

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rosuvastatine ..... 10,00 mg

Sous forme de rosuvastatine calcique

Pour un comprimé pelliculé.

Chaque comprimé contient 91,3 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé de couleur rose, rond, gravé «ZD4522» et «10» sur une face et lisse sur l'autre face.

#### 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 hypolipidémiants (notamment l'aphérèse 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 (voir rubrique 5.1). Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (voir rubrique 4.8), une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg) ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (voir rubrique 4.4). Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg.

###### Prévention des événements cardiovasculaires

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

## **Population pédiatrique**

L'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes.

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

Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose d'initiation usuelle est de 5 mg. Les doses usuelles varient de 5 à 20 mg une fois par jour par voie orale. Les ajustements posologiques doivent être réalisés en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance au traitement de la population pédiatrique, en tenant compte des recommandations des traitements pédiatriques (voir rubrique 4.4). Les enfants et adolescents doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard avant l'initiation du traitement par rosuvastatine, le régime devant être poursuivi pendant la période de traitement. La tolérance et l'efficacité de dose supérieure à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population.

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

*Enfants de moins de 10 ans*

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

## **Utilisation chez le sujet âgé**

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

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

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

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

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

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

Chez les patients avec un score de Child-Pugh  $\leq 7$ , 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 (voir rubrique 5.2). Chez ces patients une évaluation de la fonction rénale sera réalisée (voir rubrique 4.4).

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

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

## **Race**

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

## **Polymorphismes génétiques**

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques peuvent induire une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Chez les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Crestor est recommandée.

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

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

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

## **Traitements concomitants**

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris de rhabdomyolyse) est augmenté lorsque Crestor est administré de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison de leurs interactions avec ces transporteurs protéiques (par exemple la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, y compris des associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir et/ou le tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5). Si possible, des alternatives thérapeutiques doivent être considérées et, si nécessaire, un arrêt temporaire du traitement par Crestor doit être envisagé. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec Crestor est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement associé et les ajustements posologiques de Crestor doivent être attentivement pris en considération (voir rubrique 4.5).

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Affection hépatique évolutive y compris élévations inexplicables et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Myopathie.
- Ciclosporine.
- Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens contraceptifs appropriés.

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

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques.
- Antécédents personnels d'atteinte musculaire 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 asiatiques.
- Association aux fibrates  
(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

### **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 (voir rubrique 4.8).

Le taux de notification d'événements 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 (voir 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 recontrôlé 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 (voir rubriques 4.2, 4.5 et 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.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines, y compris la rosuvastatine. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine.

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 (voir 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.

### **Particularités ethniques**

Les études de pharmacocinétique montrent une augmentation de l'exposition chez des sujets asiatiques comparativement aux caucasiens (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

### **Inhibiteurs de protéases**

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de façon concomitante de la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir. Il doit être pris en considération à la fois le bénéfice hypolypémiant de l'utilisation de Crestor chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases et l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine, à l'initiation du traitement et par la suite, lors de l'augmentation de la dose de Crestor chez les patients traités avec des inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéases n'est pas recommandée à moins que la posologie de Crestor soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

### **Intolérance au lactose**

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **Pneumopathie interstitielle**

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle 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**

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, hypertension) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Dans l'étude JUPITER, l'incidence des cas de diabète était de 2,8% dans le groupe rosuvastatine et de 2,3% dans le groupe placebo. La majorité des patients présentaient une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L.

### **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

### Effet de l'administration concomitante de médicaments sur la rosuvastatine

**Inhibiteurs des transporteurs protéiques :** la rosuvastatine est un substrat pour certains transporteurs protéiques, dont le transporteur hépatocytaire d'influx OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Crestor avec des médicaments inhibiteurs de ces transporteurs protéiques peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

**Ciclosporine :** lors de l'administration concomitante de Crestor et de ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (voir Tableau 1). Crestor est contre-indiqué chez les patients recevant de la ciclosporine de façon concomitante (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de ciclosporine et de Crestor ne modifie pas les concentrations plasmatiques de ciclosporine.

**Inhibiteurs de protéases :** bien que le mécanisme exact d'interaction n'ait pas été élucidé, une utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéases peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1). Par exemple, au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de rosuvastatine 10 mg avec une association de deux inhibiteurs de protéases (300 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir) a entraîné une augmentation de l'ASC et du C<sub>max</sub> de la rosuvastatine, respectivement d'environ 3 et 7 fois leur valeur. L'utilisation concomitante de Crestor et de certaines associations d'inhibiteurs de protéases peut être envisagée après un examen attentif de l'adaptation de la posologie de Crestor basés sur l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

**Gemfibrozil et autres hypolipémiants :** L'association de Crestor et du gemfibrozil augmente la concentration maximale (C<sub>max</sub>) et l'ASC (multipliées par deux) de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

Sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate n'est attendue ; cependant une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate, les autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (doses ≥ à 1g/jour), administrés en association avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, augmentent le risque de myopathie, probablement parce qu'ils sont eux-mêmes à l'origine de myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg est contre-indiquée lors de l'association aux fibrates (voir rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débiter leur traitement avec la dose de 5 mg.

**Ézétimibe :** l'utilisation concomitante de Crestor 10 mg et de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine de 1,2 fois sa valeur chez les patients présentant une hypercholestérolémie (voir Tableau 1). Une interaction pharmacodynamique, au regard des effets indésirables, entre Crestor et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.4).

**Anti-acides :** la prise concomitante de Crestor et d'un anti-acide contenant un hydroxyde d'aluminium et de magnésium entraîne une diminution de la concentration plasmatique de rosuvastatine d'environ 50%. Cet effet diminue si l'anti-acide est administré 2 heures après Crestor. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

**Érythromycine :** l'utilisation concomitante de Crestor et d'érythromycine entraîne une diminution de 20% de l'ASC et une diminution de 30% de la concentration maximale (C<sub>max</sub>) de rosuvastatine. Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

**Cytochrome P450 :** les résultats des études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4).

**Interactions nécessitant des ajustements de la posologie de rosuvastatine (voir Tableau 1) :** lorsqu'il est nécessaire d'administrer de façon concomitante Crestor avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie de Crestor doit être ajustée. Commencer avec une dose de Crestor 5 mg une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'approximativement 2 fois sa valeur ou plus. La dose maximale journalière de Crestor doit être ajustée afin que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne soit pas supérieure à celle d'une dose journalière de 40 mg de Crestor sans interaction médicamenteuse, comme par exemple une dose de Crestor 20 mg avec du gemfibrozil (augmentation de l'exposition de 1,9 fois), et une dose de Crestor 10 mg avec l'association ritonavir/atazanavir (augmentation de l'exposition de 3,1 fois).

**Tableau 1. Effet de l'administration concomitante de médicaments sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; par ordre décroissant de surface) à partir des essais cliniques publiés**

Schéma posologique du médicament administré en association	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC de la rosuvastatine*
Ciclosporine 75 mg 2 fois/jour jusqu'à 200 mg 2 fois/jour, 6 mois	10 mg 1 fois/jour, 10 jours	↑ 7,1 fois
Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg 1 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↑ 3,1 fois
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 17 jours	20 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 2,1 fois
Gemfibrozil 600 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↑ 1,9 fois
Eltrombopag 75 mg 1 fois/jour, 10 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,6 fois
Darunavir 600 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 7 jours	10 mg 1 fois/jour, 7 jours	↑ 1,5 fois
Tipranavir 500 mg / Ritonavir 200 mg 2 fois/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois
Dronédarone 400 mg 2 fois/jour	Non disponible	↑ 1,4 fois
Itraconazole 200 mg 1 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↑ 1,4 fois**
Ezétimibe 10 mg 1 fois/jour, 14 jours	10 mg 1 fois/jour, 14 jours	↑ 1,2 fois**
Fosamprénavir 700 mg / Ritonavir 100 mg 2 fois/jour, 8 jours	10 mg, dose unique	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 jours	40 mg, 7 jours	↔
Silymarine 140 mg 3 fois/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	↔
Fénofibrate 67 mg 3 fois/jour, 7 jours	10 mg, 7 jours	↔
Rifampicine 450 mg 1 fois/jour, 7 jours	20 mg, dose unique	↔
Kétoconazole 200 mg 2 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↔
Fluconazole 200 mg 1 fois/jour, 11 jours	80 mg, dose unique	↔
Erythromycine 500 mg 4 fois/jour, 7 jours	80 mg, dose unique	↓ 28%
Baicaline 50 mg 3 fois/jour, 14 jours	20 mg, dose unique	↓ 47%

\*Les résultats présentés en multiples de (ou x-fois) représentent le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et la rosuvastatine seule. Les résultats présentés en % représentent la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine seule.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », aucun changement par « ↔ », une diminution par « ↓ ».

\*\*Plusieurs études d'interaction ont été effectuées à différentes doses de Crestor, le tableau met en évidence le rapport le plus significatif.

### **Effet de la rosuvastatine sur les médicaments co-administrés**

**Antivitamine K** : comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la posologie de Crestor chez les patients traités par AVK (par exemple la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation de l'INR. L'arrêt de Crestor ou la baisse de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Dans ces conditions, une surveillance de l'INR est recommandée.

**Contraception orale/traitement hormonal substitutif (THS)** : l'utilisation concomitante de Crestor et d'une contraception orale entraîne une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel (respectivement de 26% et 34%). Ces augmentations de taux plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix de la dose du contraceptif oral. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par Crestor et un THS, par conséquent, un effet similaire ne peut être exclu. Cette association a été cependant largement utilisée chez des femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

**Autres médicaments :** sur la base de données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine n'est attendue.

**Population pédiatrique :** les études d'interaction ont été uniquement réalisées chez des adultes. L'étendue des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Crestor est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures de contraception adéquates.

Le cholestérol et ses dérivés étant essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase prime sur le bénéfice attendu d'un traitement par statine lors d'une grossesse. Les études sur l'animal mettent en évidence une toxicité limitée sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu immédiatement.

Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Dans l'espèce humaine, il n'y a pas de données concernant le passage de la rosuvastatine dans le lait maternel (voir rubrique 4.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de Crestor sur l'aptitude à utiliser ou conduire des véhicules. Cependant, sur la base des propriétés pharmacodynamiques de Crestor, aucun effet n'est attendu. Lors de l'utilisation de véhicule ou de la conduite de machine, la survenue possible de vertiges doit être prise en compte.

#### 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.

##### Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables de la rosuvastatine, identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes.

Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante :

Fréquents ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ) ; Peu Fréquents ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ) ; Rares ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ ) ; Très rares ( $< 1/10000$ ) ; Inconnus (fréquence ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles).

**Tableau 2. Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après commercialisation**

Classe de Système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème		
Affections endocriniennes	Diabète de type II <sup>1</sup>				
Affections psychiatriques					Dépression
Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses			Polyneuropathie Perte de mémoire	Troubles du sommeil (y compris insomnies et cauchemars)



Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Toux Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Constipation Nausée Douleur abdominale		Pancréatite		Diarrhée
Affections hépatobiliaires			Augmentation des transaminases	Ictère Hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash Urticaire			Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie		Myopathie (y compris myosite) Rhabdomyolyse	Arthralgie	Myopathie nécrosante à médiation auto-immune
Affections du rein et des voies urinaires				Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein				Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie				Œdème

<sup>1</sup>La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle).

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 et 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 (voir 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.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec quelques statines :

Troubles sexuels

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

Tendinopathies, quelques fois compliquées par une rupture du tendon.

Le taux de notification de rhabdomyolyses, d'évènements rénaux sérieux et d'évènements 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 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 comparativement à celui des adultes.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

### **4.9. Surdosage**

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

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### **Mécanisme d'action**

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

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

#### **Effets pharmacodynamiques**

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

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

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

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

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

valeur initiale).

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 (voir rubrique 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Population pédiatrique**

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

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

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

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

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **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**

**Age et sexe** : il n'y a pas d'effet clinique significatif de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. 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).

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

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

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

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

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

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

**Polymorphisme génétique** : la configuration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant un polymorphisme génétique SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition à la rosuvastatine (ASC) plus importante, par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT et ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique ; néanmoins, chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Crestor est recommandée.

**Population pédiatrique** : 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

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacons (PEHD) :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

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

7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

30 et 100 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### ASTRAZENECA

1, PLACE RENAULT  
92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX  
FRANCE

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

- 362 070-8 ou 34009 362 070 8 0: 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 362 071-4 ou 34009 362 071 4 1: 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 391 694-6 ou 34009 391 694 6 0: 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

- 276 105-1 ou 34009 276 105 1 6: 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 391 695-2 ou 34009 391 695 2 1: 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 391 696-9 ou 34009 391 696 9 9: 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

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

[à compléter par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

---

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

Liste I.

**ANNEXE IIIA**  
**ETIQUETAGE**

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

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

Emballage extérieur et flacon.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé**

Rosuvastatine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Rosuvastatine ..... 10,00 mg

Sous forme de rosuvastatine calcique

Pour un comprimé pelliculé.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire : lactose. Voir la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.

Plaquette : boîte de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés.

Flacon (PEHD) : 30 ou 100 comprimés pelliculés.

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

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Sans objet.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Plaquettes :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacons (PEHD) :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.



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

Sans objet.

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

**Titulaire**

**ASTRAZENECA**  
1, PLACE RENAULT  
92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX  
FRANCE

**Exploitant**

**ASTRAZENECA**  
1, PLACE RENAULT  
92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX  
FRANCE

**Fabricant**

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

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

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Selon la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

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

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquettes.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé

Rosuvastatine

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

Titulaire

ASTRAZENECA

Exploitant

ASTRAZENECA

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

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

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

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

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

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

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé**

Rosuvastatine

#### Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires

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

##### 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.

Ou

- 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 trouvé 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 graisseux 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

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### Contre-indications

**Ne prenez jamais CRESTOR dans les cas suivants :**

- **Si vous êtes allergique à la rosuvastatine** ou à l'un des autres composants du produit.
- Si vous **êtes enceinte**, si vous allaitez, **arrêtez immédiatement** le traitement et prévenez votre médecin ; il convient de prendre un contraceptif approprié pour éviter d'être enceinte pendant le traitement par CRESTOR.
- **Si vous avez actuellement des problèmes hépatiques.**
- **Si vous avez des problèmes rénaux graves** (si vous avez un doute, demandez à votre médecin).
- **Si vous avez des troubles musculaires appelés myopathie** (douleurs musculaires répétées ou inexplicables).
- **Si vous prenez de la ciclosporine** (utilisée par exemple lors de greffes d'organes).

Si vous êtes concernés par l'une de ces situations (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin.

**De plus, vous ne devez pas prendre 40 mg de CRESTOR (dosage le plus élevé) si :**

- **Vous avez une insuffisance rénale modérée** (en cas de doute, demandez à votre médecin).
- **Vous avez des troubles de la thyroïde.**
- **Vous avez des douleurs musculaires répétées ou inexplicables**, des antécédents personnels ou familiaux de problèmes musculaires ou si vous avez déjà présenté des douleurs musculaires avec un autre médicament abaissant les taux de cholestérol.
- **Vous consommez régulièrement des quantités importantes d'alcool.**
- **Vous êtes d'origine asiatique** (japonais, chinois, philippin, vietnamien, coréen et indien).
- **Vous êtes déjà traité par un autre médicament abaissant les taux de cholestérol appelé fibrates.**

Si vous êtes concernés par l'une de ces situations (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin.

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

**Avertissements et précautions :**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre CRESTOR :

- **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 de problèmes musculaires 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 ; informer également votre médecin ou votre pharmacien si vous avez une faiblesse musculaire qui est constante.
- **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 et ce, même si vous avez déjà pris dans le passé un médicament qui abaisse le taux de cholestérol.
- **si vous prenez un médicament pour traiter l'infection au VIH**, par exemple du ritonavir avec lopinavir et/ou atazanavir, reportez vous à la rubrique « Autres médicaments et CRESTOR ».

#### Enfants et adolescents :

- **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 40 mg 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 40 mg de CRESTOR (le dosage le plus élevé) ; vous devez vérifier avec votre médecin ou pharmacien la dose de CRESTOR avant de débiter 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.

Au cours de votre traitement avec ce médicament, si vous êtes diabétique ou si vous présentez un risque de survenue d'un diabète, vous serez suivi attentivement par votre médecin. Vous pouvez débiter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée.

#### Interactions avec d'autres médicaments

##### **Autres médicaments et CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Dites à votre médecin si vous prenez les médicaments suivants : ciclosporine (utilisée lors de greffes d'organes), warfarine (ou tout autre médicament pour fluidifier le sang), fibrates (comme le gemfibrozil, le fénofibrate), ou tout autre médicament qui abaisse le cholestérol sanguin (comme l'ézétimibe), un antiacide (utilisé pour neutraliser l'acidité de votre estomac), érythromycine (antibiotique), un contraceptif oral (pilule), un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause ou du ritonavir avec du lopinavir et/ou de l'atazanavir (utilisé pour traiter l'infection au VIH - Reportez vous à la rubrique « Avertissements et précautions »). Les effets de ces médicaments pourraient être modifiés par CRESTOR ou pourraient modifier l'effet de CRESTOR.

#### Interactions avec les aliments et les boissons

##### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre CRESTOR avec ou sans aliments.

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

Sans objet.

#### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

##### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas prendre CRESTOR si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, arrêtez le traitement immédiatement et consultez votre médecin. Les femmes doivent éviter une grossesse pendant un traitement par CRESTOR en utilisant un contraceptif adapté.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### Sportifs

Sans objet.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

La plupart des personnes peuvent conduire une voiture ou utiliser une machine lorsqu'ils prennent CRESTOR, leur aptitude n'est pas affectée. Cependant, quelques personnes ont des vertiges lors du traitement par CRESTOR. Si vous éprouvez des vertiges, consultez votre médecin avant de conduire ou d'utiliser une machine.

### Liste des excipients à effet notoire

### Informations importantes concernant certains composants de CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé

Ce médicament contient du lactose.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

### Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### Doses usuelles chez les adultes

**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,
- vos risques d'avoir une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral,
- facteurs pouvant vous rendre plus sensible à certains effets indésirables.

Veillez vérifier auprès de votre médecin ou pharmacien la dose initiale qui vous est le mieux adaptée.

Une dose initiale de 5 mg par jour est recommandée chez les patients :

- **d'origine asiatique** (japonais, chinois, philippin, vietnamien, coréen et indien),
- **âgés de plus de 70 ans**,
- présentant une insuffisance rénale modérée,
- présentant des facteurs prédisposant à une myopathie (atteinte musculaire).

#### 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.

## **Utilisation chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans**

La dose initiale usuelle est de 5 mg. Votre docteur 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 avec ou sans nourriture.

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*

#### **Si vous avez pris plus de CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû:**

Consultez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour avis.

Si vous allez à l'hôpital ou recevez un traitement pour une autre cause, prévenez l'équipe médicale que vous prenez CRESTOR.

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

#### **Si vous oubliez de prendre CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé:**

Ne vous inquiétez pas, prenez seulement votre prochaine dose au bon moment. Ne prenez pas de double dose pour compenser celle que vous avez oubliée de prendre.

### *Risque de syndrome de sevrage*

#### **Si vous arrêtez de prendre CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé:**

Informez votre médecin si vous souhaitez arrêter CRESTOR car votre taux de cholestérol devrait encore augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

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

### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, CRESTOR peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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

**Arrêtez de prendre CRESTOR et consulter 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 (entre 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,
- sensations vertigineuses,
- 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** : vous pouvez débuter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée. Vous serez suivi attentivement par votre médecin au cours de votre traitement avec ce médicament.

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

- éruption cutanée, démangeaisons, autres réactions cutanées,
- augmentation des protéines dans les urines – ceci revient généralement à la normale sans avoir à arrêter le traitement de CRESTOR.

#### **Effets indésirables rares (entre 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 (moins d'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,
- augmentation de la taille de la poitrine chez l'homme et la femme (gynécomastie).

#### **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,
- atteinte des tendons,
- faiblesse musculaire qui est constante.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

#### Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

#### Conditions de conservation

##### Plaquettes :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

##### Flacons (PEHD) :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

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

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

#### Liste complète des substances actives et des excipients

##### **Que contient CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé ?**

##### **La substance active est :**

Rosuvastatine ..... 10,00 mg

Sous forme de rosuvastatine calcique

Pour un comprimé pelliculé.

##### **Les autres composants sont :**

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

#### Forme pharmaceutique et contenu

##### **Qu'est-ce que CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés, de couleur rose, ronds, gravés «ZD4522» et «10» sur une face et lisse sur l'autre face.

Boîte de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes ou flacon de 30 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 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**

##### **ASTRAZENECA**

1, PLACE RENAULT  
92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX  
FRANCE

##### **Exploitant**

##### **ASTRAZENECA**

1, PLACE RENAULT  
92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX  
FRANCE

**Fabricant**

**ASTRAZENECA REIMS**

CHEMIN DE VRILLY  
BP 1050  
51689 REIMS CEDEX 2  
ou

**ASTRAZENECA UK. LTD.**

SILK ROAD BUSINESS PARK  
MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA  
ROYAUME UNI  
ou

**CORDEN PHARMA GMBH**

OTTO-HAHN-STRASSE  
68723 PLANKSTADT  
ALLEMAGNE  
ou

**ASTRAZENECA GMBH**

TINSDALER WEG 183  
22880 WEDEL  
ALLEMAGNE  
ou

**ASTRAZENECA AB**

S-151 85 SODERTALJE  
SUEDE  
ou

**ANDERSONBRECON (UK) LTD.**

UNITS 2-7 WYE VALLEY BUSINESS PARK  
BRECON ROAD - HAY-ON WYE  
HEREFORD - HEREFORDSHIRE - HR3 5PG  
ROYAUME UNI

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

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants:**

Conformément à la réglementation en vigueur.

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Ansm (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.