

# MONOGRAPHIE

 **CRESTOR®**

**rosuvastatine calcique**

**Comprimés à 5 mg, à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg**

**RÉGULATEUR DU MÉTABOLISME DES LIPIDES**

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga, Ontario  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date de révision :  
15 octobre 2010

Numéro de contrôle : 140400

CRESTOR® est une marque de commerce du groupe AstraZeneca,  
sous licence de Shionogi & Co. Ltd, Osaka, Japon.  
COPYRIGHT 2003, 2008, 2010 ASTRAZENECA CANADA INC.

## TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	21
SURDOSAGE .....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	25
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	26
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	27
ESSAIS CLINIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
TOXICOLOGIE .....	34
BIBLIOGRAPHIE .....	40
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....	42

# CRESTOR®

rosuvastatine calcique

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 5 mg, à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg	Phosphate de calcium, crospovidone, triacétate de glycérol, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### Hypercholestérolémie

##### Adultes

CRESTOR (rosuvastatine calcique) est indiqué comme traitement adjuvant à un régime alimentaire équivalant au moins à la diète ATP III (recommandations du National Cholesterol Education Program [NCEP] des États-Unis : Adult Treatment Panel III), pour la réduction d'une valeur élevée du cholestérol total (CT), du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), de l'apolipoprotéine B (apo B), du ratio CT/C-HDL et des triglycérides (TG), de même que pour l'augmentation du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL), lorsque la réponse à un régime alimentaire et à l'exercice seuls a été insuffisante dans des cas d'hyperlipidémie et de dyslipidémie, notamment :

- Hypercholestérolémie primaire (type IIa, y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et l'hypercholestérolémie non familiale grave);
- Dyslipidémie combinée (mixte; type IIb);
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, pour laquelle CRESTOR est administré soit en monothérapie, soit comme adjuvant à un régime alimentaire et à d'autres traitements hypolipémiants comme l'aphérese.

## **Enfants (10-17 ans)**

CRESTOR est indiqué comme traitement adjuvant à un régime alimentaire pour la réduction d'une valeur élevée du cholestérol total (CT), du C-LDL et de l'apo B chez les garçons et les filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir ESSAIS CLINIQUES), lorsque la réponse à un régime alimentaire seul a été insuffisante.

## **Prévention des événements cardiovasculaires majeurs**

Chez les patients adultes n'ayant aucun antécédent connu d'événement cardiovasculaire ou vasculaire cérébral, mais présentant au moins deux facteurs de risque classiques de maladie cardiovasculaire (voir ESSAIS CLINIQUES), CRESTOR est indiqué pour réduire le risque :

- d'infarctus du myocarde non mortel;
- d'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel;
- de revascularisation des artères coronaires.

## **CONTRE-INDICATIONS**

CRESTOR (rosuvastatine calcique) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce produit (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- Maladie hépatique évolutive ou élévation persistante inexplicée des transaminases sériques (taux dépassant le triple de la limite supérieure de la normale) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- Grossesse ou allaitement;

Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des composantes essentielles au développement fœtal (incluant la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). CRESTOR ne doit être administré à des femmes en âge de procréer que si la conception est très improbable et si elles ont été mises au courant des risques pour le fœtus. Si une patiente qui prend CRESTOR devient enceinte, arrêter immédiatement la prise du médicament et aviser la patiente des risques pour le fœtus. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par les hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir un effet minime sur les résultats cliniques du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse, Allaitement).

- Usage concomitant de cyclosporine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'administration de CRESTOR à **40 mg** est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Patients asiatiques;
- Patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :
  - Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
  - Antécédents de toxicité musculaire associée à la prise d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase;
  - Prise concomitante d'un fibrate ou de niacine;
  - Insuffisance hépatique grave;
  - Insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale);
  - Hypothyroïdie;
  - Abus d'alcool;
  - Situations pouvant provoquer une augmentation du taux plasmatique de rosuvastatine.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Avant d'instaurer le traitement par CRESTOR (rosuvastatine calcique), tenter de maîtriser l'hypercholestérolémie par un régime alimentaire approprié, de l'exercice et une perte pondérale dans les cas d'excès de poids. Aussi, traiter les problèmes médicaux sous-jacents et les facteurs de risque cardiovasculaire associés. Conseiller au patient d'aviser ses médecins traitants subséquents de son usage antérieur de CRESTOR ou de tout autre hypolipidémiant.

### **Troubles cardiovasculaires**

#### **Coenzyme Q<sub>10</sub> (ubiquinone)**

Les taux d'ubiquinone n'ont pas été mesurés lors des essais cliniques sur CRESTOR. Une baisse significative du taux d'ubiquinone circulante a été observée chez des patients prenant d'autres statines. La signification clinique d'une déficience d'ubiquinone prolongée, potentiellement induite par la prise de statine, n'a pas été établie. On a signalé qu'une baisse du taux d'ubiquinone myocardique pourrait conduire à une détérioration de la fonction cardiaque dans les cas limites d'insuffisance cardiaque congestive (voir BIBLIOGRAPHIE).

## **Troubles endocriniens et métaboliques**

### **Fonction endocrinienne**

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase interfèrent dans la synthèse du cholestérol et abaissent le taux de cholestérol. De ce fait, ils pourraient théoriquement atténuer la production surrénalienne ou gonadique d'hormones stéroïdes. La rosuvastatine n'a présenté aucun effet sur le taux de cortisol mesuré sans stimulation ni sur le métabolisme thyroïdien évalué par les concentrations plasmatiques de thyrostimuline (TSH). Les réserves de corticostéroïdes et la cortisolémie n'ont pas été réduites chez les patients sous CRESTOR. Des études cliniques sur d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase semblent indiquer que ces agents ne réduisent pas les taux plasmatiques de testostérone. Les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés. On ignore leurs effets sur l'axe hypophysogonadique chez les femmes non ménopausées.

Les patients traités par la rosuvastatine qui présentent des signes cliniques de déséquilibre endocrinien doivent être examinés en conséquence. La prudence s'impose quand un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre hypocholestérolémiant est administré en même temps que d'autres médicaments (p. ex. le kétoconazole, la spironolactone ou la cimétidine) pouvant réduire les taux d'hormones stéroïdes endogènes.

### **Glycémie**

Dans le cadre de l'étude JUPITER, on a observé que la rosuvastatine à 20 mg élève la glycémie dans une mesure suffisante pour déclencher le diabète chez certains sujets auparavant prédiabétiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Lipoprotéine (a)**

Chez certains patients, l'effet bénéfique d'une baisse du taux de cholestérol total et de C-LDL peut être amoindri par une augmentation concomitante des taux de lipoprotéine (a), ou Lp(a). La tendance actuelle est de considérer un taux élevé de Lp(a) comme un facteur de risque de coronaropathie. Il est donc conseillé de favoriser et de maintenir les changements du mode de vie chez les patients à risque élevé traités par la rosuvastatine.

## **Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques**

### **Effets hépatiques**

**CRESTOR est contre-indiqué dans les cas de maladie hépatique évolutive ou d'élévation persistante inexplicquée des transaminases sériques (taux dépassant le triple de la limite supérieure de la normale).**

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, on recommande d'évaluer la fonction hépatique avant, puis 3 mois après l'instauration de la prise de CRESTOR, ou encore si la dose est augmentée à 40 mg. L'administration de CRESTOR doit être arrêtée ou la dose doit être réduite si le taux de transaminases dépasse le triple de la limite supérieure de la normale.

**La prudence s'impose lorsque CRESTOR, ou tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, est administré à des patients qui consomment de l'alcool en quantités substantielles ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.**

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une hausse des transaminases liée à la dose a été observée chez un petit nombre de patients prenant la rosuvastatine (moins de 0,5 %). La plupart des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.

### **Insuffisance hépatique**

Chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, aucun signe d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine n'a été noté, mis à part 2 sujets ayant l'hépatopathie la plus grave (scores de Child-Pugh de 8 et 9). Leur exposition générale a au moins doublé par rapport à celle des sujets dont les scores de Child-Pugh étaient inférieurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

### **Effets musculaires**

**De rares cas de rhabdomyolyse accompagnée d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobulinurie ont été signalés à l'emploi de CRESTOR et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.**

Des effets sur les muscles squelettiques, tels que la myalgie, la myopathie et, rarement, la rhabdomyolyse, ont été signalés chez des patients prenant CRESTOR à toutes les doses et particulièrement à la dose de 40 mg.

La myopathie est définie comme une faiblesse musculaire ou des douleurs musculaires associées à une hausse de la créatine kinase (CK) s'élevant à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale. Cette affection doit être envisagée si un patient présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaires et/ou une élévation marquée de la CK. Aviser les patients de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables, surtout associées à un malaise ou à de la fièvre. Lorsque surviennent des signes ou des symptômes évoquant la myopathie, le taux de CK doit être mesuré. Arrêter l'administration de CRESTOR si la CK augmente de façon marquée (taux plus de 10 fois la limite supérieure de la normale) ou si une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée.

### Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse

Il faut user de prudence quand on prescrit CRESTOR, ou tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à un patient qui présente des facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- Antécédents de myotoxicité associée à la prise d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase;

- Prise concomitante d'un fibrate ou de niacine;
- Hypothyroïdie;
- Abus d'alcool;
- Exercice physique excessif;
- Âge > 70 ans;
- Insuffisance rénale;
- Insuffisance hépatique;
- Diabète avec modification des lipides hépatiques;
- Chirurgie et traumatisme;
- Affaiblissement;
- Situations pouvant provoquer une augmentation du taux plasmatique de rosuvastatine.

Dans les études sur CRESTOR, aucune intensification de l'effet sur les muscles squelettiques n'a été mise en évidence lorsque CRESTOR était administré avec un autre médicament, comme les dérivés de l'acide fibrique (y compris le fénofibrate et le gemfibrozil), l'acide nicotinique, les antifongiques de type azole et les antibiotiques macrolides. Cependant, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez des patients prenant en concomitance ces agents et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

L'administration de CRESTOR doit être interrompue temporairement ou définitivement s'il survient un état aigu grave évoquant une myopathie ou prédisposant à la rhabdomyolyse (p. ex. sepsis, hypotension, chirurgie lourde, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques majeurs ou convulsions non maîtrisées).

### **Troubles rénaux**

#### **Insuffisance rénale**

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ont triplé par rapport à celles des sujets sains et, par conséquent, l'administration de 40 mg de CRESTOR est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, une néphropathie légère à modérée a eu peu d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

Lors du programme clinique de mise au point de CRESTOR, des patients recevant de la rosuvastatine ont présenté une protéinurie détectée à la bandelette réactive et une hématurie microscopique, particulièrement des patients ayant reçu des doses supérieures au schéma posologique recommandé (c.-à-d. 80 mg). L'analyse d'urine a révélé des anomalies (protéinurie détectée à la bandelette réactive) chez des patients prenant CRESTOR et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ces anomalies étaient plus fréquentes chez les patients ayant reçu 40 mg de rosuvastatine comparativement à ceux ayant reçu des doses plus faibles ou les statines utilisées comme comparateurs. Chez moins de 1 % des patients ayant reçu 10 mg ou 20 mg de rosuvastatine et chez environ 3 % des patients ayant reçu 40 mg de rosuvastatine, on a noté l'apparition d'une protéinurie décelée à la bandelette réactive (2+ ou plus) à un moment donné au cours de l'administration de rosuvastatine. Au début du traitement, ces patients ne présentaient pas de protéinurie, sinon des traces. Les protéines détectées provenaient surtout des tubules. Dans la plupart des cas, la protéinurie était transitoire et a diminué ou disparu spontanément pendant la poursuite du traitement. Elle ne s'est pas révélée un facteur prédictif de néphropathie aiguë ou progressive.

Néanmoins, une réduction de la dose peut être envisagée dans les cas d'une protéinurie persistante inexplicée mise en évidence par les analyses de routine.

### **Sensibilité et résistance**

#### **Hypersensibilité**

On a signalé de rares cas de syndrome d'hypersensibilité apparente à la suite de l'emploi d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ce syndrome compte au moins une des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome de type lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélisque, vascularite, purpura, thrombocytopenie, leucopénie, anémie hémolytique, positivité des anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, malaise, dyspnée, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe incluant le syndrome de Stevens-Johnson. Mettre fin au traitement si on soupçonne une hypersensibilité (voir CONTRE-INDICATIONS).

#### **Cas particuliers**

##### **Grossesse :**

**CRESTOR est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).**

##### **Allaitement :**

On ignore si la rosuvastatine passe dans le lait humain. Étant donné le risque de réactions indésirables chez les nourrissons, les femmes prenant CRESTOR ne doivent pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Enfants (10-17 ans) :**

Comparativement au placebo, des hausses du taux sérique de créatinine kinase (CK) de plus de 10 x LSN ont été observées plus souvent chez les enfants traités par CRESTOR, et cette hausse (accompagnée ou non de symptômes musculaires) était plus fréquente à mesure que la dose de CRESTOR augmentait (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants).

L'évaluation de la croissance linéaire (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) et des caractéristiques secondaires de maturation sexuelle selon les stades de Tanner chez les garçons et les filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par CRESTOR était limitée à une période de un an. Bien que la fonction d'endocrinologie, telles les perturbations hormonales, n'ait pas été évaluée, CRESTOR n'a pas eu d'effet perceptible sur la croissance ni sur la maturation sexuelle. Les effets sur le cycle menstruel n'ont pas été évalués. Les doses de CRESTOR supérieures à 20 mg n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants, ÉTUDES CLINIQUES, Enfants et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants).

On doit conseiller aux adolescentes d'utiliser des méthodes contraceptives appropriées durant un traitement par CRESTOR (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse).

L'expérience thérapeutique avec CRESTOR chez les enfants (âgés de 8 ans et plus) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote se limite à 8 patients.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les personnes jeunes et les personnes âgées (65 ans et plus) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées). Les personnes âgées seraient toutefois plus prédisposées à la myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse).

### **Race :**

Les résultats d'études pharmacocinétiques, y compris une vaste étude menée en Amérique du Nord, ont révélé une augmentation d'environ du double de l'exposition médiane à la rosuvastatine chez les sujets asiatiques (sujets d'origine philippine, chinoise, japonaise, coréenne, vietnamienne ou indo-asiatique) comparativement au groupe témoin composé de sujets de race blanche. Tenir compte de cette augmentation au moment de décider de la posologie chez les sujets asiatiques; la dose de 40 mg est contre-indiquée chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers, CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Race).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

CRESTOR (rosuvastatine calcique) est généralement bien toléré. Les effets indésirables observés à l'emploi de CRESTOR sont généralement légers et transitoires.

L'expérience avec CRESTOR dans les essais cliniques est vaste : 9800 patients traités par CRESTOR dans des études contrôlées par placebo, et 9855 patients traités par CRESTOR dans des études contrôlées par traitement actif. Dans l'ensemble, 2,6 % des patients traités par CRESTOR et 1,8 % de ceux ayant pris le placebo ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent signalés, à une fréquence de  $\geq 1$  % et à un taux supérieur à celui attribué au placebo, étaient l'arthralgie, la douleur dans le haut de l'abdomen et l'élévation de la concentration d'alanine aminotransférase (ALT). Les effets indésirables observés ou signalés dans le cadre des essais à court et à long terme apparaissent ci-dessous.

### **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **Adultes**

#### **Essais contrôlés à court terme**

Les essais contrôlés à court terme ont été menés auprès de 1290 patients ayant participé à des études contrôlées par placebo d'une durée de 6 à 16 semaines (dont 768 ont pris la rosuvastatine) et 11 641 patients ayant participé à des études cliniques contrôlées par placebo et par comparateur actif d'une durée de 6 à 52 semaines (dont 5319 ont pris la rosuvastatine). Dans tous les essais cliniques contrôlés, 3,2 % des patients ont abandonné le traitement par CRESTOR en raison des effets indésirables. Ce taux est comparable à celui qui a été signalé dans les études contrôlées par placebo.

Les manifestations indésirables associées au traitement survenant à une fréquence de 1 % et plus chez les sujets d'études cliniques sur la rosuvastatine, contrôlées par placebo, figurent au Tableau 1.

**Tableau 1 Pourcentage de sujets ayant présenté des manifestations indésirables associées à une fréquence  $\geq 1$  %, quel que soit le traitement : groupement des études contrôlées par placebo**

<b>Système ou appareil/ Manifestation indésirable</b>	<b>Placebo (%) (n = 367)</b>	<b>Total sous rosuvastatine (%) (n = 768)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Douleur abdominale	2,2	1,7
Asthénie	0,5	1,3
Céphalées	2,2	1,4
<b>Appareil digestif</b>		
Constipation	1,4	1,0
Diarrhée	1,6	1,3
Dyspepsie	1,9	0,7
Flatulence	2,7	1,8
Nausées	1,6	2,2
<b>Appareil musculosquelettique</b>		
Myalgie	0,5	1,6
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	1,6	0,5
Insomnie	1,9	0,4

#### Essais contrôlés à long terme sur la morbidité et la mortalité

Dans l'étude JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES), menée auprès de 17 802 participants traités par CRESTOR à 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou ayant pris un placebo (n = 8901), CRESTOR à 20 mg a été généralement bien toléré. Les sujets ont été suivis en moyenne pendant deux ans.

Dans cette étude, 5,6 % des sujets traités par CRESTOR et 5,5 % de ceux ayant pris un placebo ont abandonné le traitement en raison d'une manifestation indésirable. Les manifestations indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon de l'étude étaient : la myalgie, l'arthralgie, la douleur abdominale et la constipation. L'effet indésirable associé au médicament qui a été signalé chez 1 % et plus des patients, à un taux supérieur ou égal à celui observé sous placebo, était la myalgie (2,4 % chez les patients traités par CRESTOR, 2,0 % chez ceux ayant pris un placebo).

Les manifestations indésirables se manifestant en cours de traitement, peu importe leur causalité, à une fréquence de 1 % et plus et à un taux supérieur à celui attribué au placebo chez les participants de l'étude JUPITER sont présentés au Tableau 2.

**Tableau 2 Pourcentage de sujets ayant présenté des manifestations indésirables en cours de traitement, peu importe la causalité, à une fréquence  $\geq 1$  % et supérieure à celle observée sous placebo : étude JUPITER**

<b>Système ou appareil/ Manifestation indésirable</b>	<b>Placebo (%) (n = 8901)</b>	<b>Total sous rosuvastatine à 20 mg (%) (n = 8901)</b>
<b>Sang</b>		
Anémie	2,1	2,2
<b>Système cardiaque</b>		
Palpitations	0,9	1,0
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	4,6	4,7
Constipation	3,0	3,3
Nausées	2,3	2,4
<b>Troubles généraux</b>		
Œdème périphérique	3,0	3,7
Fatigue	3,5	3,7
<b>Système hépatobiliaire</b>		
Lithiase biliaire	0,9	1,0
<b>Infections</b>		
Voies urinaires	8,6	8,7
Rhinopharyngite	7,2	7,6
Bronchite	7,1	7,2
Sinusite	3,7	4,0
Grippe	3,6	4,0
Voies respiratoires inférieures	2,7	2,9
Gastro-entérite	1,7	1,9
Zona	1,4	1,6
<b>Blessures</b>		
Contusion	1,4	1,7
<b>Épreuves de laboratoire</b>		
Élévation du taux d'ALT	1,0	1,4
Élévation de la glycémie	0,7	1,0
<b>Métabolisme</b>		
Diabète	2,5	3,0
<b>Appareil musculosquelettique</b>		
Douleur dorsale	6,9	7,6
Myalgie	6,6	7,6
Arthrite	5,6	5,8
Arthralgie	3,2	3,8
Spasmes musculaires	3,2	3,6
Arthrose	1,4	1,8
Bursite	1,3	1,5
Douleur au cou	1,0	1,1
Ostéoporose	0,8	1,0
<b>Néoplasmes</b>		
Carcinome basocellulaire	0,9	1,0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	2,3	2,5
<b>Système rénal</b>		
Hématurie	2,0	2,4
Protéinurie	1,3	1,4
<b>Appareil respiratoire</b>		
Épistaxis	0,8	1,0

## **Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques (< 1 %)**

Dans tous les essais cliniques, la fréquence des manifestations indésirables dont la relation avec le médicament est considérée comme possible, probable ou certaine est la suivante :

Peu courantes ( $\geq 0,1$ % et $< 1$ %)	Prurit, éruptions cutanées, urticaire, arthralgie, faiblesse musculaire, arthrite, constipation, nausées, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique, élévation de la concentration d'ALT, élévation de la concentration de créatine phosphokinase, élévation du taux d'enzymes hépatiques, élévation de la créatinine, paresthésie, tremblements, douleur généralisée, protéinurie, sinusite, insomnie, fonction hépatique anormale, vertige, diabète
Rares ( $\geq 0,01$ % et $< 0,1\%$ )	Myopathie (y compris myosite), rhabdomyolyse et réactions d'hypersensibilité y compris l'œdème de Quincke

Les manifestations indésirables additionnelles ci-dessous ont été signalées dans des essais cliniques contrôlés, quelle qu'en soit la causalité :

Lésion accidentelle, douleur dorsale et thoracique, syndrome grippal, infection, infection urinaire, diarrhée, flatulence, gastro-entérite, hypertonie, bronchite, intensification de la toux, rhinite et pharyngite.

Dans des études cliniques contrôlées à long terme, aucun effet néfaste de CRESTOR sur le cristallin n'a été observé.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation liée à la dose des transaminases hépatiques et de la créatine kinase (CK) a été observée chez un petit nombre de patients prenant la rosuvastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques).

L'analyse d'urine a révélé des anomalies (protéinurie détectée à la bandelette réactive) chez un petit nombre de patients prenant CRESTOR et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les protéines détectées étaient surtout d'origine tubulaire. Dans la plupart des cas, la protéinurie a diminué ou a disparu spontanément avec la poursuite du traitement et ne s'est pas révélée un facteur prédictif de néphropathie aiguë ou évolutive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux).

Dans l'étude JUPITER, l'apparition de cas de diabète, un paramètre d'évaluation secondaire précisé dans le protocole de l'étude, a été signalée plus fréquemment chez les patients traités par CRESTOR (2,8 %) que chez ceux ayant pris un placebo (2,3 %). En outre, une légère augmentation du nombre de sujets dont la glycémie à jeun s'est élevée à un taux  $\geq 5,6$  mmol/L

(126 mg/dL) a été notée dans le groupe traité par CRESTOR. Une élévation de 0,1 % du taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> a été attribuée à CRESTOR, par comparaison au placebo. La relation de cause à effet entre les statines et le diabète n'a pas été établie de façon définitive.

### **Enfants (10-17 ans)**

Le profil d'innocuité de CRESTOR chez les enfants (garçons et filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) est comparable à celui observé chez les adultes, quoique des hausses de la CK > 10 x LSN (accompagnées ou non de symptômes musculaires) aient été observées plus souvent chez les enfants dans le cadre d'une étude clinique.

CRESTOR a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo portant sur des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Durant la phase à double insu de 12 semaines (n = 176), les patients ont été randomisés pour prendre CRESTOR à 5 mg, 10 mg ou 20 mg, ou un placebo. Une hausse de la CK de plus de 10 x LSN a été observée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par CRESTOR (2 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 des 46 patients sous placebo. Une myopathie a été rapportée chez 2 patients du groupe CRESTOR, un sous 10 mg et un sous 20 mg. Durant la phase ouverte de l'étude à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif (n = 173), on a augmenté à 20 mg la dose de CRESTOR de 122 des 173 patients; après quoi, la CK de 4 d'entre eux (2,3 %) a augmenté pour atteindre un taux > 10 x LSN (accompagnée ou non de symptômes musculaires). Tous les patients chez qui la CK avait augmenté ont soit poursuivi le traitement, soit l'ont repris après une interruption.

Une myalgie a été signalée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par CRESTOR (1 sous 5 mg, 1 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 enfant sur 46 qui prenaient le placebo durant la phase à double insu de 12 semaines. Durant la phase ouverte de l'étude de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, 5 enfants traités par CRESTOR sur 173 (2,9 %) ont eu une myalgie.

Le changement moyen du taux d'ALT et d'AST par rapport au départ était légèrement plus important dans le groupe CRESTOR que dans le groupe placebo; ce changement n'était cependant pas considéré significatif sur le plan clinique. Le taux d'ALT d'un patient a augmenté pour atteindre plus de 3 x LSN, mais est retourné aux valeurs normales après l'interruption du traitement.

Deux cas de dépression ont été signalés chez des enfants traités par CRESTOR à 20 mg. Dans l'un de ces cas, l'investigateur a établi une relation de cause à effet avec le traitement.

Les manifestations indésirables signalées dans la population adulte n'ont pas toutes été observées dans les essais cliniques menés chez les enfants. Cependant, les mêmes mises en garde et précautions en matière d'emploi du médicament et de manifestations indésirables en vigueur chez les adultes s'appliquent chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Outre les manifestations indésirables susmentionnées, les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées pendant la phase de postcommercialisation de CRESTOR, peu importe l'évaluation de la causalité.

Effets sur les muscles squelettiques : Très rares : arthralgie

Comme pour d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de cas rapportés de rhabdomyolyse au cours de la phase de postcommercialisation est plus élevé à la dose approuvée la plus forte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).

Troubles hépatobiliaires : Très rares : ictère, hépatite

Troubles du système nerveux : Très rares : perte de mémoire

Autres : Rares : pancréatite; Très rares : gynécomastie

Les effets indésirables suivants ont été signalés à l'emploi de certaines statines :

Troubles du sommeil, incluant insomnie et cauchemars.

Troubles de l'humeur, incluant dépression.

Des cas de dysfonction érectile ont été signalés à l'emploi de statines.

Pneumopathie interstitielle : De très rares cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés, en particulier pendant un traitement au long cours. Si on soupçonne l'apparition d'une pneumopathie interstitielle, on doit mettre fin au traitement par statine.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Dans les essais cliniques sur CRESTOR (rosuvastatine calcique), il n'y a eu aucun signe d'effets accrus sur les muscles squelettiques lors de l'administration concomitante de rosuvastatine et d'un autre médicament. Cependant, tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris CRESTOR, risquent d'entraîner une augmentation liée à la dose des taux sériques de transaminases et de CK. Une hausse de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez des patients prenant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec de la cyclosporine, des dérivés de l'acide fibrique (notamment le gemfibrozil), de l'acide nicotinique, des antifongiques de type azole et des antibiotiques macrolides.

### **Inhibiteurs du cytochrome P450**

Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement importante entre la rosuvastatine (en tant que substrat, inhibiteur ou inducteur) et les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, le risque d'interactions est faible quand la rosuvastatine et des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 sont administrés conjointement.

CRESTOR® est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co. Ltd, Osaka, Japon.  
COPYRIGHT 2003, 2008, 2010 ASTRAZENECA CANADA INC.

L'élimination de la rosuvastatine ne dépend pas du métabolisme faisant intervenir le CYP 3A4 à un degré significatif sur le plan clinique. Cette observation a été confirmée dans des études portant sur des inhibiteurs connus du CYP 3A4 (kétoconazole, érythromycine, itraconazole).

### **Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides**

L'administration concomitante de fénofibrate et de CRESTOR à 10 mg n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de l'un ou de l'autre de ces médicaments. En outre, on n'a pas observé de myopathie ni de hausse marquée de la CK (taux plus de 10 x LSN) dans une étude menée chez 128 patients qui ont reçu CRESTOR à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg en association avec la niacine à libération prolongée ou dans une deuxième étude menée chez 103 patients qui ont reçu CRESTOR à 5 mg et à 10 mg conjointement avec le fénofibrate. En se fondant sur les données susmentionnées, on n'a constaté aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Aucune donnée avec les autres fibrates n'est disponible.

Selon les données de pharmacovigilance recueillies depuis leur commercialisation, le gemfibrozil, le fénofibrate, les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) administrée à des doses réduisant les lipides peuvent augmenter le risque de myopathie lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent causer de la myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse). Par conséquent, la prudence est de mise dans le cas des traitements d'association.

### **Inhibiteurs de la protéase**

Lopinavir/ritonavir : Dans une étude sur la pharmacocinétique, CRESTOR a été administré conjointement avec une association de deux inhibiteurs de la protéase (400 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir) chez des volontaires en bonne santé. À l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de rosuvastatine en fonction du temps ( $ASC_{0-24}$ ) avait doublé environ tandis que la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de la rosuvastatine avait quintuplé environ.

Une augmentation de l'exposition générale à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant CRESTOR et divers inhibiteurs de la protéase en association avec le ritonavir. Il faut prendre en considération à la fois les bienfaits hypolipidémiantes résultant de la prise de CRESTOR chez les patients séropositifs prenant des inhibiteurs de la protéase et le risque d'une hausse des concentrations plasmatiques de rosuvastatine lors de l'instauration d'un traitement par CRESTOR et de l'augmentation de la dose chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse).

### **Traitements concomitants sans interaction cliniquement significative**

**Chélateurs des acides biliaires :** CRESTOR peut être administré avec un chélateur des acides biliaires (p. ex. la cholestyramine).

**Kétoconazole :** La coadministration de kétoconazole et de CRESTOR n'a entraîné aucune variation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.

**Érythromycine :** La coadministration d'érythromycine et de CRESTOR a entraîné de légères baisses des concentrations plasmatiques de rosuvastatine. Ces réductions n'ont pas été jugées importantes sur le plan clinique.

**Itraconazole :** La coadministration d'itraconazole et de CRESTOR a entraîné une augmentation de 28 % de l'ASC de la rosuvastatine. Cette légère hausse n'a pas été jugée importante sur le plan clinique.

**Fluconazole :** La coadministration de fluconazole et de CRESTOR a entraîné une augmentation de 14 % de l'ASC de la rosuvastatine. Cette légère hausse n'a pas été jugée importante sur le plan clinique.

**Digoxine :** L'administration concomitante de digoxine et de CRESTOR n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative.

**Autres médicaments :** Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses n'aient pas été menées, CRESTOR a été étudié chez plus de 5300 patients dans des essais cliniques. De nombreux sujets prenaient divers médicaments, notamment des antihypertenseurs (bêta-bloquants, bloqueurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et diurétiques), des antidiabétiques (biguanides, sulfonilurées, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et thiazolidinediones) et des agents d'hormonothérapie substitutive. Or, aucune interaction d'importance clinique n'a été notée.

### **Interactions médicament-médicament**

La liste de médicaments du Tableau 3 se base soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

**Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Gemfibrozil	L'administration d'une seule dose de rosuvastatine (10 mg) à des volontaires sains prenant du gemfibrozil (600 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de 2,2 fois et de 1,9 fois de la $C_{max}$ moyenne et de l'ASC moyenne de la rosuvastatine, respectivement.	Par conséquent, chez les patients qui prennent cette association, il ne faut pas dépasser la dose de 20 mg de CRESTOR une fois par jour. La dose de 40 mg de CRESTOR une fois par jour est contre-indiquée.
Anticoagulants coumariniques	Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, la coadministration de CRESTOR et d'un coumarinique (p. ex. warfarine) est susceptible d'entraîner une augmentation du rapport normalisé international (RNI) par rapport à l'emploi d'un coumarinique seul. Chez des sujets sains, la coadministration de 40 mg de rosuvastatine (pendant 10 jours) et de 25 mg de warfarine (une seule dose) a entraîné un $RNI_{max}$ et une ASC du RNI moyens plus élevés que l'administration de warfarine seule. La coadministration de CRESTOR à 10 mg et à 80 mg à des patients soumis à un traitement stable par la warfarine a entraîné des augmentations cliniquement importantes du RNI (> 4; au départ : 2-3). On ignore le mécanisme de ce phénomène, mais il s'agit probablement d'une interaction pharmacodynamique avec la warfarine, car aucune différence pharmacocinétique pertinente n'a été observée pour l'un ou l'autre des médicaments.	Il est recommandé de surveiller le RNI des patients sous coumariniques lors de l'instauration et de l'interruption du traitement par la rosuvastatine ou après un ajustement posologique. Par ailleurs, le traitement par la rosuvastatine n'a pas été associé à des saignements ni à des changements du RNI chez des patients ne prenant pas d'anticoagulant.

<b>Dénomination commune</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Antiacides	La prise simultanée de CRESTOR et d'une suspension antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium a fait baisser environ de moitié la concentration plasmatique de rosuvastatine.	La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été examinée. Toutefois, l'effet a été atténué lorsque l'antiacide a été administré 2 heures après CRESTOR. Une telle interaction ne devrait pas être cliniquement pertinente si ce genre d'antiacide n'est pris que rarement. Si un patient prend souvent des antiacides, on doit lui conseiller de prendre CRESTOR à un moment de la journée où son besoin d'antiacide est peu probable.
Contraceptifs oraux	Lorsque CRESTOR (40 mg) a été coadministré avec un contraceptif oral représentatif (éthinyloestradiol [35 µg] et norgestrel [180 µg les jours 1 à 7, 215 µg les jours 8 à 15, 250 µg les jours 16 à 21]), aucun affaiblissement de l'efficacité contraceptive n'a été observé. Par ailleurs, une hausse des concentrations plasmatiques (ASC) d'éthinyloestradiol (26 %) et de norgestrel (34 %) est survenue.	Ces hausses plasmatiques sont à considérer lors du choix des doses de contraceptifs oraux.
Immuno-suppresseurs (y compris la cyclosporine)	CRESTOR à 10 mg et à 20 mg a été administré à des patients ayant subi une transplantation cardiaque (au moins 6 mois après la transplantation). La médication concomitante comprenait de la cyclosporine, de la prednisone et de l'azathioprine. Les résultats ont montré que la pharmacocinétique de la cyclosporine n'a pas été modifiée par la rosuvastatine. Toutefois, la cyclosporine a fait augmenter l'exposition générale à la rosuvastatine de 11 fois ( $C_{max}$ ) et de 7 fois ( $ASC_{0-24}$ ) comparativement aux données historiques compilées chez des sujets sains.	L'administration concomitante de CRESTOR et de cyclosporine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Des études d'interaction médicament-médicament n'ont pas été menées chez les enfants (garçons et filles, au moins un an après l'apparition des premières règles, de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

### **Interactions médicament-aliment**

CRESTOR se prend avec ou sans aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Les patients doivent suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard au moins équivalent à la diète ATP III (recommandations du National Cholesterol Education Program [NCEP] des États-Unis : Adult Treatment Panel III) avant de commencer à prendre CRESTOR (rosuvastatine calcique). Le régime doit se poursuivre durant la prise de CRESTOR. Dans les cas appropriés, il convient d'instaurer un programme de contrôle du poids et d'exercice physique.

Avant de commencer la prise de CRESTOR, exclure les causes secondaires d'une hausse de la lipidémie. Un bilan lipidique doit aussi être effectué.

CRESTOR se prend le matin ou le soir, avec ou sans aliments.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Adultes**

##### **Hypercholestérolémie**

La gamme posologique de CRESTOR est de 5 à 40 mg par voie orale, une fois par jour. La dose initiale recommandée de CRESTOR, chez la plupart des patients, est de 10 mg par voie orale, une fois par jour. La dose de 10 mg suffit à assurer une bonne maîtrise de la lipidémie chez la plupart des patients. Au besoin, la posologie peut être ajustée à un intervalle de 2 à 4 semaines. La réponse maximale est habituellement atteinte au bout de 2 à 4 semaines et se maintient durant un traitement prolongé.

On peut envisager une dose initiale de 5 mg de CRESTOR une fois par jour dans les cas où des réductions moins marquées du C-LDL sont nécessaires ou chez les patients ayant des facteurs prédisposant à la myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).

Dans les cas où les patients passent à CRESTOR après avoir pris un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, il convient d'amorcer le traitement à une dose de 10 mg, même si les patients prenaient auparavant une forte dose de l'autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. En présence d'une hypercholestérolémie grave, on peut envisager une dose de 20 mg de CRESTOR chez ces patients.

On peut envisager de commencer le traitement à une dose de 20 mg chez les patients atteints d'hypercholestérolémie grave (notamment d'hypercholestérolémie familiale). Ces patients doivent être suivis de près.

La dose de 40 mg une fois par jour ne doit être employée que dans les cas d'hypercholestérolémie grave si l'effet désiré n'est pas obtenu avec la dose de 20 mg et si les patients n'ont pas de facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse (voir CONTRE-INDICATIONS). La consultation d'un spécialiste est recommandée quand le traitement à la dose de 40 mg est instauré.

La dose de CRESTOR doit être individualisée selon les valeurs initiales du C-LDL, du ratio CT/C-HDL et/ou des triglycérides, pour atteindre les valeurs lipidiques recommandées voulues à la dose la plus faible possible.

### **Prévention des événements cardiovasculaires majeurs**

Il a été observé qu'une dose de 20 mg, administrée une fois par jour, abaisse le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (voir ESSAIS CLINIQUES).

### **Considérations posologiques dans des cas particuliers**

#### **Insuffisance hépatique :**

La gamme posologique habituelle s'applique aux cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, en présence d'insuffisance hépatique grave, une exposition générale accrue a été observée; la dose de CRESTOR ne doit donc pas dépasser 20 mg une fois par jour chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques et Insuffisance hépatique).

#### **Insuffisance rénale :**

La gamme posologique habituelle s'applique aux cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Une exposition générale accrue a été observée chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), la dose de CRESTOR doit être de 5 mg initialement et ne pas dépasser 10 mg une fois par jour (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux, Insuffisance rénale).

#### **Race :**

Chez les patients asiatiques, la dose initiale de CRESTOR est de 5 mg une fois par jour. Au moment de décider du traitement, il faut tenir compte de la possibilité d'une plus grande exposition générale. La dose maximale de CRESTOR ne doit pas dépasser 20 mg une fois par jour (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Race).

#### **Enfants (10-17 ans) :**

Chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale recommandée de CRESTOR est de 5 mg une fois par jour, par voie orale. La dose de CRESTOR doit être individualisée selon les valeurs initiales du C-LDL et l'objectif thérapeutique recommandé. La dose quotidienne maximale pour cette population de patients est de 10 mg.

L'innocuité et l'efficacité des doses de CRESTOR supérieures à 20 mg n'ont pas fait l'objet d'études dans cette population.

L'expérience thérapeutique avec CRESTOR chez les enfants (âgés de 8 ans et plus) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote se limite à 8 patients. L'emploi de CRESTOR dans cette population doit être supervisé par un spécialiste (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Enfants).

#### **Personnes âgées :**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Personnes âgées).

#### **Traitement concomitant :**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

### **SURDOSAGE**

Il n'y a pas de traitement spécifique du surdosage. En cas de surdosage, un traitement symptomatique s'impose ainsi que le maintien des fonctions vitales, au besoin. L'hémodialyse n'améliore pas l'élimination de la rosuvastatine de façon appréciable.

Pour obtenir de l'aide si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

CRESTOR (rosuvastatine calcique) est un hypolipidémiant synthétique énantiomériquement pur, inhibiteur sélectif, puissant et compétitif de l'HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A) réductase. Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, qui constitue une étape limitante survenant au début de la biosynthèse du cholestérol.

Des études ont montré que CRESTOR réduit les taux plasmatiques de cholestérol et de lipoprotéines en inhibant l'action de l'HMG-CoA réductase et la synthèse du cholestérol dans le foie tout en augmentant le nombre de récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) à la surface des cellules hépatiques, ce qui a pour effet de stimuler le captage et le catabolisme des LDL. De plus, CRESTOR inhibe la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), ce qui réduit le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

#### **Pharmacodynamique**

Des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont établi qu'un taux élevé de C-LDL, un faible taux de C-HDL et un taux plasmatique élevé de TG favorisent l'athérosclérose chez l'humain et constituent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Certaines études ont aussi démontré que le ratio CT/C-HDL est le meilleur facteur de prédiction de maladie coronarienne. Par ailleurs, un taux élevé de C-HDL est associé à un risque cardiovasculaire réduit. Il a été démontré que les pharmacothérapies qui abaissent les taux de C-LDL ou de TG

en augmentant simultanément le C-HDL donnent lieu à des réductions de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires.

**Voir aussi PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** – Pharmacologie humaine.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

CRESTOR se prend par voie orale. Après quoi, la rosuvastatine, le principe actif, est rapidement absorbée. Elle atteint sa concentration plasmatique maximale 3 à 5 heures après l'administration.

La concentration maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose de rosuvastatine. La biodisponibilité absolue de la rosuvastatine est d'environ 20 %. Il n'y a aucune accumulation après des doses répétées. CRESTOR peut être administré avec ou sans aliments. La prise du médicament le matin ou le soir n'a pas modifié le taux d'absorption de la rosuvastatine, ni sa capacité de réduire le C-LDL.

#### **Distribution :**

La rosuvastatine subit une extraction hépatique de premier passage, le foie étant le site principal de la synthèse du cholestérol et de l'élimination du C-LDL. À l'état d'équilibre, le volume moyen de distribution de la rosuvastatine est d'environ 134 litres. La rosuvastatine est liée à environ 90 % aux protéines plasmatiques, à l'albumine surtout. Cette liaison est réversible et indépendante des concentrations plasmatiques.

#### **Métabolisme :**

La rosuvastatine est peu métabolisée : environ 10 % d'une dose radiomarquée est récupérée sous forme de métabolites. Le métabolite principal est la N-desméthyl-rosuvastatine, formée principalement par le CYP 2C9. Dans des études *in vitro*, on a démontré que ce composé comptait pour la moitié environ de l'activité inhibitrice de la rosuvastatine sur l'HMG-CoA réductase. Plus de 87 % de l'activité inhibitrice sur l'HMG-CoA réductase dans la circulation est attribuable à la substance mère.

#### **Excrétion :**

Après l'administration d'une dose par voie orale, la rosuvastatine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces (90 %), et le reste dans l'urine. La partie récupérée dans les fèces se compose du médicament absorbé, des métabolites dans la bile et du médicament non absorbé. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) de la rosuvastatine est d'environ 19 heures et n'augmente pas avec la dose.

## **Cas particuliers :**

### **Enfants (10-17 ans) :**

L'âge ou le sexe n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. La pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les enfants de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote était comparable à celle des volontaires adultes. Après l'administration d'une dose unique de CRESTOR à 10 mg, les valeurs de la  $C_{\max}$  dans deux études menées auprès de volontaires adultes en bonne santé étaient de 5,8 ng/mL (n = 12) et de 3,8 ng/mL (n = 18) comparativement à 6,3 ng/mL (n = 6) chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Les valeurs de l' $ASC_{(0-t)}$  chez les volontaires adultes en bonne santé étaient de 45,9 ng·h/mL (n = 12) et de 31,6 ng·h/mL (n = 18) comparativement à 52,2 ng·h/mL chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

### **Race :**

Une analyse de la pharmacocinétique de la rosuvastatine dans la population n'a révélé aucune différence importante sur le plan clinique entre les groupes de race blanche, de race noire, hispaniques et afro-caribéens. Cependant, des études de la pharmacocinétique de la rosuvastatine, dont une menée en Amérique du Nord, ont montré, chez les sujets asiatiques, une augmentation de l'exposition médiane ( $ASC$  et  $C_{\max}$ ) correspondant à peu près au double de celle observée dans le groupe témoin composé de sujets de race blanche (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Race et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Race).

### **Dysbétalipoprotéïnémie primaire (hyperlipoprotéïnémie de type III selon la classification de Fredrickson)**

Dans une étude multicentrique, randomisée, croisée et à double insu menée auprès de 32 patients (dont 27 portaient le génotype  $\epsilon 2/\epsilon 2$  et 4 portaient la mutation apo E [Arg145Cys]) atteints de dysbétalipoprotéïnémie (type III selon la classification de Fredrickson), CRESTOR, administré à raison de 10 ou de 20 mg par jour pendant 6 semaines, a réduit le C-non HDL (paramètre d'évaluation primaire) de 48 % (IC à 95 % : 45,6- 56,7) et de 56 % (IC à 95 % : 48,5-61,4), respectivement. Aussi, CRESTOR à 10 et à 20 mg a respectivement réduit le CT (de 43 % et de 48 %), les TG (de 40 % et de 43 %), le C-VLDL + C-IDL (de 47 % et de 56 %), le C-LDL (de 54 % et de 57 %), le cholestérol des lipoprotéïnes résiduelles (de 56 % et de 65 %), l'apo E (de 43 % et de 43 %) en plus d'augmenter le C-HDL (de 10 % et de 11 %). L'effet de CRESTOR sur la morbidité et la mortalité dans cette population de patients n'a pas été étudié.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Garder entre 15 °C et 30 °C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes pharmaceutiques et conditionnement**

CRESTOR (rosuvastatine calcique) se présente sous forme de comprimés à 5 mg, à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg.

- 5 mg – Comprimé jaune, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription «5» et «ZD4522» d'un côté. Offert en emballage de 2 plaquettes alvéolées de 15 comprimés et en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 90 comprimés.
- 10 mg – Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription «10» et «ZD4522» d'un côté. Offert en emballage de 2 plaquettes alvéolées de 15 comprimés et en flacons de PEHD de 90 comprimés.
- 20 mg – Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription «20» et «ZD4522» d'un côté. Offert en emballage de 2 plaquettes alvéolées de 15 comprimés et en flacons de PEHD de 90 comprimés.
- 40 mg – Comprimé rose, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription «40» d'un côté et «ZD4522» de l'autre. Offert en emballage de 2 plaquettes alvéolées de 15 comprimés et en flacons de PEHD de 30 comprimés.

### **Composition**

Chaque comprimé contient 5, 10, 20 ou 40 mg de rosuvastatine sous forme de rosuvastatine calcique ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate de calcium, crospovidone, triacétate de glycérol, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

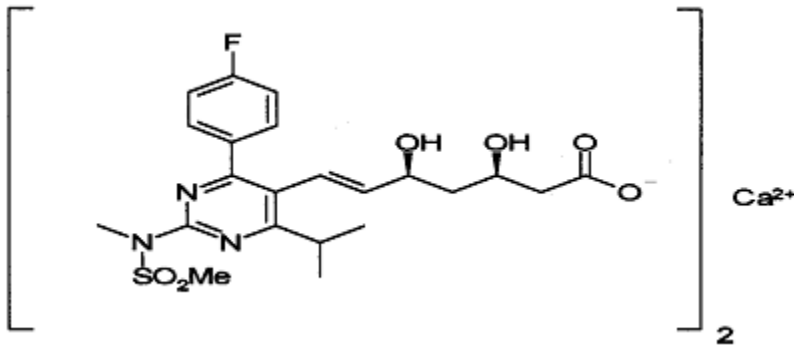
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : rosuvastatine calcique

Nom chimique : sel calcique de bis [acide (E)-7-[4-(4-fluorophényl)-6-isopropyl-2-[méthyl(méthylsulfonyl)amino]pyrimidine-5-yl] (3R,5S)-3,5-dihydroxyhepta-6-énoïque]

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$  et 1001,14

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La rosuvastatine calcique est une poudre blanche amorphe assez soluble dans l'eau et le méthanol, et légèrement soluble dans l'éthanol.

## ESSAIS CLINIQUES

### Hypercholestérolémie

#### Adultes

Il a été démontré que la baisse du taux de cholestérol total, de C-LDL et d'apo B ainsi que du ratio CT/C-HDL réduit le risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires.

Une amélioration significative du bilan lipidique par l'administration de CRESTOR (rosuvastatine calcique) a été notée dans diverses affections dyslipidémiques. CRESTOR est hautement efficace pour réduire le CT et le C-LDL, les triglycérides et l'apolipoprotéine B de même que pour augmenter le C-HDL dans les cas d'hypercholestérolémie primaire (en présence ou non d'hypertriglycéridémie), d'hypercholestérolémie familiale et non familiale, d'hyperlipidémie mixte et en présence de diabète non insulino-dépendant (DNID). CRESTOR réduit également les ratios C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, C-non HDL/C-HDL et apo B/apo A1.

Le Tableau 4 présente les réductions des valeurs de cholestérol total, de C-LDL, de TG et de ratio CT/C-HDL ainsi que les augmentations du C-HDL observées lors d'une étude sur la relation dose-réponse. Ces données peuvent servir de guide pour le traitement de l'hypercholestérolémie légère à modérée.

**Tableau 4 Relation dose-réponse dans des cas d'hypercholestérolémie légère à modérée (pourcentage de changement moyen par rapport aux valeurs de départ)**

Dose de CRESTOR (mg/jour)	N	CT	C-LDL	TG	C-HDL	CT/C-HDL	Apo B
Placebo	13	-5	-7	-3	3	-8	-3
5	17	-33	-45	-35	13	-41	-38
10	17	-36	-52	-10	14	-43	-42
20	17	-40	-55	-23	8	-44	-46
40	18	-46	-63	-28	10	-51	-54

#### Études sur la gamme posologique

Dans les essais cliniques, CRESTOR (5 à 40 mg/jour) a corrigé les anomalies lipidiques dans une grande variété d'affections hyperlipidémiques et dyslipidémiques.

Dans une étude sur la gamme posologique, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée (types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), CRESTOR (administré en dose quotidienne unique pendant 6 semaines) a significativement réduit le cholestérol total (33-46 %), le C-LDL (45-63 %), le ratio CT/C-HDL (41-51 %), l'apo B (38-54 %) et les TG (10-35 %) et augmenté le C-HDL (8-14 %) pour toute la gamme posologique. Environ 60 % de la réduction du

C-LDL à 6 semaines a été atteinte dans la première semaine de traitement, tandis que 90 % de la réduction du C-LDL était atteinte au bout des 2 premières semaines de traitement.

### Enfants (10-17 ans)

Dans une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines (n = 176, soit 97 garçons et 79 filles), suivie d'une phase ouverte de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif (n = 173, soit 96 garçons et 77 filles), des patients de 10-17 ans (stade de Tanner II-V, au moins un an après l'apparition des premières règles chez les filles) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote<sup>1</sup> ont pris 5, 10 ou 20 mg de CRESTOR ou un placebo tous les jours pendant 12 semaines, puis la cohorte entière a pris CRESTOR tous les jours pendant 40 semaines. À l'inscription, environ 30 % des patients étaient âgés de 10 à 13 ans, et environ 17 %, 18 %, 40 % et 25 % en étaient au stade de Tanner II, III, IV et V, respectivement.

La majorité des enfants, qui répondaient aux critères d'inclusion à l'étude présentaient, au départ, un C-LDL  $\geq$  4,9 mmol/L ou  $>$  4,1 mmol/L et des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée.

Durant la phase à double insu de 12 semaines, CRESTOR a significativement réduit le taux de C-LDL, de cholestérol total et d'apo B. Les résultats sont présentés au Tableau 5.

**Tableau 5 Effets hypolipidémiant de CRESTOR chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (changement en pourcentage selon la moyenne des moindres carrés entre le départ et la 12<sup>e</sup> semaine)**

Dose de CRESTOR (mg/jour)	N	C-LDL*	C-HDL	C-total*	TG	C-non HDL*	Apo B*	Apo A1
Placebo	46	-0,7	6,9	-0,0	5,1	-0,9	-1,7	2,8
5	42	-38,3	4,2	-29,9	0,3	-36,1	-31,7	1,8
10	44	-44,6	11,2	-34,2	-13,6	-43,0	-38,1	5,4
20	44	-50,0	8,9	-38,7	-8,1	-47,5	-40,7	4,0

\* p < 0,001 vs placebo pour toutes les doses de CRESTOR

À la fin de la phase à double insu de 12 semaines, 12 %, 41 % et 41 % des patients traités par CRESTOR à 5, 10 et 20 mg, respectivement, ont atteint des valeurs du C-LDL de moins de 2,8 mmol/L (110 mg/dL).

<sup>1</sup>Définie comme une anomalie génétique du récepteur des LDL ou de l'apo B étayée par une analyse de l'ADN ou par occurrence d'hypercholestérolémie familiale chez un parent du premier degré (c.-à-d. C-LDL  $>$  4,9 mmol/L chez un adulte qui ne prend pas de statine, ou C-LDL  $>$  2,5 mmol/L chez un adulte qui prend une statine; C-LDL  $>$  4,1 mmol/L chez un enfant de moins de 18 ans qui ne prend pas de statine, ou C-LDL  $>$  2,1 mmol/L chez un enfant de moins de 18 ans qui prend une statine).

À la fin de la phase ouverte de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, la posologie atteignant un maximum de 20 mg une fois par jour, les valeurs du C-LDL de 70 patients sur 173 (40,5 %) étaient de moins de 2,8 mmol/L (110 mg/dL).

L'efficacité prolongée de CRESTOR dans le traitement des enfants n'a pas fait l'objet d'études et, en conséquence, la réduction de la mortalité et de la morbidité à l'âge adulte n'a pas démontrée.

Durant la phase à double insu de 12 semaines, une hausse de la CK > 10 x LSN a été observée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par CRESTOR (2 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 des 46 patients sous placebo. Une myopathie a été rapportée chez 2 patients du groupe CRESTOR, un sous 10 mg et un sous 20 mg. Durant la phase ouverte de l'étude de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, on a augmenté à 20 mg la dose de CRESTOR de 122 des 173 patients; après quoi, la CK de 4 d'entre eux (2,3 %) a augmenté pour atteindre un taux de plus de 10 x LSN (accompagnée ou non de symptômes musculaires). Tous les patients chez qui la CK avait augmenté ont soit poursuivi le traitement, soit l'ont repris après une interruption.

Une myalgie a été signalée chez 4 des 130 (3,0 %) enfants traités par CRESTOR (1 sous 5 mg, 1 sous 10 mg et 2 sous 20 mg), comparativement à 0 enfant sur 46 qui prenaient le placebo durant la phase à double insu de 12 semaines. Durant la phase ouverte de l'étude de 40 semaines à augmentation de la dose jusqu'à l'atteinte de l'objectif, 5 enfants traités par CRESTOR sur 173 (2,9 %) ont eu une myalgie.

Après 52 semaines de traitement dans le cadre de l'étude, bien que la fonction d'endocrinologie, telles les perturbations hormonales, n'ait pas été évaluée, CRESTOR n'a pas eu d'effet perceptible sur la croissance ni sur la maturation sexuelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Enfants).

### **Prévention des événements cardiovasculaires majeurs**

Dans l'étude JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), 89 846 sujets n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire ont été recrutés et 17 802 d'entre eux (19,8 %) ont été randomisés à double insu pour recevoir CRESTOR à 20 mg une fois par jour (n = 8901) ou un placebo (n = 8901). Les participants ont été suivis pendant une période médiane de 1,9 an. Les principaux motifs d'exclusion des sujets étaient une concentration de C-LDL  $\geq 3,3$  mmol/L (52 %) ou un taux de protéine C-réactive à haute sensibilité (hsCRP) < 2 mg/L (36 %). La population de l'étude était composée de 11 001 hommes ( $\geq 50$  ans) et de 6801 femmes ( $\geq 60$  ans) qui n'avaient aucun antécédent de maladie cardiovasculaire et qui présentaient des concentrations de C-LDL et de hsCRP < 3,3 mmol/L et  $\geq 2$  mg/L, respectivement. Environ 50 % de ces sujets entraient dans la catégorie de risque intermédiaire de Framingham (entre 10 et 20 %), et moins de 10 % se situaient dans la catégorie de risque élevé (> 20 %). La population englobait également un fort pourcentage de sujets présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une hypertension (58 %), une faible concentration de C-HDL (23 %), un tabagisme (16 %), des antécédents familiaux de coronaropathie prématurée (12 %) ou un état

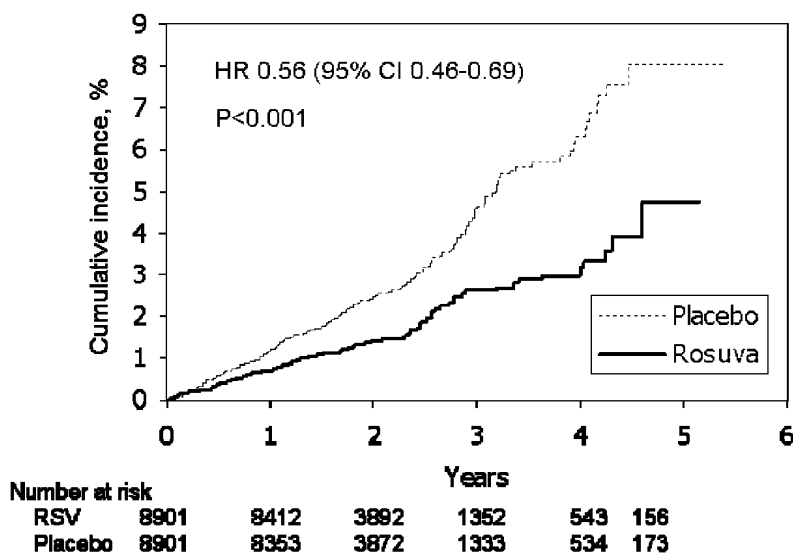
CRESTOR® est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co. Ltd, Osaka, Japon.  
COPYRIGHT 2003, 2008, 2010 ASTRAZENECA CANADA INC.

prédiabétique (31 %). La plupart des sujets présentaient 2 (49 %) ou 3 (22 %) facteurs de risque coronarien au départ. L'étude JUPITER a été interrompue avant terme par le Data Safety Monitoring Board (soit le comité de surveillance des données sur l'innocuité) parce que les sujets traités par CRESTOR répondaient déjà aux règles d'arrêt prescrites au préalable concernant l'efficacité.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était combiné; il évaluait le temps écoulé avant la première apparition de l'un ou l'autre des événements cardiovasculaires suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel, angine de poitrine instable ou intervention de revascularisation artérielle.

Le traitement par CRESTOR a significativement abaissé le risque d'événements cardiovasculaires ( $p < 0,001$ ). Au moment où l'étude a prématurément pris fin (au terme d'un suivi médian de 1,9 an – le suivi le plus long ayant été de 5 ans), 142 et 252 événements s'étaient produits dans les groupes CRESTOR et placebo, respectivement, soit une réduction du risque relatif de 44 % et une réduction du risque absolu de 1,23 % (voir Figure 1). Les bienfaits ont pu s'observer au cours des 6 premiers mois du traitement ( $p = 0,029$ ).

**Figure 1 Temps écoulé avant la première apparition d'un événement cardiovasculaire majeur**



Le Tableau 6 présente les résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal combiné et à chacun des événements le composant. CRESTOR a significativement abaissé le risque d'infarctus du myocarde non mortel ( $p < 0,0001$ ), d'AVC non mortel ( $p = 0,004$ ) et d'intervention de revascularisation artérielle ( $p = 0,034$ ). Aucune différence thérapeutique significative sur le plan statistique n'a été notée entre CRESTOR et le placebo pour ce qui est des décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations en raison d'une angine de poitrine instable.

**Tableau 6** Nombre de premières apparitions des événements du paramètre d'évaluation principal combiné, selon le groupe de traitement (population en IT)

	<b>CRESTOR n = 8901 n (%)</b>	<b>Placebo n = 8901 n (%)</b>	<b>Réduction du risque relatif<sup>£</sup> (IC à 95 %)</b>	<b>Réduction du risque absolu (%)</b>	<b>NPT pendant 1,9 an</b>
<b>PRINCIPAL PARAMÈTRE (combiné)</b>	142 (1,6)	252 (2,83)	44 % (31, 54)	1,23	81
<b>ÉVÉNEMENTS COMPOSANT LE PARAMÈTRE PRINCIPAL</b>					
Décès d'origine CV <sup>∞</sup>	29 (0,33)	37 (0,42)	22 % (-27, 52)	0,09	1112
AVC non mortel	30 (0,34)	57 (0,64)	48 % (18, 66)	0,30	329
IM non mortel	21 (0,24)	61 (0,69)	66 % (44, 79)	0,45	222
Angine de poitrine instable	15 (0,17)	27 (0,30)	45 % (-4, 71)	0,13	741
Revascularisation artérielle	47 (0,53)	70 (0,79)	33 % (3, 54)	0,26	387

<sup>∞</sup> Les décès d'origine CV désignent les IM mortels, les AVC mortels, les morts subites et les autres décès dont la cause a été jugée CV.

<sup>£</sup> Les nombres négatifs traduisent une élévation du risque.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IC = intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde; IT = intention de traiter; NPT = nombre de patients à traiter.

CRESTOR a significativement abaissé le risque de survenue des événements composant le paramètre d'évaluation secondaire combiné de l'infarctus mortel et non mortel (risque relatif 0,46, IC à 95 % 0,30-0,70,  $p < 0,0002$ ) (6 événements mortels et 62 événements non mortels chez les sujets sous placebo, par rapport à 9 événements mortels et à 22 événements non mortels chez les sujets traités par CRESTOR) de même que le risque de survenue des événements composant le paramètre d'évaluation secondaire combiné de l'AVC mortel et non mortel (risque relatif 0,52, IC à 95 % 0,34-0,79,  $p = 0,002$ ) (6 événements mortels et 58 événements non mortels chez les sujets sous placebo, par rapport à 3 événements mortels et à 30 événements non mortels chez ceux traités par CRESTOR).

En général, la réduction du risque observée était semblable chez les nombreux sous-groupes définis au préalable selon les critères suivants au moment de l'admission des sujets à l'étude : l'âge, le sexe, la race, le tabagisme, les antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée, l'indice de masse corporelle, les concentrations de C-LDL et de C-HDL, le taux sérique de triglycérides, la glycémie à jeun ( $< 5,6$  mM et  $\geq 5,6$  mM), le syndrome métabolique et le taux de hsCRP (supérieur ou inférieur à la médiane de 4,2 mg/L).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie humaine

CRESTOR (rosuvastatine calcique) réduit les taux élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL et de TG et augmente le C-HDL dans les cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et homozygote, d'hypercholestérolémie non familiale et de dyslipidémie mixte. Dans ces affections, CRESTOR réduit aussi les taux d'apo B, de cholestérol non des HDL (C-non HDL), de cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (C-VLDL), de triglycérides des lipoprotéines de très basse densité (TG-VLDL), diminue les ratios C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, C-non HDL/C-HDL, apo B/apo A1 et augmente les taux d'apo A1.

Une réponse au traitement par CRESTOR apparaît dans la première semaine. La réponse maximale est habituellement atteinte à 90 % après 2 semaines. En règle générale, la réponse maximale est obtenue en 4 semaines. Chez les sujets d'études cliniques, cette réponse s'est maintenue pendant un suivi atteignant jusqu'à 1 an.

### Pharmacologie chez l'animal

On a montré que la rosuvastatine inhibe l'HMG-CoA réductase dans des microsomes isolés à partir du foie de rat et d'humain. Comme les autres statines, l'inhibition est compétitive avec l'HMG-CoA, mais non avec le NADPH. À l'aide d'un fragment cloné d'HMG-CoA réductase humaine, représentant le domaine catalytique, la constante d'inhibition ( $K_i$ ) de la rosuvastatine a été estimée à 0,1 nM. L'inhibition du domaine catalytique s'est aussi révélée compétitive avec l'HMG-CoA, mais non avec le NADPH. Parmi les métabolites de la rosuvastatine décelés chez les humains et les espèces animales, seule la N-desméthyl-rosuvastatine a produit une inhibition notable de l'HMG-CoA réductase, de 2 à 7 fois inférieure à celle que produit la substance mère.

Dans les préparations primaires d'hépatocytes, on a constaté que la rosuvastatine inhibe la synthèse du cholestérol à partir de l'acétate. La  $CI_{50}$  de la rosuvastatine est environ 7 fois plus faible que celle de l'agent de comparaison le plus rapproché, l'atorvastatine, et 40 fois plus faible que celle de la pravastatine. La rosuvastatine n'a pas inhibé la synthèse du cholestérol à partir du mévalonate (produit de l'HMG-CoA réductase), ce qui montre l'absence d'effet sur les enzymes de la voie des stérols, en aval de l'HMG-CoA réductase. La rosuvastatine agit de façon hautement sélective au niveau des hépatocytes, par rapport à diverses cellules non hépatiques, y compris les myoblastes humains. Des études sur les taux de captage initial de la rosuvastatine par des hépatocytes de rat ont défini un degré élevé de la composante d'affinité du captage, dont la  $K_m$  était de 9 mM. De plus, par rapport aux autres statines, la rosuvastatine est peu métabolisée par les enzymes du cytochrome P450. La puissance comparativement élevée de l'effet de la rosuvastatine sur les hépatocytes résulte peut-être de la combinaison d'une haute affinité pour le site actif de l'enzyme, du transport actif et des faibles taux de métabolisme. La haute sélectivité de cet agent pour les cellules hépatiques cadre avec son coefficient de partage octanol-eau ainsi qu'avec des données indiquant un mécanisme de transport actif dans les hépatocytes.

Une inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol par la rosuvastatine a été notée chez le rat après son administration par voie orale. À des doses de 1 et de 5 mg/kg, l'HMG-CoA réductase hépatique était inhibée de 50 à 80 %. Le captage de la rosuvastatine plasmatique était plus élevé dans le foie que dans tout autre tissu. D'ailleurs, l'inhibition hépatique maximale après l'administration par voie orale coïncidait avec le pic de concentration plasmatique de la rosuvastatine. Par rapport aux autres statines, l'action de la rosuvastatine sur la synthèse hépatique du cholestérol a semblé relativement longue.

Chez le chien, le taux plasmatique de mévalonate a été rapidement réduit après l'administration de rosuvastatine par voie orale. La dose requise pour obtenir la moitié de la réduction maximale du mévalonate mesurée 4 heures après l'administration était semblable à la dose nécessaire pour inhiber 50 % du cholestérol hépatique chez le rat. L'administration de 3 mg/kg de rosuvastatine à des chiens une fois par jour pendant 14 jours a provoqué une baisse progressive du cholestérol total pouvant atteindre 26 %. Des effets hypocholestérolémiantes stables ont aussi été observés chez le chien à des doses de 0,03 à 0,1 mg/kg de rosuvastatine pendant 3 mois. Par ailleurs, on a observé une réduction des taux sériques de cholestérol et de lipoprotéines par la rosuvastatine chez le macaque cynomolgus. La rosuvastatine a réduit les VLDL et les LDL de façon dépendante de la dose et réduit le taux de production de VLDL chez deux souches de souris transgéniques hyperlipidémiques. Chez le lapin WHHL génétiquement hyperlipidémique, la rosuvastatine a réduit le cholestérol total et le cholestérol des LDL, de même que diminué l'étendue des lésions athéroscléreuse de l'aorte.

Les effets de la rosuvastatine observés *in vitro* et chez les modèles animaux s'accordent avec l'inhibition de l'HMG-CoA réductase hépatique comme mode d'action principal.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Une faible toxicité aiguë de la rosuvastatine a été observée chez des rats et des chiens ayant reçu des doses uniques par voies orale et intraveineuse. Aucune mortalité n'a été observée chez le rat aux doses de 1000 mg/kg ou de 2000 mg/kg par voie orale. Aucun effet lié au traitement n'est survenu à ces deux doses, si ce n'est une perte pondérale à la dose de 2000 mg/kg. La principale manifestation clinique observée chez les chiens des deux sexes recevant 1000 mg/kg ou 2000 mg/kg par voie orale consistait en des vomissements le jour de la médication. Des changements biochimiques (augmentation des enzymes plasmatiques et baisse des lipides) et hématologiques (augmentation des leucocytes) ont été notés chez des chiens recevant une dose orale pouvant atteindre 2000 mg/kg. La dose de 500 mg/kg par voie intraveineuse a été létale chez 1 rat sur 1. Cependant, 2 rats recevant 250 mg/kg par voie intraveineuse ont présenté une légère hypopnée et de la faiblesse peu après l'administration, sans autre effet. Les résultats sont résumés ci-dessous :

**Tableau 7 Études sur la toxicité aiguë de la rosuvastatine par voies orale et intraveineuse**

<b>Espèce</b>	<b>Voie</b>	<b>Doses pour un ou les deux sexes (mg/kg)</b>	<b>Morts</b>
Rat	Orale	1000 et 2000	0/1 à 1000 mg/kg; 0/2 à 2000 mg/kg
Rat	Intraveineuse	250 et 500	1/1 à 500 mg/kg; 0/2 à 250 mg/kg
Rat	Orale	1000 et 2000	0/12 à 1000 mg/kg; 0/12 à 2000 mg/kg
Chien	Orale	1000 et 2000	0/2 à 1000 mg/kg; 0/2 à 2000 mg/kg

### **Toxicité chronique et subaiguë**

Les lésions aux organes cibles d'importance occasionnées par des doses multiples de rosuvastatine lors d'études sur la toxicité chez le rat (14 jours à 6 mois), la souris (2 à 13 semaines), le macaque cynomolgus (30 jours à 6 mois), le chien (14 jours à 12 mois) et le lapin (étude de toxicité sur le développement) sont résumées dans le tableau 8, ci-dessous.

**Tableau 8 Rosuvastatine : organes cibles touchés lors d'études chez l'animal**

Souris	Rat	Macaque cynomolgus	Chien	Lapin
Foie : poids accru et hypertrophie centrolobulaire	Foie : poids accru, éosinophilie, nécrose périportale et hypertrophie intralobulaire des canaux biliaires, hausse des enzymes plasmatiques hépatiques	Testicule : amincissement de l'épithélium spermatogène avec vacuolisation	Foie : hausse des enzymes plasmatiques hépatiques	Muscle squelettique : foyers de dégénérescence et de nécrose dans le myocarde périvasculaire et le tissu musculaire squelettique
Estomac (non glandulaire)** : hyperplasie de l'épithélium pavimenteux et hyperkératose de la muqueuse du préestomac	Estomac (non glandulaire)** : hyperplasie de l'épithélium pavimenteux et hyperkératose de la muqueuse du préestomac	Rein : nécrose épithéliale corticale du tubule avec régénération	Vésicule biliaire : hémorragie, œdème et/ou infiltration de cellules inflammatoires dans le chorion de la muqueuse	
Vésicule biliaire* : hémorragie, œdème et/ou infiltration de cellules inflammatoires dans le chorion de la muqueuse			Cristallin*** : opacités ponctuées ou striées dans la partie antérieure du cristallin	
			Cerveau* : œdème, hémorragie et nécrose partielle des plexus choroïdes	
			Testicule : dégénérescence et atrophie tubulaires	

\* Changements survenus après l'administration de doses élevées et intolérables (250 mg/kg/jour [vésicule biliaire de souris], 90 mg/kg/jour [cerveau de chien])

\*\* Structure anatomique non pertinente chez l'humain

\*\*\* N'est pas une conséquence de la médication prolongée

Le Tableau 9 résume les changements néfastes importants observés lors d'études de toxicité chronique chez la souris (104 semaines), le rat (6 mois), le chien (12 mois), le macaque cynomolgus (6 mois) et le lapin (étude de toxicité sur le développement).

**Tableau 9 Rosuvastatine : changements néfastes importants lors d'études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique**

Espèces/Résultats	Dose sans effet (mg/kg/jour)	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	Limite pour la dose sans effet néfaste observable : 40 mg	
			C <sub>max</sub> ajustée pour la liaison aux protéines (ng/mL)	ASC ajustée selon la liaison aux protéines (ng·h/mL)
<u>Souris</u>				
Cancer du foie	60	200	19	4,9
<u>Rat</u>				
Hyperkératose du préestomac	> 20	> 20	12	4
Taux plasmatiques d'enzymes hépatiques	> 20	> 20	12	4
Nécrose hépatocellulaire	2	6	0,44	0,3
Nécrose musculaire	80 (étude de 2 ans)	80 (étude de 13 semaines)	26	6,5
Polypes utérins	60	80	23	5
<u>Chien</u>				
Taux plasmatiques d'enzymes hépatiques	3	6	3,9	4
Atrophie hépatocellulaire	3	6	3,9	4
Hémorragie et œdème de la vésicule biliaire	3	6	3,9	4
Opacité oculaire	15	30	19	2,4
Dégénérescence des tubules testiculaires	30	90	33	20

			<b>Limite pour la dose sans effet néfaste observable : 40 mg</b>	
<b>Espèces/Résultats</b>	<b>Dose sans effet (mg/kg/jour)</b>	<b>Dose toxique minimale (mg/kg/jour)</b>	<b>C<sub>max</sub> ajustée pour la liaison aux protéines (ng/mL)</b>	<b>ASC ajustée selon la liaison aux protéines (ng·h/mL)</b>
<u>Singe</u>				
Dégénérescence des tubules testiculaires	10	30	2,3	4
Nécrose des tubules rénaux	10	30	2,3	4
<u>Lapin</u>				
Nécrose musculaire	1*	3*	0,2**	Non disponible

\* Études de tératologie sur le lapin \*\* Exposition déterminée à partir d'une étude toxicocinétique distincte

Le profil toxicologique de la rosuvastatine semble analogue à celui qui a été observé avec d'autres statines. Il découle de son action pharmacologique primaire, c.-à-d. l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase, qui entraîne une baisse de la synthèse du cholestérol.

### **Pouvoir cancérigène/mutagène**

Dans une étude de 104 semaines sur le pouvoir cancérigène, des rats ont reçu des doses de 2, 20, 60 ou 80 mg/kg/jour. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de polypes utérins a été notée uniquement chez les femelles prenant la dose de 80 mg/kg/jour. Cette dose a produit une ASC<sub>0-24</sub> environ 8 fois plus grande (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. L'augmentation de l'incidence de polypes observée aux doses de 2, 20 et 60 mg/kg/jour n'a pas été statistiquement différente de celle observée dans le groupe témoin qui n'a pas reçu de rosuvastatine. La dose de 60 mg/kg/jour a produit une ASC<sub>0-24</sub> environ 5 fois plus grande (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. L'apparition de polypes utérins chez les rates âgées est bien connue. On les considère comme des tumeurs bénignes ou des lésions qualifiées de non cancéreuses chez l'humain.

Dans une étude de 107 semaines sur le pouvoir cancérigène, des souris ont reçu 10, 60, 200 ou 400 mg/kg/jour. La dose de 400 mg/kg/jour était mal tolérée, ce qui a entraîné la fin précoce de ce volet de l'étude. Une augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires a été observée à 200 mg/kg/jour, tandis qu'une augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires a été observée aux doses de 60 et de 200 mg/kg/jour. La dose de 200 mg/kg/jour a entraîné une ASC<sub>0-24</sub> environ 37 fois plus grande (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition

plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. L'augmentation de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires n'a pas été observée à la dose de 10 mg/kg/jour. La dose de 60 mg/kg/jour a entraîné une ASC<sub>0-24</sub> environ 4,9 fois plus élevée (après ajustement en fonction des différences de liaison aux protéines entre les espèces) que l'exposition plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez l'humain à la suite de la prise de 40 mg. La survenue de ces manifestations hépatocellulaires est connue chez les rongeurs traités par des statines, sans que de tels effets n'aient été observés chez des humains.

*In vitro*, la rosuvastatine n'a pas présenté de propriété mutagène ou clastogène, avec ou sans activation métabolique, dans le test d'Ames sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, les lymphomes de souris L-5178y±, de même que l'épreuve des aberrations chromosomiques dans les cellules pulmonaires de hamster chinois. Le test du micronoyau réalisé *in vivo* chez la souris s'est avéré négatif pour la rosuvastatine.

### **Étude de tératologie et de reproduction**

La toxicité de la rosuvastatine (50 mg/kg/jour) sur la reproduction a été évaluée lors d'études sur la fertilité ainsi que le développement pré et post-natal. De légères réductions du gain pondéral maternel et de la consommation alimentaire ont été observées à la dose de 50 mg/kg/jour. La rosuvastatine n'a eu aucun effet néfaste sur l'accouplement, la fertilité des deux sexes, l'implantation et le maintien de la gestation, la morphologie et la survie des petits, lors de l'étude de fertilité effectuée à la dose de 50 mg/kg/jour. Dans une étude d'appréciation visuelle pré et post-natale chez des rates recevant au moins 75 mg/kg/jour, la survie des rejetons à la naissance a baissé aux doses de 125 et 150 mg/kg/jour, de même qu'au début de la lactation à 75 et 100 mg/kg/jour. Dans l'étude principale sur le développement pré et post-natal, la rosuvastatine n'a montré aucun effet néfaste sur la durée de la gestation, la mise bas et la lactation, chez les femelles des deux générations prenant la dose élevée de 50 mg/kg/jour. Faute de données sur les valeurs d'exposition plasmatique (ASC) des rates gravides, les comparaisons avec l'humain ont été effectuées d'après la dose reçue. Une dose de 50 mg/kg/jour revient à 90 fois la dose de 40 mg administrée à un humain de 70 kg.

Le potentiel de la rosuvastatine à causer des effets toxiques sur le développement a été examiné chez des rates gravides recevant jusqu'à 100 mg/kg/jour et des lapines gravides recevant jusqu'à 3 mg/kg/jour. Il a été démontré que la rosuvastatine n'était ni embryofœtolaëtale ni tératogène chez le rat. Lorsqu'une dose de 3 mg/kg/jour, toxique pour la mère, a été administrée à des lapines, l'examen des fœtus n'a révélé aucun signe de mortalité fœtale ni d'effet tératogène.

Dans l'ensemble, la rosuvastatine n'a présenté aucun effet toxique sur la reproduction ou le développement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL *et al.* The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:527-31.
2. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:322-9.
3. Davidson M, Ma P, Stein EA, Gotto A, Raza A, Chitra R, Hutchinson H. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with Type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;89:268-75.
4. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR *et al.* HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000;153:263-72.
5. Kannel W. The Framingham Study: ITS 50 Year Legacy and Future Promise. *J Atheroscler Thromb* 2000;6:60-6.
6. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and Coronary Heart Disease: Predicting Risks by Levels and Ratios. *Ann Intern Med* 1994;121:641-7.
7. Laaskonen R, Ojala JP, Tikanen MJ, Himberg JJ. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:313-7.
8. Martin PD, Dane AL, Nwose OM, *et al.* No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: A new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2002;42(10):1116-21.
9. Martin PD, Kemp J, Dane AL, *et al.* No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42(12):1352-7.
10. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(5):472-7.
11. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Cantarini MV. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2003;25:2215-24.

12. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, *et al.* Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001;87(Suppl):28B-32B.
13. Olsson AG, Pears J, McKellar J, Mizan J, Raza A. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001;88(5):504-8.
14. Pasternak RC *et al.* ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):564-72.
15. Ridker PM, Danielson ED, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
16. Rubins H, Robins SS, Collins D *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

**Fr** **CRESTOR**<sup>®</sup>

comprimés de rosuvastatine calcique

**La présente notice fait partie d'une «monographie» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CRESTOR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CRESTOR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser CRESTOR :

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour vous aider à réduire votre taux de cholestérol ou d'autres matières grasses dans votre sang (comme les triglycérides) et à réduire votre risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

CRESTOR peut être prescrit aux enfants et aux adolescents de 10 à 17 ans qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (une affection héréditaire qui entraîne un taux de cholestérol élevé dans le sang) en vue d'abaisser le taux de cholestérol. Durant un traitement avec CRESTOR, l'enfant/adolescent doit faire l'objet d'une supervision de la part des soignants adultes (qui doivent lire les renseignements fournis ci-dessous avant que l'enfant/adolescent commence un traitement avec CRESTOR).

#### Action de CRESTOR :

CRESTOR<sup>®</sup> est le nom commercial de la rosuvastatine, qui appartient à la classe des médicaments appelés «statines» ou «inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase». L'HMG-CoA réductase est une enzyme qui participe à la régulation du taux de cholestérol dans l'organisme. Les statines sont associées à des modifications au régime alimentaire et à l'exercice physique pour aider à limiter la production de cholestérol dans l'organisme.

CRESTOR peut aider votre organisme en :

- réduisant les taux de cholestérol LDL (mauvais cholestérol) et de triglycérides;
- augmentant le taux de cholestérol HDL (bon cholestérol);
- réduisant le ratio cholestérol total/cholestérol HDL (ratio CT/C-HDL). Ce ratio représente le rapport entre le bon et le mauvais cholestérol.

CRESTOR<sup>®</sup> est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japon. Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

COPYRIGHT 2003, 2008, 2010 ASTRAZENECA CANADA INC.

#### *Qu'est-ce que le cholestérol?*

Le cholestérol n'est qu'une des nombreuses matières grasses dans le sang dont l'organisme a besoin pour fonctionner. Et il est important pour notre santé. Notre organisme utilise le cholestérol de nombreuses façons, par exemple, pour produire des acides biliaires qui aident à digérer les graisses.

Vous ne vous sentez peut-être pas malade ou n'avez pas l'air malade même si votre taux de cholestérol est trop élevé. Toutefois, trop de cholestérol dans le sang peut être mauvais pour la santé. Il peut s'accumuler sur les parois des artères et produire des signes et des symptômes de maladies cardiovasculaires (ou cardiaques).

Il existe deux types de cholestérol très différents.

#### *Cholestérol LDL*

Si le taux de cholestérol LDL est trop élevé, il peut entraîner une accumulation graduelle de cholestérol, appelée plaque, sur les parois des vaisseaux sanguins. Avec le temps, cette plaque peut s'être tellement accumulée qu'elle rétrécit les artères. Des artères étroites peuvent ralentir ou bloquer le flux sanguin aux organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Le blocage du flux sanguin peut produire une crise cardiaque ou un AVC.

#### *Cholestérol HDL*

Le cholestérol HDL transporte le cholestérol LDL des parois des vaisseaux sanguins vers le foie, d'où il peut être éliminé de l'organisme. Il est bon d'avoir un taux élevé de cholestérol HDL.

#### *Importantes valeurs cibles du cholestérol*

Il existe quelques mesures importantes qui portent sur votre cholestérol. En plus des taux de cholestérol HDL et LDL, votre médecin peut aussi suivre votre ratio CT/C-HDL.

#### *Réduire le cholestérol LDL et le ratio*

Selon votre état de santé et vos habitudes de vie, il y a plusieurs mesures que vous pouvez adopter pour abaisser votre cholestérol LDL et votre ratio CT/C-HDL, et augmenter votre cholestérol HDL. Votre médecin vous recommandera peut-être de prendre les mesures suivantes :

- Changer votre régime alimentaire pour contrôler votre poids et/ou réduire votre cholestérol.
- Faire de l'exercice physique qui vous convient.
- Arrêter de fumer et éviter les endroits enfumés.
- Cesser de boire de l'alcool ou en boire moins.

Suivez toujours rigoureusement les instructions de votre médecin.

#### **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser CRESTOR :**

Ne prenez pas CRESTOR si :

- vous avez actuellement une maladie du foie;
- vous êtes enceinte ou pensez qu'il est possible que vous le soyez. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez CRESTOR, arrêtez de le prendre immédiatement et informez-en votre médecin, car CRESTOR ne doit pas être pris par une femme enceinte;
- vous allaitez;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'ingrédient actif ou à l'un des autres ingrédients de CRESTOR (voir **Ingrédients non médicinaux**);
- vous prenez de la cyclosporine (utilisée après une transplantation d'organe, par exemple).

**Ingrédient médicinal :**

Rosuvastatine calcique.

**Ingrédients non médicinaux :**

Phosphate de calcium, crospovidone, triacétate de glycérol, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane.

CRESTOR contient du lactose et des colorants, mais ne contient pas de gluten.

**Formes pharmaceutiques :**

Les comprimés pelliculés CRESTOR se présentent en concentrations de 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Grossesse**

CRESTOR ne doit pas être pris par une femme enceinte. Le cholestérol et certains de ses dérivés sont essentiels au développement du fœtus. Les médicaments qui réduisent le cholestérol peuvent être dangereux pour le fœtus. Si vous devenez enceinte, arrêtez immédiatement de prendre CRESTOR et informez-en votre médecin.

Si vous êtes en âge de procréer, discutez avec votre médecin des risques pour le fœtus et de l'importance d'employer une méthode contraceptive.

Avant de prendre vos comprimés CRESTOR, informez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez des problèmes de thyroïde;
- vous buvez régulièrement *trois verres ou plus* de boissons alcoolisées par jour;
- vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires;
- vous avez eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

CRESTOR<sup>®</sup> est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japon. Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

COPYRIGHT 2003, 2008, 2010 ASTRAZENECA CANADA INC.

(statine) tel que l'atorvastatine (LIPITOR<sup>®</sup>), la fluvastatine (LESCOL<sup>®</sup>), la lovastatine (MEVACOR<sup>®</sup>), la pravastatine (PRAVACHOL<sup>®</sup>), la rosuvastatine (CRESTOR<sup>®</sup>) ou la simvastatine (ZOCOR<sup>®</sup>) ou vous avez développé une allergie ou une intolérance à ces médicaments;

- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous êtes diabétique;
- vous avez subi une chirurgie ou d'autres lésions tissulaires;
- vous faites de l'exercice physique de façon excessive.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre, de même que des produits de santé naturels, car des interactions médicamenteuses peuvent se produire. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- tout autre médicament qui abaisse le cholestérol, tels les fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), la niacine ou l'ézétimibe;
- la warfarine (ou tout autre médicament utilisé pour éclaircir le sang);
- le ritonavir en association avec un autre inhibiteur de la protéase (pour le traitement de l'infection au VIH);
- des antiacides (usage fréquent). Abstenez-vous de prendre des antiacides dans les 2 heures qui suivent ou qui précèdent l'administration de CRESTOR.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Votre médecin a prescrit ce médicament uniquement pour vous. N'en donnez pas à d'autres personnes même si leurs symptômes sont les mêmes que les vôtres; cela pourrait nuire à leur santé.

Suivez toujours attentivement les directives de votre médecin et continuez de prendre votre médicament même si vous vous sentez bien.

- Avalez chaque comprimé entier avec de l'eau. Prenez CRESTOR en une seule dose.
- CRESTOR peut être pris avec ou sans aliments, le matin ou le soir; ce qui compte, c'est de le prendre à la même heure chaque jour.
- Ne changez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre le médicament sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.
- Si vous tombez malade, devez subir une intervention chirurgicale ou avez besoin d'un traitement médical pendant que vous prenez CRESTOR, informez le médecin ou le pharmacien que vous prenez CRESTOR.
- Si vous devez consulter un autre médecin pour quelque raison que ce soit, assurez-vous de l'informer de tous les médicaments que vous prenez, y compris CRESTOR.

Pour vous aider à faire le suivi de vos doses, CRESTOR est présenté dans une plaquette alvéolée avec un jour de la semaine imprimé au dos de chaque alvéole. Entamez la plaquette par le comprimé qui correspond au jour de la semaine, et continuez à prendre les comprimés dans l'ordre jusqu'à ce qu'il n'en reste plus.

Il y a 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine et un comprimé supplémentaire pour un total de 15 comprimés par plaquette. Les 15 comprimés sont tous identiques, y compris celui marqué «Prenez ce comprimé à la fin». Une fois que vous aurez fini de prendre les 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine, prenez le comprimé marqué «Prenez ce comprimé à la fin» avant de commencer votre prochaine plaquette.

N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir pris tous les comprimés.

**Dose habituelle :**

**Adultes**

On commence habituellement le traitement par CRESTOR avec le comprimé de 10 mg pris une fois par jour. On peut demander à certaines personnes de commencer le traitement avec le comprimé de 5 mg pris une fois par jour, alors que d'autres peuvent commencer avec le comprimé de 20 mg pris une fois par jour.

Après avoir vérifié la quantité de lipides dans votre sang, votre médecin peut décider d'ajuster votre dose jusqu'à ce que vous preniez la quantité de CRESTOR qui vous convient. La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

**Enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote**

On commence habituellement le traitement par CRESTOR avec une dose de 5 mg prise une fois par jour. Après avoir vérifié la quantité de lipides dans le sang de l'enfant/adolescent, le médecin pourra décider d'ajuster la dose jusqu'à ce que l'enfant/adolescent prenne la quantité de CRESTOR qui lui convient. La dose quotidienne maximale est de 10 mg.

**Surdosage :**

Il n'y a pas de traitement spécifique du surdosage. Communiquez avec votre médecin ou l'hôpital le plus près de chez vous.

Pour obtenir de l'aide si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

**Dose oubliée :**

**Ne prenez pas une double dose.** Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le le plus tôt possible. Mais s'il est presque

temps pour la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez seulement la prochaine dose.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

La plupart des gens n'ont pas d'effets secondaires lorsqu'ils prennent CRESTOR. Toutefois, tout médicament peut causer des effets indésirables. Ces effets sont habituellement légers et disparaissent peu après le début du traitement.

Consultez promptement votre médecin ou votre pharmacien si les symptômes suivants persistent ou deviennent inconfortables :

- maux d'estomac
- maux de tête
- constipation
- étourdissements
- malaise général

Plus rarement, certaines personnes peuvent présenter d'autres effets secondaires comme des éruptions cutanées, des démangeaisons et de l'urticaire.

Très rarement, certaines personnes peuvent présenter une jaunisse, une maladie du foie appelée hépatite, de la douleur aux articulations ou des pertes de mémoire. Il arrive très rarement que certaines personnes présentent une inflammation du pancréas, appelée pancréatite, dont un des symptômes est une douleur intense à l'estomac.

Effets secondaires possibles signalés à l'emploi de certaines statines : troubles respiratoires, y compris toux persistante et/ou essoufflement, ou fièvre; troubles de l'humeur, y compris dépression; troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars; dysfonction érectile.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Douleur musculaire inexpliquée	√	
	Sensibilité ou faiblesse musculaires	√	

CRESTOR® est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japon. Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Faiblesse générale, surtout si vous ne vous sentez pas bien		√	
Urine brunâtre ou de couleur anormale		√	
Difficulté à respirer ou à avaler			√
Enflure du visage ou de la langue			√
Démangeaisons cutanées intenses avec des plaques en relief sur la peau (urticaire)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise de CRESTOR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- RANGEZ LES COMPRIMÉS DANS UN ENDROIT SÛR hors de la vue et de la portée des enfants. Les comprimés pourraient faire du tort aux enfants.
- Gardez le médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et évitez les endroits chauds ou humides comme la salle de bains ou la cuisine.
- Conservez vos comprimés dans leur contenant d'origine.
- Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, rapportez les comprimés non utilisés au pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination.
- Ne prenez pas le médicament après la date limite indiquée sur l'emballage.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

**En ligne, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**

**Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345**

**En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**

**Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789**

**Par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada, à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

**REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.**

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.**

On peut trouver les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :

Renseignements : 1-800-461-3787

Customer Inquiries : 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par :

AstraZeneca Canada Inc. Mississauga, Ontario L4Y 1M4

CRESTOR<sup>®</sup> est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japon.

CRESTOR<sup>®</sup> est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japon. Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

COPYRIGHT 2003, 2008, 2010 ASTRAZENECA CANADA INC.

Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca 2003, 2008, 2010

Dernière révision : 15 octobre 2010

CRESTOR<sup>®</sup> est une marque de commerce du groupe AstraZeneca, sous licence de Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japon.  
Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.  
COPYRIGHT 2003, 2008, 2010 ASTRAZENECA CANADA INC.