

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

###### Traitement des hypercholestérolémies

Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.

Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipidémisants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

###### Prévention des événements cardiovasculaires

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

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Avant de débiter le traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant adapté qu'il devra continuer pendant toute la durée du traitement.

La posologie sera adaptée selon l'objectif thérapeutique et la réponse du patient, en fonction des recommandations en vigueur.

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

###### Traitement des hypercholestérolémies

La dose initiale recommandée est de 5 ou 10 mg une fois/jour par voie orale aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients précédemment traités par un autre inhibiteur de l'HMG-CoA Réductase. Pour un patient donné, le choix de la dose initiale devra tenir compte du taux de LDL-C, du risque cardiovasculaire potentiel ainsi que du risque de survenue d'effets indésirables.

Une augmentation de la posologie à la dose supérieure peut se faire après 4 semaines si besoin est (Cf. rubrique 5.1).

Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (Cf. rubrique 4.8), une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg) ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (Cf. rubrique 4.4). Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg.

###### Prévention des événements cardiovasculaires :

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

### **Utilisation pédiatrique:**

L'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes.

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

Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale usuelle est de 5 mg. Les doses usuelles varient de 5 à 20 mg une fois par jour par voie orale.

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

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

### **Enfants de moins de 10 ans**

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

### **Utilisation chez le sujet âgé :**

Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans (Cf. rubrique 4.4).

Aucun autre ajustement thérapeutique lié à l'âge n'est nécessaire

### **Posologie chez l'insuffisant rénal :**

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

Une dose initiale de 5 mg est recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60ml/min),

La dose de 40 mg est également contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

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

### **Posologie chez l'insuffisant hépatique :**

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

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

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

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

### **Race**

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

### **Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie :**

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

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

## **4.3. Contre-indications**

Non modifié

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Effets rénaux :

Une protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez les patients traités par de fortes doses de Crestor, en particulier à la dose de 40 mg.

Elle est, dans la plupart des cas, transitoire ou intermittente. Cette protéinurie n'apparaît pas être un facteur prédictif d'une affection rénale aiguë ou évolutive (Cf. rubrique 4.8).

Le taux de notification d'évènements rénaux sérieux depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Des tests fonctionnels rénaux devront être envisagés régulièrement au cours du suivi des patients traités par une dose de 40 mg.

##### Effets musculaires :

Des effets musculaires tels que des myalgies, des myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par Crestor à toutes les doses, en particulier aux doses > 20 mg.

De très rares cas de rhabdomyolyses ont été rapportés lors de l'utilisation d'ézétimibe en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Une interaction pharmacodynamique ne peut pas être exclue (Cf. rubrique 4.5) et toute précaution doit être prise lors d'une utilisation associée. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de notification de rhabdomyolyses associé à Crestor depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

##### Dosage de la créatine phosphokinase (CPK) :

Le dosage des CPK ne doit pas être pratiqué après un effort musculaire intense ou en présence d'une autre cause possible d'élévation des CPK qui pourrait fausser l'interprétation des résultats. Si le taux de CPK initial est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le taux devra être reconstrôlé dans les 5 à 7 jours suivants. Si le taux initial de CPK > 5 fois la normale est confirmé, le traitement ne devra pas être débuté.

##### Avant le traitement :

Crestor, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, sera prescrit avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant de myopathie/rhabdomyolyse.

Ces facteurs incluent :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,
- antécédents personnels d'atteinte musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou avec un fibrate,
- consommation excessive d'alcool,
- âge > 70 ans,
- situations favorisant une élévation des taux plasmatiques de rosuvastatine (Cf. rubrique 5.2).
- association aux fibrates

Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique. Si le taux initial de CPK est significativement élevé (supérieur à 5 fois la normale), le traitement ne doit pas être débuté.

##### Pendant le traitement :

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement tout symptôme musculaire inexplicé, à type de douleurs, fatigue musculaire, crampes, particulièrement si elles sont associées à des malaises ou de la fièvre. Un dosage des CPK doit être pratiqué chez ces patients. Le traitement sera interrompu en cas d'élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire importante avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale).

Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK revient à la normale, la ré-introduction de Crestor ou d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, à la dose la plus faible pourra être envisagée sous surveillance clinique attentive.

En l'absence de signes cliniques, la surveillance systématique des CPK n'est pas nécessaire.

Durant les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des effets musculaires chez quelques patients traités par Crestor en association à d'autres traitements.

Cependant, une augmentation de l'incidence des cas de myosites et de myopathies a été observée chez des patients traités par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec des fibrates dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase et les macrolides.

Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie quand il est associé à certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'association de Crestor et du gemfibrozil n'est donc pas recommandée. Le bénéfice obtenu de l'association de Crestor avec les fibrates ou la niacine sur les paramètres lipidiques sera évalué en fonction du risque potentiel de telles associations. La dose de 40 mg est contre-indiquée en cas d'association aux fibrates. (Cf. rubriques 4.5 et 4.8).

Crestor ne doit pas être utilisé en cas de survenue de symptômes graves, aigus suggérant une myopathie ou prédisposant à l'apparition d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (ex. infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, électrolytiques ou endocriniens sévères ou épilepsie non contrôlées).

### **Effets hépatiques :**

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

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement et 3 mois après. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale doit conduire à l'arrêt du traitement ou à une diminution de la dose. Le taux de notification d'événements hépatiques sérieux (consistant principalement à une augmentation des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la pathologie sous-jacente devra être traitée avant tout démarrage d'un traitement par Crestor.

### **Race**

Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez des sujets asiatiques comparativement aux caucasiens. (Cf rubriques 4.4 et 5.2).

### **Inhibiteurs de protéases :**

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéases est déconseillée (Cf. rubrique 4.5).

### **Intolérance au lactose :**

Les patients atteints de problèmes rares héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Pneumopathie interstitielle**

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

### **Diabète de type II**

Chez les patients ayant une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, le traitement par rosuvastatine a été associé à une augmentation du risque de diabète de type II (voir rubrique 4.8).

### **Population pédiatrique**

L'évaluation de la croissance (taille), du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle), et les caractéristiques secondaires de maturation sexuelle en fonction des stades de Tanner chez les patients pédiatriques de 10 à 17 ans traités par de la rosuvastatine sont limitées à une période d'un an. Après 52 semaines de traitement, aucun effet sur la croissance, le poids et l'IMC ou la maturation sexuelle n'a été détecté (voir rubrique 5.1). L'expérience issue des essais cliniques chez les enfants et les adolescents est limitée et les effets à long terme de la rosuvastatine (> 1 an) sur la puberté sont inconnus.

Dans une étude clinique réalisée chez les adolescents et les enfants recevant de la rosuvastatine pendant 52 semaines, les élévations de CPK > 10x LSN et les symptômes musculaires suivant un exercice ou une augmentation de l'activité physique ont été observés plus fréquemment que dans les essais cliniques conduits chez l'adulte (voir rubrique 4.8).

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

Non modifié

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec Crestor sont généralement légers et transitoires.

Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4% des patients traités par Crestor ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.

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

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

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

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

##### **Troubles du système immunitaire :**

Rares : réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème

##### **Troubles endocriniens :**

Fréquent : diabète de type II<sup>1</sup>

##### **Troubles du système nerveux central :**

Fréquents : céphalées, vertiges

##### **Troubles gastro-intestinaux :**

Fréquents : constipation, nausées, douleurs abdominales

Rare : pancréatite

##### **Affections cutanées et des annexes :**

Peu fréquents : prurit, rash et urticaire

##### **Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux :**

Fréquent : myalgie

Rare : myopathie (y compris myosites) et rhabdomyolyse

##### **Troubles généraux :**

Fréquent : asthénie

<sup>1</sup> : observé dans l'étude JUPITER (rapporté avec une fréquence globale de 2,8% avec la rosuvastatine et 2,3% avec le placebo) principalement chez les patients avec une glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l.

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

##### **Effets rénaux :**

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

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

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

### **Effets musculaires:**

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

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

Si les taux de CPK sont élevés (supérieurs à 5 fois la normale), le traitement doit être interrompu (Cf. rubrique 4.4).

### **Effets hépatiques :**

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

### **Expérience depuis la mise sur le marché :**

En complément des informations ci-dessus, les événements indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché de Crestor :

### **Troubles du système nerveux :**

Très rares : polyneuropathie, perte de mémoire

### **Troubles respiratoires, thoraciques et troubles médiastinaux :**

Inconnue : toux, dyspnée

### **Troubles gastro-intestinaux :**

Inconnue : diarrhée

### **Affections cutanées et des annexes :**

Inconnue : syndrome de Stevens-Johnson

### **Troubles hépatobiliaires :**

Très rares : ictère, hépatites

Rare : augmentation des transaminases

### **Troubles musculaires :**

Très rare : arthralgie

### **Troubles rénaux :**

Très rare : hématurie

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

Inconnue : oedème

### **Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec quelques statines :**

Dépression

Troubles du sommeil, y compris insomnies et cauchemars

Troubles sexuels

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors de traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Le taux de notification de rhabdomyolyses, d'événements rénaux sérieux et d'événements hépatiques sérieux (consistant principalement à une augmentation des transaminases hépatiques) depuis la mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

### **Population pédiatrique :**

Des élévations de la créatine kinase > 10 fois la LSN (limite supérieure de la normale) ainsi que des symptômes musculaires après une activité physique augmentée ont été observés plus fréquemment dans une étude clinique de 52 semaines réalisée chez des enfants, des adolescents, comparativement à des adultes (voir rubrique 4-4).

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

#### 4.9. Surdosage

Non modifié

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

**Code ATC : C10A A07**

##### Mécanisme d'action

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

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

##### Effets pharmacodynamiques

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

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

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

Tableau 1 : Résultats sur les paramètres lipidiques en fonction de la dose chez les patients avec hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)

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

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

##### Efficacité clinique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La réduction du risque absolu du taux d'événements pour 1000 patient-années a été de 8.8.

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

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

Dans l'étude JUPITER l'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables a été de 6,6% pour les sujets traités par rosuvastatine et de 6,2% pour ceux recevant le placebo. Les événements indésirables les plus fréquents entraînant le plus fréquemment l'arrêt de l'étude étaient : les myalgies (rosuvastatine 0,3%, placebo 0,2%), douleur abdominale (rosuvastatine 0,03%, placebo 0,02%), et éruption cutanée (rosuvastatine 0,02%, placebo 0,03%). Les événements indésirables les plus fréquents, avec une fréquence supérieure ou égale au placebo étaient : les infections du tractus urinaires (rosuvastatine 8,7%, placebo 8,6%), rhinopharyngite (rosuvastatine 7,6%, placebo 7,2%), douleur lombaire (rosuvastatine 7,6%, placebo 6,9%), et myalgie (rosuvastatine 7,6%, placebo 6,6%).

## **Population pédiatrique :**

Dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo de 12 semaines (n= 176, 97 garçons et 79 filles), suivie d'une période de titration de la dose de rosuvastatine en ouvert pendant 40 semaines (n= 173, 96 garçons et 77 filles), les patients âgés de 10-17 ans (stade II-V sur l'échelle de Tanner, filles 1 an au moins après l'apparition des règles) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont reçu soit de la rosuvastatine 5mg, 10mg ou 20mg soit un placebo une fois par jour pendant 12 semaines puis ils ont tous reçu de la rosuvastatine une fois par jour pendant 40 semaines. A l'entrée dans l'étude, approximativement 30% des patients étaient âgés de 10-13 ans et approximativement 17%, 18%, 40% et 25% étaient respectivement au stade II, III, IV et V sur l'échelle de Tanner.

Le LDL-C a été réduit dans le groupe rosuvastatine 5mg, 10mg et 20mg de 38,3%, 44,6% et 50% respectivement comparé à 0,7% dans le groupe placebo.

A la fin de la période de 40 semaines, période de titration en ouvert de la rosuvastatine jusqu'aux objectifs recommandés avec augmentation de doses allant jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour, 70 patients sur 173 (40,5%) ont atteint l'objectif de LDL-C de moins de 2,8 mmol/l.

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

L'expérience issue des essais cliniques chez les enfants et les adolescents étant limitée, les effets à long terme de la rosuvastatine (> 1 an) sur la puberté sont inconnus. Cette étude (n= 176) n'était pas conçue pour la détection d'effets indésirables rares.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

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

### **Distribution**

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

### **Métabolisme**

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

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

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

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

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

### **Excrétion**

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

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

### **Linéarité**

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

## **Populations particulières**

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

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

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

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

**Insuffisance rénale** : dans une étude incluant des patients avec différents degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou de N-desméthyl. Cependant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) entraîne une multiplication par 3 des concentrations plasmatiques et une multiplication par 9 de la concentration du métabolite N-desméthyl comparées à celles des volontaires sains.

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

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

**Population pédiatrique** : Chez les enfants âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été complètement caractérisés.

Une petite étude de pharmacocinétique réalisée chez 8 enfants avec la rosuvastatine (prise sous forme de comprimés) a montré chez ces enfants une exposition comparable à celle des adultes.

De plus, les résultats montrent qu'une variation importante de l'effet en fonction de la dose n'est pas attendue.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

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

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

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

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

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

Non modifié

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

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

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

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

Non modifié

#### Sommaire notice

Non modifié

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

#### Classe pharmacothérapeutique

CRESTOR appartient au groupe des médicaments appelés statines.

#### Indications thérapeutiques

CRESTOR vous a été prescrit parce que

- vous avez un taux élevé de cholestérol ce qui signifie que vous présentez un risque de faire une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.  
Il vous est recommandé de prendre des statines, car parfois un régime alimentaire adapté et une activité physique ne suffisent pas à corriger votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre le régime hypocholestérolémiant et l'activité physique en même temps que la prise de Crestor.
- vous avez d'autres facteurs qui augmentent votre risque d'avoir une attaque cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou des problèmes de santé liés à ces facteurs.

Une attaque cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou des problèmes de santé liés à ces facteurs peuvent être causés par une maladie appelée l'athérosclérose. L'athérosclérose est due à une accumulation de dépôts de graisse dans vos artères.

Pourquoi il est important de continuer de prendre CRESTOR :

Crestor est utilisé pour corriger le taux de substances grasses dans le sang appelé lipides, le plus fréquent étant le cholestérol.

Il y a différents types de cholestérol dans le sang- le « mauvais cholestérol » (LDL-C) et le « bon cholestérol » (HDL-C).

- CRESTOR peut réduire le « mauvais cholestérol » et augmenter le « bon cholestérol ».
- Il agit en aidant à bloquer la production de « mauvais cholestérol » par votre organisme. Il améliore également l'aptitude de votre corps à l'éliminer de votre sang.

Pour la plupart des personnes, un taux de cholestérol élevé n'a pas de conséquence sur la façon dont elles se sentent parce que cela n'entraîne aucun symptôme. Cependant, sans traitement, des dépôts gras peuvent s'accumuler sur la paroi des vaisseaux sanguins et réduire leur diamètre.

Parfois, ce rétrécissement des vaisseaux peut empêcher le passage du sang jusqu'au cœur ou au cerveau conduisant à une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

En diminuant votre taux de cholestérol, vous pouvez réduire le risque d'avoir une attaque cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou des problèmes de santé qui y sont liés.

Il est très important de continuer à prendre CRESTOR, même si votre taux de cholestérol revient à la normale, parce qu'il prévient la remontée de votre taux de cholestérol et donc l'accumulation de dépôts de graisse. Cependant, vous devez arrêter votre traitement si votre médecin vous le dit, ou si vous découvrez que vous êtes enceinte.

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

### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

### Contre-indications

Non modifié

### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

#### Prendre des précautions particulières avec CRESTOR :

Avant de prendre ce traitement, prévenez impérativement votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- si vous avez des problèmes hépatiques;
- si vous avez des problèmes rénaux ;
- si vous avez des douleurs musculaires répétées ou inexplicables, des antécédents personnels ou familiaux ou si vous avez déjà présenté des douleurs musculaires avec un autre médicament abaissant les taux de cholestérol ; contacter immédiatement votre médecin si vous avez des douleurs musculaires inexplicables particulièrement si vous ne vous sentez pas bien ou si vous avez de la fièvre ;
- si vous consommez régulièrement des quantités importantes d'alcool ;
- si vous avez des troubles de la thyroïde ;
- si vous êtes déjà traité par un autre médicament abaissant le taux de cholestérol appelé fibrates ; veuillez consulter les informations contenues dans la notice ;
- si vous prenez un traitement contre l'infection au VIH, par exemple du lopinavir / ritonavir, reportez vous à la rubrique « Interactions avec d'autres médicaments » ;
- si le patient est un enfant âgé de moins de 10 ans : CRESTOR ne doit pas être donné aux enfants de moins de 10 ans ;
- si le patient est âgé de moins de 18 ans : la dose de 40mg ne doit pas être utilisée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.
- si vous avez plus de 70 ans (votre médecin a besoin de choisir la dose initiale de CRESTOR adaptée pour vous) ;
- si vous avez une insuffisance respiratoire grave,
- si vous êtes d'origine asiatique (japonais, chinois, philippin, vietnamien, coréen et indien) (votre médecin a besoin de choisir la dose initiale de CRESTOR adaptée pour vous).
- Si vous êtes concernés par l'une de ces situations (ou si vous avez un doute) :
- vous ne devez pas prendre CRESTOR 40 mg (le dosage le plus élevé) ; vous devez vérifier avec votre médecin ou pharmacien la dose de CRESTOR avant de débuter le traitement.

Chez un petit nombre de sujets, les statines peuvent avoir un effet sur le foie, ceci est identifié par un simple test de recherche d'augmentation des enzymes du foie dans le sang. Pour cette raison, votre médecin pratiquera habituellement un test sanguin (bilan hépatique) avant traitement et au cours du traitement.

### Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

### Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

### Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

### Sportifs

Non modifié

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

Non modifié

#### Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

### 3. COMMENT PRENDRE CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?

#### Instructions pour un bon usage

Non modifié

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

Respecter l'ordonnance de votre médecin pour la prise de CRESTOR. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### Doses usuelles chez l'adulte:

Si vous prenez CRESTOR pour un taux de cholestérol élevé :

##### *Dose initiale*

Votre traitement avec CRESTOR doit débuter avec une dose de 5 ou 10 mg, même si vous preniez une dose plus élevée d'une autre statine avant.

Le choix de la dose initiale dépendra de votre taux de cholestérol, de vos risques d'avoir une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral et de facteurs pouvant vous rendre plus sensible à certains effets indésirables. Veuillez vérifier avec votre médecin ou votre pharmacien la dose initiale qui vous est le mieux adaptée.

Une dose initiale de 5 mg par jour est recommandée chez les patients : âgés de plus de 70 ans, présentant une insuffisance rénale modérée, des facteurs prédisposant à une myopathie (atteinte musculaire), chez les patients d'origine asiatique (japonais, chinois, philippin, vietnamien, coréen et indien).

##### *Augmentation de la dose et dose maximale quotidienne*

Votre médecin peut décider d'augmenter les doses jusqu'à ce que la posologie soit appropriée pour vous. Si vous débutez à 5 mg, votre médecin peut décider de doubler la dose jusqu'à 10 mg puis 20 mg puis 40 mg si nécessaire.

Si vous commencez avec 10 mg, votre médecin peut décider de doubler la dose jusqu'à 20 mg puis 40 mg si nécessaire. Une période de 4 semaines est nécessaire entre chaque adaptation de dose.

La dose maximale quotidienne est de 40 mg. Cette dose concerne les patients ayant un taux de cholestérol élevé et un risque élevé d'avoir une attaque cardiaque ou un accident cérébral vasculaire pour lesquels le taux de cholestérol n'a pas été suffisamment baissé avec 20 mg.

Si vous prenez CRESTOR pour réduire le risque d'avoir une attaque cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou des problèmes de santé qui y sont liés :

La dose recommandée est de 20 mg une fois par jour. Cependant votre médecin pourra décider d'utiliser une dose plus faible si vous avez l'un des facteurs mentionnés ci-dessus.

#### Doses usuelles chez les enfants âgés de 10 à 17 ans :

La dose initiale usuelle est de 5 mg. Votre médecin pourra augmenter votre dose afin de trouver la dose adaptée de Crestor. La dose maximale de Crestor est 20 mg par jour. Prenez cette dose une fois par jour. La dose de 40 mg de Crestor ne doit pas être utilisée chez les enfants.

#### Prise de vos comprimés

Avalez chaque comprimé en entier avec de l'eau.

**CRESTOR doit être pris une fois par jour.** Vous pouvez prendre le comprimé à tout moment de la journée.

Il est recommandé de prendre votre comprimé chaque jour à la même heure, ceci vous évitera d'oublier de le prendre.

#### Contrôle régulier de votre cholestérol

Il est important que vous retourniez voir votre médecin pour des contrôles réguliers de votre cholestérol afin d'être sûr que ce dernier est bien contrôlé. Votre médecin peut décider d'augmenter la dose de CRESTOR jusqu'à ce qu'elle soit appropriée pour vous.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

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

Non modifié

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

#### *Description des effets indésirables*

Comme tout médicament, CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Il est important que vous soyez informés des effets indésirables possibles. Ils sont habituellement légers et de courte durée.

Arrêtez de prendre CRESTOR et consultez immédiatement un médecin si vous avez les réactions allergiques suivantes :

- difficulté à respirer avec ou sans gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge qui peut causer des difficultés pour avaler
- démangeaison sévère de la peau (avec des cloques).

Consultez votre médecin immédiatement si vous ressentez des douleurs musculaires inhabituelles qui durent anormalement longtemps.

Les symptômes musculaires sont plus fréquents chez les enfants et adolescents que chez les adultes

Comme avec les autres statines, un très petit nombre de personnes ont eu des problèmes musculaires qui ont rarement entraîné un danger pour la vie de ces personnes (rhabdomyolyses).

#### **Effets indésirables fréquents (1 cas sur 10 et 1 cas sur 100 patients)**

- maux de tête,
- douleurs d'estomac,
- constipation,
- sensation de malaise,
- douleurs musculaires,
- sentiment général de faiblesse,
- vertiges,
- augmentation des protéines dans les urines à la dose de 40 mg – ceci revient généralement à la normale sans avoir à arrêter le traitement.
- Diabète chez les patients ayant un taux de sucre élevé dans le sang.

#### **Effets indésirables peu fréquents (1 cas sur 100 et 1 cas sur 1000 patients)**

- rash cutané, démangeaisons, autres réactions cutanées,
- augmentation des protéines dans les urines – ceci revient généralement à la normale sans avoir à arrêter le traitement de CRESTOR (seulement pour CRESTOR 5mg, 10 mg et 20 mg).

#### **Effets indésirables rares (1 cas sur 1000 et 1 cas sur 10 000 patients)**

- réactions allergiques graves ; elles peuvent se manifester par un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge avec difficultés à avaler et respirer, une démangeaison sévère de la peau (avec des cloques). Si vous ressentez ces signes, vous devez arrêter de prendre CRESTOR et consulter immédiatement un médecin.

- atteintes des muscles chez l'adulte. Par mesure de précaution, si vous ressentez des douleurs musculaires inhabituelles qui durent anormalement longtemps, arrêtez de prendre CRESTOR et consultez votre médecin immédiatement,
- douleur sévère au niveau de l'estomac (inflammation du pancréas),
- augmentation des enzymes du foie dans le sang.

#### **Effets indésirables très rares (1 cas sur 10 000 patients)**

- jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux),
- hépatites (inflammation du foie),
- traces de sang dans les urines,
- atteinte des nerfs de vos bras et de vos jambes (tels que des engourdissements),
- douleur au niveau des articulations,
- perte de mémoire.

#### **Effets indésirables de fréquence inconnue**

- diarrhée,
- syndrome de Stevens-Johnson (réaction bulleuse grave au niveau de la peau, de la bouche, des yeux et des parties génitales).
- Toux
- Essoufflement
- Œdème (gonflement)
- Troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars
- Difficultés sexuelles
- Dépression
- Problèmes respiratoires, y compris toux persistante et/ou essoufflement ou fièvre

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?**

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

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

Non modifié

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

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

### **Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié