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).

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 détection d'effets indésirables rares.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Non modifié

Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Non modifié

5. COMMENT CONSERVER CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié