

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rosuvastatine ..... 20,00 mg  
Sous forme de rosuvastatine calcique

Chaque comprimé contient 182,6 mg de lactose monohydraté.

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond, de couleur rose, gravé «ZD4522» et «20» sur une seule face.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

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.

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

Avant de débuter 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.

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.

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

##### **Utilisation pédiatrique :**

Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité d'emploi ne sont pas établies, l'expérience étant limitée à un faible nombre d'enfants (âgés de 8 ans ou plus) présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. De ce fait, Crestor n'est pas recommandé chez l'enfant à l'heure actuelle.

### **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. rubrique 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**

- 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 ;
- (Cf 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 (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 inexpliqué, 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).

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

#### **+ Ciclosporine**

Lors de l'administration concomitante de Crestor et de ciclosporine, les valeurs de l'AUC de la rosuvastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez le volontaire sain (Cf. rubrique 4.3).

L'administration concomitante de ciclosporine et de Crestor ne modifie pas les concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

#### **+ 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.

#### **+ Gemfibrozil et autres hypolipémiants**

L'association de Crestor et du gemfibrozil, augmente la concentration maximale et l'AUC (multipliées par deux) de la rosuvastatine (Cf. 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 et les autres fibrates ou la niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (doses  $\geq$  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 (Cf. rubriques 4.3 et 4.4). Ces patients doivent aussi débiter leur traitement avec la dose de 5 mg.

#### **+ Ezétimibe**

L'association de Crestor et de l'ézétimibe n'entraîne pas de modification de l'AUC ni de la concentration maximale des deux médicaments.

Cependant, une interaction pharmacodynamique au regard des effets indésirables entre Crestor et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (Cf. rubrique 4.4).

#### **+ 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.

Au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de la rosuvastatine 20 mg à une association de deux inhibiteurs de protéases (400 mg de lopinavir / 100 mg de ritonavir) a entraîné, à l'état d'équilibre, une augmentation de l'ASC<sub>0-24</sub> et du C<sub>max</sub> de la rosuvastatine, respectivement d'environ 2 et 5 fois leur valeur. Par conséquent, l'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'inhibiteurs de protéases est déconseillée chez des patients infectés par le VIH (Cf. rubrique 4.4).

#### + **Antiacides**

La prise concomitante de Crestor et d'un antiacide 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'antiacide 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'AUC (0-t) et une diminution de 30% de la concentration maximale de rosuvastatine.

Cette interaction peut être due à une augmentation de la motilité intestinale induite par l'érythromycine.

#### + **Contraception orale / traitement hormonal substitutif (THS)**

L'utilisation concomitante de Crestor et d'une contraception orale entraîne une augmentation de l'AUC 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. Bien qu'il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour des sujets traités simultanément par Crestor et un THS, 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.

#### + **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.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4). L'administration concomitante d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A4) et de rosuvastatine entraîne une augmentation de 28% de l'AUC de la rosuvastatine ; cette faible augmentation n'étant pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue.

### **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 (Cf. 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 (Cf. 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.

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)

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

Rares : réactions d'hypersensibilité y compris angio-œdème

##### **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

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 hépatobiliaires :**

Très rares : ictère, hépatites

Rare : augmentation des transaminases

#### **Troubles musculaires :**

Très rare : arthralgie

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

Très rare : neuropathie périphérique, perte de mémoire

#### **Troubles rénaux :**

Très rare : hématurie

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.

## **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 : 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).

La prévention des complications cardiovasculaires associées à des anomalies lipidiques telle que la maladie coronaire n'a pas été démontrée avec la rosuvastatine ; les études de morbi/mortalité n'étant pas terminées.

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).

## **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** : pas d'effet clinique significatif sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine.

**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.

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

Les données précliniques conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas mis en évidence de risques particuliers chez l'homme.

Chez le rat, les études pré et post-natales, ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction se traduisant par une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants. Ces effets ont été observés à des doses materno-toxiques plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium.  
Pelliculage : lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

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

Pour les plaquettes thermoformées :

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Pour les flacons (PEHD) :

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

Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.

### **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 sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

30 et 100 comprimés en flacon (PEHD).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

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

**ASTRAZENECA**

1, place Renault

92844 RUEIL MALMAISON CEDEX

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

- 362 074 - 3 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium)
- 362 076 - 6 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium)

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

Plaquettes thermoformées.

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé**

Rosuvastatine

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Rosuvastatine ..... 20,00 mg

Sous forme de rosuvastatine calcique

Pour un comprimé pelliculé.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire : lactose.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.

Boîte de 7 – 14 – 15 – 20 – 28 – 30 – 42 – 50 – 56 – 60 – 84 – 98 ou 100 comprimés.

#### **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 portée et de la vue des enfants.

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

Lire attentivement la notice avant utilisation.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Pour les plaquettes thermoformées :

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

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

Pour les flacons (PEHD) :

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

Conserver le conditionnement primaire 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

Exploitant

**ASTRAZENECA**

1, place Renault  
92844 RUEIL MALMAISON CEDEX

Fabricants

**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

**NV ASTRAZENECA SA**

SCHAESSESTRAAT 15  
B-9070, DESTELBERGEN  
BELGIQUE

ou

**ASTRAZENECA FARMACEUTICA SPAIN, S.A**

LA RELVA S/N  
36400 PORRIÑO (PONTEVEDRA)  
ESPAGNE

ou

**ASTRAZENECA AB**

S-151 85 SÖDERTÄLJE  
SUEDE

**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 THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquettes thermoformées.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé

Rosuvastatine

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

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**

**CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé**

**Rosuvastatine**

**Voie orale**

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

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

Flacon de 30 ou 100 comprimés.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé**

Rosuvastatine

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires

#### 1. QU'EST-CE QUE CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

##### Classe pharmacothérapeutique

CRESTOR appartient au groupe des médicaments appelés statines. Il est utilisé pour corriger les concentrations en graisses dans le sang appelées lipides dont la plus connue est 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 augmente le « bon » cholestérol.

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.

Pour beaucoup d'entre vous, il 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.

CRESTOR agit en bloquant la production de « mauvais » cholestérol et améliore la capacité de votre organisme à l'éliminer du sang.

##### Indications thérapeutiques

Il est très important de continuer à prendre CRESTOR, même si votre cholestérol revient à la normale, parce qu'il empêche la remontée de votre taux de cholestérol.

Cependant, vous devez arrêter votre traitement si votre médecin vous le dit, ou si vous découvrez que vous êtes enceinte.

Vous devez continuer à avoir une activité physique et vous devez poursuivre votre régime pauvre en graisses pendant toute la durée du traitement.

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.

Si vous avez un taux de cholestérol correct, vous pouvez réduire le risque d'avoir une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé ?

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

Sans objet.

### Contre-indications

#### Ne pas prendre CRESTOR dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'un des constituants 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.

#### Par ailleurs, vous ne devez pas prendre CRESTOR 40 mg (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 fibrate.

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

#### Par ailleurs, vous ne devez pas prendre CRESTOR 40 mg (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 fibrate.

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

#### 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 fibrate ; 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 : CRESTOR ne doit pas être donné ;
- si vous avez plus de 70 ans (votre médecin a besoin de choisir la dose initiale de CRESTOR adaptée pour vous) ;
- 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 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.

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

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), érythromycine (antibiotique), un antiacide (utilisé pour neutraliser l'acidité de votre estomac), un contraceptif oral (pilule), un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause ou du liponavir / ritonavir (traitement contre l'infection au VIH - Reportez vous à la rubrique « précautions particulières avec CRESTOR »). 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*

##### **Sportifs**

Sans objet.

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

##### **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 20 mg, comprimé pelliculé

Si votre médecin vous a indiqué que vous aviez une intolérance à certains sucres (lactose), contactez votre médecin avant de prendre CRESTOR.

Veillez vous reporter à la rubrique « INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES » si vous souhaitez la liste complète des composants.

### 3. COMMENT PRENDRE CRESTOR 20 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

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

#### 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.

#### 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

#### Si vous avez pris plus de CRESTOR 20 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.

**Si vous oubliez de prendre CRESTOR 20 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.

*Risque de syndrome de sevrage*

**Si vous arrêtez de prendre CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé :**

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

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

*Description des effets indésirables*

Comme tout médicament, CRESTOR 20 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. 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.

**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. 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.

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 20 mg, comprimé pelliculé ?

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

### *Date de péremption*

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte. La date d'expiration correspond au dernier jour du mois.

### *Conditions de conservation*

Les comprimés ne doivent pas être jetés à la poubelle ou dans les canalisations. S'ils sont périmés ou ne vous conviennent plus, veuillez les retourner à votre pharmacien.

Conservez vos comprimés à une température ne dépassant pas + 30°C.

Si vos comprimés sont dans un flacon en plastique, maintenez soigneusement le couvercle fermé.

Conservez vos comprimés dans l'emballage d'origine.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

#### **Que contient CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé ?**

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

Rosuvastatine.....20,00 mg

Sous forme de rosuvastatine calcique

Pour un comprimé pelliculé

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

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate tricalcique, crospovidone, stéarate de magnésium.

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

### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Qu'est ce que CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé, boîte de 7 – 14 – 15 – 20 – 28 – 30 – 42 – 50 – 56 – 60 – 84 – 98 ou 100 comprimés.

CRESTOR 20 mg est un comprimé pelliculé, rond, de couleur rose, gravé «ZD4522» et «20» sur une seule face.

*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

**Exploitant**

**ASTRAZENECA**

1, place Renault  
92844 RUEIL MALMAISON CEDEX

**Fabricants**

**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

**NV ASTRAZENECA SA**

SCHAESSESTRAAT 15  
B-9070, DESTELBERGEN  
BELGIQUE

ou

**ASTRAZENECA FARMACEUTICA SPAIN, S.A**

LA RELVA S/N  
36400 PORRIÑO (PONTEVEDRA)  
ESPAGNE

ou

**ASTRAZENECA AB**

S-151 85 SÖDERTÄLJE  
SUEDE

*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 :**

Selon 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'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

*Autres*

Sans objet.