

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

Crestor® (rosuvastatine) et effets indésirables musculaires dose-dépendants

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), AstraZeneca souhaite porter à votre connaissance de nouvelles informations importantes de pharmacovigilance ayant conduit à des modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Crestor® (rosuvastatine). Celles-ci précisent les modalités d'initiation du traitement, l'ajustement posologique ainsi que les contre-indications pour des groupes spécifiques de patients.

Contexte

Crestor® est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase enregistré dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle en mars 2003. En France, seuls les comprimés dosés à 10 et 20 mg sont commercialisés. Crestor® est indiqué dans le traitement :

- *des hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.*
- *de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.*

Au sein de la classe des statines, la toxicité musculaire est un effet indésirable connu, dose-dépendant, conduisant dans de rares cas à une rhabdomyolyse pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation de Crestor® au niveau mondial. Le RCP a été récemment modifié pour indiquer qu'une rhabdomyolyse pouvait survenir dans de rares cas (<1/10 000) lors de l'utilisation de Crestor®. Une évaluation récente des cas de rhabdomyolyse rapportés avec Crestor® montre que le risque augmente avec des doses supérieures à 20 mg, en particulier chez des patients présentant des facteurs favorisants ou recevant un traitement concomitant par des fibrates. Les modifications du RCP, effectives immédiatement et renforçant le bon usage de Crestor®, sont résumées ci-après :

Nouvelles recommandations de prescription

1. Initiation du traitement

Tous les patients doivent débiter le traitement par Crestor® à la posologie de 10 mg une fois par jour, y compris ceux traités préalablement par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

2. Ajustement de la posologie

Un délai de 4 semaines doit être respecté avant toute augmentation de la posologie.

La posologie peut être augmentée à 20 mg si cela s'avère nécessaire au regard de l'objectif thérapeutique et de la réponse du patient selon les recommandations de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr / Rubrique Documentation & publications / recommandations de bonne pratique).

Un nombre plus élevé d'effets indésirables a été rapporté à la dose de 40 mg comparé aux doses plus faibles. En conséquence, un doublement de la dose à 40 mg pourra être envisagé uniquement chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier. Une dose de 40 mg ne sera initiée qu'après avis d'un spécialiste.

3. Contre-indications

La dose de 40 mg est contre-indiquée en présence des facteurs favorisants de myopathie/rhabdomyolyse suivants :

- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques
- antécédents personnels d'atteintes musculaires avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate
- consommation excessive d'alcool
- situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine
- patients japonais ou chinois
- association aux fibrates

Conclusions

Tous les patients doivent impérativement débiter leur traitement par Crestor® à la dose initiale de 10 mg, une fois par jour. Toute augmentation de posologie devra se faire strictement en conformité avec le RCP.

Si certains de vos patients sont traités à la posologie de 40 mg par jour, nous vous recommandons de vous assurer lors de la prochaine consultation que cette posologie s'inscrit bien dans les nouvelles modalités de prescription.

En France, le remboursement de Crestor® est réservé à un traitement en 2^{ème} intention, c'est-à-dire aux patients n'ayant pas atteint les objectifs de réduction du LDL-C recommandés par l'Afssaps, malgré un traitement bien suivi à la posologie maximale tolérée d'une autre statine. Le remboursement n'intervient que si la posologie journalière ne dépasse pas 20 mg sauf pour les hypercholestérolémies familiales homozygotes.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans les premières pages du Dictionnaire Vidal).

Vous trouverez ci-après le nouveau RCP avec mise en exergue des modifications apportées.

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire au numéro de téléphone suivant : 0 800 94 48 38.

Christine Hache
Pharmacien Responsable

Bernard Hamelin
Directeur Médical