

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION du MEDICAMENT

Rosuvastatine Comprimés 10 mg (FLIPTOR 10)

2. Composition:

Chaque comprimé pellicule contient :

Rosuvastatine calcium équivalent à Rosuvastatine 5mg

3. Forme et Présentation

Comprimés

3 x 10 Alu/emballage-coque d'Alu

4. DONNEES CLINIQUES

Classe thérapeutique :

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

4.1 Indications thérapeutiques

Dans le traitement de l'hypercholestérolémie

Chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans atteints d'hypercholestérolémies pures (type IIa y compris 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) se révèle insuffisante.

Dans le traitement de l'hypercholestérolémie de famille homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

Dans la prévention des événements cardiovasculaires

Dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients considérés comme largement exposés au risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de 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.

Rosuvastatine en comprimé peut être administré à toute heure de la journée, avec ou sans nourriture.

Dans le traitement de l'hypercholestérolémie

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie orale aussi bien chez les nouveaux patients 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 doit tenir compte du taux de cholestérol et des risques cardiovasculaire et de survenue d'effets indésirables potentiels (voir ci-dessous). La révision de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si le besoin se présente (Cf. rubrique 5.1). Compte tenu du nombre considérable d'effets indésirables observés en rapport avec la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles, un dernier titrage à la dose maximale de 40 mg ne sera envisagé que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier chez ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé avec une dose de 20 mg/jour, lesquels feront l'objet d'un suivi régulier. Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg.

Dans la prévention des événements cardiovasculaires

Dans l'étude de réduction de risques cardiovasculaires, la dose utilisée est de 20 mg par jour.

Chez les patients pédiatriques

Usage pédiatrique doit être exclusivement réservé aux spécialistes.

Chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans

Chez les enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie de famille homozygote, la dose initiale habituelle est de 5 mg par jour.

Chez les enfants de 6 à 9 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose habituelle se situe entre 5 et 10 mg par voie orale une fois par jour. L'innocuité et l'efficacité des doses supérieures à 10 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

Chez les enfants de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose habituelle est de 20 mg par voie orale une fois par jour. L'innocuité et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

Le titrage doit se faire selon la réponse individuelle et la tolérance des patients pédiatriques tel que recommandé par les directives du traitement pédiatrique. Les enfants et les adolescents doivent suivre le régime hypocholestérolémiant standard avant de débiter le traitement de la rosuvastatine ce régime doit se poursuivre pendant le traitement de la rosuvastatine.

Les données recueillies sur les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote se limitent à un petit nombre d'enfants âgés de 8 à 17 ans. Le comprimé de 40 mg n'est pas adapté à l'utilisation chez les patients pédiatriques. Chez les enfants de moins de 6 ans

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées. En conséquence, Rosuvastatine en comprimés n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Utilisation chez le sujet âgé

Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans. Aucun autre ajustement de la dose n'est nécessaire en ce qui concerne l'âge.

Posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de < 60 ml/min). Aucun autre ajustement thérapeutique relatif à l'âge n'est nécessaire.

L'utilisation de rosuvastatine en comprimés chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave est contre-indiquée pour toutes les doses.

Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Il n'y avait aucune augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine chez les sujets dont les scores de Child-Pugh étaient de 7 ou moins. Toutefois, une exposition systémique accrue a été observée chez les sujets ayant des scores de Child - Pugh de 8 et 9. Chez ces patients un examen de la fonction rénale doit être envisagé. Il n'existe pas de données chez les sujets ayant un score de Child-Pugh supérieur à 9. Rosuvastatine en comprimé est contraindiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique évolutive.

Race

Une exposition systémique accrue a été notée chez les sujets asiatiques. La dose initiale recommandée est de 5 mg pour les patients de descendance asiatique. La dose de 40 mg est contraindiquée chez ces patients.

Polymorphismes génétiques

Des polymorphismes génétiques particuliers sont connus pour l'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine qu'ils peuvent provoquer.

Chez les patients connus comme porteurs de ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne à faible dose de rosuvastatine en comprimé est recommandée. La posologie chez les patients avec l'élimination des facteurs de myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs de prédisposition à la myopathie

La dose de 40 mg est contre-indiquée chez certains de ces patients.

Traitements associés

La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (à l'instar d'OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (notamment la rhabdomyolyse) est accru lorsque rosuvastatine en comprimés est administré en concomitance avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison des interactions avec ces protéines de transport (ciclosporine et certains inhibiteurs de protéase, y compris les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir et/ou tipranavir. Dès que possible, d'autres traitements sont à envisager et, si nécessaire, envisager d'interrompre temporairement le traitement avec rosuvastatine comprimés. Lorsque l'administration concomitante de ces médicaments avec la rosuvastatine en comprimé est inévitable, les avantages et les risques d'un traitement simultané et l'ajustement du dosage des comprimés de rosuvastatine doivent être examinés avec soin.

4.3 Contre - indications

Rosuvastatine en comprimés est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un de ses excipients.
- chez les patients atteints d'hépatite évolutive, notamment les élévations inexpliquées et persistantes de transaminases sériques et toute élévation de transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- chez les patients atteints de myopathie.
- chez les patients recevant la ciclosporine concomitante.
- pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes capables de procréer n'utilisant pas des mesures contraceptives appropriées.

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

- l'insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine < 60 ml/min)
- l'hypothyroïdie
- les antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires

- antécédents personnels de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou le fibrate
- l'abus d'alcool
- lorsqu'une augmentation des concentrations plasmatiques peut survenir
- Patients Asiatiques
- association aux fibrates.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités avec de fortes doses de rosuvastatine en comprimés, en particulier la dose de 40 mg, où elle était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. La protéinurie n'a pas été signalée comme étant un facteur prédictif de l'insuffisance rénale aiguë ou progressive. Le taux de déclaration d'événements rénaux graves après la commercialisation du produit est plus élevé pour la dose de 40 mg.

Effets sur les muscles squelettiques :

Les effets sur les muscles squelettiques à l'instar de la myalgie, de la myopathie et, rarement, de la rhabdomyolyse ont été signalés chez les patients traités avec des comprimés de rosuvastatine de toutes doses et en particulier avec des doses > 20 mg. De très rares cas de rhabdomyolyse ont été déclarés suite à l'utilisation de l'ézétimibe en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut pas être exclue et il convient d'être prudent par rapport à leur association.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de déclaration de rhabdomyolyse liée aux comprimés de rosuvastatine depuis la commercialisation est plus élevé pour la dose de 40 mg.

Mesure de la créatine Kinase

La mesure de la Créatine Kinase (CK) ne doit pas être effectuée après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause possible d'élévation des CK qui pourrait fausser l'interprétation des résultats. Si le taux de CK initial est significativement élevé (>5x LSN), un test de confirmation

est effectué dans les 5 à 7 jours suivants. Si le taux initial de CK $> 5 \times$ LSN est confirmé, le traitement ne doit pas être débuté.

Avant le traitement

Les comprimés de rosuvastatine, tout comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent:

- l'insuffisance rénale
- l'hypothyroïdie
- des antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques,
- antécédents personnels de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

ou le fibraté

- l'alcoolisme
- âge supérieur à 70 ans
- lorsqu'une augmentation des concentrations plasmatiques peut survenir
- association aux fibrates.

Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer le risque du traitement par rapport au bénéfice potentiel et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CK est significativement élevé ($> 5 \times$ LSN), alors le traitement ne doit pas être débuté.

4. Pendant le traitement

Il convient de demander aux patients de signaler immédiatement toute douleur et fatigue musculaires ou crampe inexpliquée, particulièrement si elles sont associées à des malaises ou de la fièvre. Les niveaux de CK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être suspendu si les niveaux de CK connaissent une augmentation marquée ($> 5 \times$ LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent l'inconfort quotidien (même si les niveaux de CK sont $\leq 5 \times$ LSN). Lorsque les symptômes disparaissent et que les niveaux de CK reviennent à la normale, alors la réintroduction de rosuvastatine en comprimés ou celle d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase à la plus faible dose doit être envisagée sous une surveillance étroite. La surveillance systématique du taux de CK chez des patients asymptomatiques n'est pas justifiée. De très rares cas de Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (IMNM) ont été signalés pendant ou après un traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. L'IMNM se caractérise

cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et un niveau élevé de créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement avec les statines.

Durant les études cliniques, il n'y a eu aucune preuve d'augmentation des effets musculaires chez les quelques patients traités avec Rosuvastatine comprimé 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 avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec des dérivés de l'acide fibrique dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie quand il est associé à certains inhibiteurs de l'HMG- CoA réductase. Par conséquent, l'association des comprimés de rosuvastatine et du gemfibrozil n'est pas recommandée. Les bienfaits issus d'une variation plus marquée des paramètres lipidiques due à l'association des comprimés Rosuvastatine avec les fibrates ou la niacine seront évalués en fonction du risque potentiel associé à de telles associations. La dose de 40 mg est contraindiquée en cas d'association aux fibrates.

L'association de rosuvastatine et de l'acide fusidique n'est pas recommandée. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains décès) ont été signalés chez les patients recevant cette combinaison.

Rosuvastatine en comprimés ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des symptômes sévères, un état grave suggérant une myopathie ou prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale suite à une rhabdomyolyse (ex. le sepsis, l'hypotension, l'intervention chirurgicale majeure, le traumatisme, les troubles métaboliques, électrolytiques ou endocriniens sévères ou les crises comitiales non contrôlées).

5. Les effets hépatiques :

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

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement et 3 mois après. Une élévation supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale des transaminases sériques doit conduire à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose. Le taux de déclaration pour les effets hépatiques graves (consistant principalement en une augmentation de transaminases hépatiques) après la commercialisation du produit est plus élevé pour la dose de 40 mg.

Chez les patients ayant une hypercholestérolémie suite à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la pathologie sous-jacente devra être traitée avant tout démarrage d'un traitement avec Rosuvastatine en comprimés.

6. Race

Les études de pharmacocinétique montrent une exposition accrue des sujets asiatiques par rapport aux Caucasiens

7. Inhibiteurs de protéases

Une plus grande exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de la rosuvastatine de façon concomitante avec des inhibiteurs de la protéase en association avec le ritonavir. Il faudra prendre en compte les avantages des hypolipidémiants par l'utilisation de comprimés de rosuvastatine chez des patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de la protéase et la possibilité de concentrations plasmatiques accrues de rosuvastatine lors du commencement et de l'augmentation de la dose de rosuvastatine comprimés chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéase. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée à moins que la dose de rosuvastatine comprimés ne soit ajustée.

8. Intolérance au lactose

Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

9. Maladie interstitielle du poumon

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés en rapport avec certaines statines, surtout dans le traitement de longue durée ; les signes de manifestation peuvent inclure une dyspnée, une toux sèche et la dégradation de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de soupçon de développement d'une maladie pulmonaire interstitielle chez le patient, le traitement de statine doit être interrompu.

10. Diabète sucré

Certaines preuves suggèrent que les statines, en tant que classe, augmentent la glycémie et peuvent, chez certains patients présentant un risque potentiel de diabète élevé, produire un niveau d'hyperglycémie lorsque les soins formels du diabète sont appropriés. Toutefois, ce risque est

compensé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne devrait donc pas constituer une raison pour arrêter le traitement avec les statines. Les patients à risque (avec un taux de glycémie à jeun situé entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², taux de triglycérides élevés, l'hypertension) doivent être surveillés sur le plan clinique et biochimique selon les lignes directrices nationales.

Dans l'étude de JUPITER, la fréquence globale déclarée du diabète sucré a été de 2,8 % pour la rosuvastatine et de 2,3 % pour le placebo, principalement chez des patients dont la glycémie à jeun est de 5,6 à 6,9 mmol/l.

Population pédiatrique

L'évaluation de la croissance linéaire (la taille), le poids, l'IMC (l'indice de masse corporelle) et les caractères secondaires de la maturation sexuelle de Tanner déterminés chez les enfants de 6 à 17 ans prenant la rosuvastatine est limitée à une période de deux ans. Après deux ans de traitement à l'étude, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté.

Dans un essai clinique portant sur des enfants et des adolescents sous traitement de rosuvastatine pendant 52 semaines, l'augmentation de la CK > 10x SLN et les symptômes musculaires après exercice ou une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment par rapport aux observations dans les essais cliniques chez les adultes

4.5 Interactions avec d'autres médicaments

L'effet des médicaments administrés en concomitance sur rosuvastatine

Inhibiteurs des protéines de transport : La rosuvastatine est un substrat pour certaines protéines de transport dont le transporteur d'influx hépatique OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de rosuvastatine comprimé avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de ces protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie.

La ciclosporine : Lors d'un traitement associé avec la rosuvastatine comprimé et la ciclosporine, les valeurs de la rosuvastatine AUC étaient en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez des volontaires sains (voir tableau 1). Rosuvastatine comprimé est contreindiquée chez les patients recevant le traitement associé de ciclosporine. Le traitement associé n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de ciclosporine.

4.6 Utilisation pendant la grossesse

-

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

-

4.8 Effets indésirables:

Les effets indésirables observés pour la rosuvastatine en comprimés sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par comprimés de rosuvastatine ont été retirés en raison d'effets indésirables.

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

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

Rares ($> 1/10000, < 1/1000$) Très rares ($< 1/10000$)

Inconnue (ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles).

Troubles du système immunitaire:

Rares: réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème.

Troubles endocriniens:

Fréquent: diabète de type II¹.

Troubles du système nerveux central:

Fréquents: céphalées, vertiges.

Troubles gastro-intestinaux:

Fréquents: constipation, nausées, douleurs abdominales.

Rare: pancréatite.

Affections cutanées et des annexes:

Peu fréquents: prurit, rash et urticaire.

Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux:

Fréquent: myalgie.

Rare: myopathie (y compris myosites) et rhabdomyolyse.

Troubles généraux:

Fréquent: asthénie.

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

Effets rénaux:

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

Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. La revue des données issues des essais cliniques ou de l'expérience depuis la mise sur le marché n'a pas identifié de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités et les données des essais cliniques montrent que le taux de survenue est faible.

Effets musculaires:

Des effets musculaires tels des myalgies, des myopathies (y compris myosites) et rarement des rhabdomyolyses avec ou sans insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients traités par Rosuvastatine, à toutes les doses et en particulier aux doses > 20 mg.

Une augmentation dose-dépendante des CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.

Si les taux de CPK sont élevés (supérieurs à 5 fois la normale), le traitement doit être interrompu.

Effets hépatiques:

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

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 Rosuvastatine.:

Troubles du système nerveux:

Très rares: polyneuropathie, perte de mémoire.

Troubles respiratoires, thoraciques et troubles médiastinaux:

Inconnue: toux, dyspnée.

Troubles gastro-intestinaux:

Inconnue: diarrhée.

Affections cutanées et des annexes:

Inconnue: syndrome de Stevens-Johnson.

Troubles hépatobiliaires:

Très rares: ictère, hépatites.

Rare: augmentation des transaminases.

Troubles musculaires:

Très rare: arthralgie.

Troubles rénaux:

Très rare: hématurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Inconnue: œdème.

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 de traitement à long terme.

Le taux de notification de rhabdomyolyses, d'événements rénaux sérieux et d'événements 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.

Population pédiatrique:

Des élévations de la créatine kinase > 10 fois la LSN (limite supérieure de la normale) ainsi que des symptômes musculaires après une activité physique augmentée ont été observés plus fréquemment dans une étude clinique de 52 semaines réalisée chez des enfants, des adolescents, comparativement à des adultes.

Pour les autres aspects, le profil de tolérance de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et adolescents en comparaison à celui des adultes.

4.9. Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

Code ATC: **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

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

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

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

Tableau 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 et sécurité clinique

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

Dans les études poolées de phase III, il a été démontré que l'efficacité de Rosuvastatine 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 Rosuvastatine 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 Rosuvastatine. 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 Rosuvastatine 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 $\geq 5\%$ 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 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% des patients étaient âgés de 10 à 13 ans et approximativement 17%, 18%, 40% et 25% étaient respectivement au stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.

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

Après 52 semaines de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids, l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 4.4).

Cette étude (n= 176) n'était pas conçue pour la comparaison d'effets indésirables rares.

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

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

La rosuvastatine aux doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg a également entraîné des variations statistiquement significatives des valeurs de référence pour les variables lipidiques et lipoprotéiniques secondaires suivantes : HDL-C, CT (Cholestérol Total), non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/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.

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).

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).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

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.

Élimination

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les selles (fraction absorbée et non absorbée de la substance active), le reste étant excrété dans les urines. Approximativement 5% sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

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

Linéarité

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

Populations particulières

Age 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 semble être similaire ou inférieure à celle des adultes ayant une dyslipidémie (voir population pédiatrique ci-dessous).

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

Une augmentation de 1,3 de l'ASC 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 < 30 ml/min) a entraîné une multiplication par 3 des concentrations plasmatiques et une multiplication par 9 de la concentration du métabolite N-desméthyl comparées à celles des volontaires sains.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez les sujets hémodialysés étaient approximativement 50% plus élevées que chez les volontaires sains.

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

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.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas mis en évidence de risques particuliers chez l'homme. Les tests spécifiques pour les effets hERG n'ont pas été évalués.

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais vus chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux expositions cliniques sont les suivants: dans les études de toxicité à doses répétées, des changements histopathologiques au niveau hépatique probablement dus à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observés chez la souris, le rat et dans une moindre mesure avec des effets sur la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. En outre, une toxicité testiculaire a été observée chez le singe, chez le chien à des doses plus élevées. Une toxicité de la reproduction a été évidente chez le rat, avec une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses materno-toxiques lorsque l'exposition systémique était plusieurs fois supérieurs aux doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Intoxication et traitement

-

Incompatibilités :

-

Durée de vie ; stabilité des formes reconstituées avant et après la reconstitution

Durée de conservation : 24 mois

Conservation

Conserver en dessous de 30 °C. A l'abri de la lumière et de l'humidité.Tenir hors portee des enfants.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Alu/emballage-coque d'Alu

Liste d'excipients :

- Lactose Monohydraté
- Phosphate dicalcique anhydre
- Cellulose microcristalline
- Croscarmellose sodique
- Crospovidone
- Talc purifié
- Acide stéarique
- Instacoat sol blanc (IC-S-010)
- Laque jaune de Quinoléine
- Alcool isopropylique
- Dichlorométhane

Liste de substances toxiques:

- Liste-I.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Name of the Fabricant:

The Madras Pharmaceuticals
Limited No. 137 B, Old
Mahabalipuram road, Karapakkam,
Chennai-600096 Tamil Nadu–
600096, INDIA

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE:

Strides House, Opp IIMB,
Bilekahalli, Bannerghatta
Road, Bangalore-560 076,
INDIA.
Tel: 91-80- 67840225/0290