

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atorasat 10 mg comprimés pelliculés  
Atorasat 20 mg comprimés pelliculés  
Atorasat 30 mg comprimés pelliculés  
Atorasat 40 mg comprimés pelliculés  
Atorasat 60 mg comprimés pelliculés  
Atorasat 80 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 25,9 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 51,8 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient au maximum 3,42 mg de sodium.

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 103,6 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient au maximum 6,36 mg de sodium.

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 207,1 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

#### Atorasat 10 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, portant la mention « A10 » gravée sur une face et rien sur l'autre face.

#### Atorasat 20 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, portant la mention « A20 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### Atorasat 30 mg comprimés pelliculés :

Comprimés pelliculés jaune clair tacheté, brillants, ronds, biconvexes, portant la mention « HLA 30 » gravée sur une face, mesurant 10,05 mm de diamètre.

#### Atorasat 40 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, portant la mention « A40 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### Atorasat 60 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé, jaune clair tacheté, brillant, ovale, biconvexe, portant la mention « HLA 60 » gravée sur une face, mesurant 17,3 mm de long.

#### Atorasat 80 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, portant la mention « A80 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### *Hypercholestérolémie*

L'Atorasat est indiquée comme traitement adjuvant à un régime alimentaire adéquat en vue de réduire un taux élevé de cholestérol total, de cholestérol LDL, d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 10 ans ou plus souffrant d'hypercholestérolémie primaire, notamment hypercholestérolémie familiale (variante hétérozygote) ou hyperlipidémie combinée (mixte) (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson) lorsque la réponse à un régime alimentaire et à d'autres mesures non pharmacologiques s'avère insuffisante. L'Atorasat est également indiquée pour réduire le C total et le LDL-C chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, en traitement adjuvant à d'autres traitements hypolipidémiants (par ex. une aphérèse des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

#### *Prévention des maladies cardiovasculaires*

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à haut risque de développer 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**

### Posologie

Le patient doit être mis sous régime hypocholestérolémiant standard avant de recevoir de l'atorvastatine et doit poursuivre ce régime pendant le traitement par atorvastatine.

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du taux initial de cholestérol LDL, des objectifs du traitement et de la réponse du patient.

La dose initiale habituelle est de 10 mg une fois par jour. Les ajustements de dose doivent avoir lieu à intervalles d'au moins 4 semaines. La dose maximale est de 80 mg une fois par jour.

### Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

La majorité des patients sont sous contrôle avec 10 mg d'Atorasat une fois par jour. Une réponse thérapeutique se manifeste dans les 2 semaines et la réponse thérapeutique maximale est habituellement obtenue dans les 4 semaines. La réponse persiste lors de traitement à long terme.

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les patients commenceront par prendre 10 mg par jour d'Atorasat. La posologie doit être adaptée individuellement et doit être ajustée toutes les 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour. Ensuite, on peut soit augmenter la dose jusqu'à un maximum de 80 mg par jour, soit associer un séquestrant des acides biliaires à 40 mg d'atorvastatine une fois par jour.

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

On ne dispose que de données limitées (voir rubrique 5.1).

La dose d'atorvastatine pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine doit être utilisée en complément d'autres traitements hypolipémiants (p.ex. une aphérese des LDL) chez ces patients, ou encore si ces traitements ne sont pas disponibles.

### Prévention des maladies cardiovasculaires

Dans les études de prévention primaire, la dose était de 10 mg par jour. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour atteindre des taux de (LDL-) cholestérol conformes aux directives actuelles.

### Co-administration avec d'autres médicaments

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance hépatique

L'Atorasat doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'Atorasat est contre-indiquée chez les patients présentant une hépatopathie active (voir rubrique 4.3).

### Persones âgées

Aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité chez les patients de plus de 70 ans sont similaires à celles observées au sein de la population générale.

### Population pédiatrique

#### *Hypercholestérolémie :*

L'administration pédiatrique ne sera effectuée que par des médecins ayant une expérience du traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique, et les patients doivent être contrôlés à intervalles réguliers pour évaluer leurs progrès.

Chez les patients âgés de 10 ans et plus qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour (voir rubrique 5.1). La dose peut être augmentée à raison de 80 mg par jour, en fonction de la réponse et de la tolérabilité. Les doses doivent être fixées au cas par cas, en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé. Les ajustements posologiques doivent être effectués à des intervalles de 4 semaines ou plus. La titration de la dose à raison de 80 mg par jour est appuyée par des données issues d'études menées chez des adultes et par des données cliniques limitées recueillies dans le cadre d'études réalisées chez des enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Les données issues d'études menées en ouvert en termes de sécurité et d'efficacité sont limitées chez les enfants âgés de 6 à 10 ans qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement des patients âgés de moins de 10 ans. Les données actuellement disponibles sont fournies dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

D'autres formes/dosages pharmaceutiques peuvent s'avérer plus appropriés pour cette population de patients.

### Mode d'administration

L'Atorasat est pour l'administration orale. Chaque dose journalière d'atorvastatine doit être prise en une seule fois, à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture.

## **4.3 Contre-indications**

L'Atorasat est contre-indiquée chez les patients:

- présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)

- pendant la grossesse, l'allaitement maternel et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive adéquate (voir rubrique 4.6).
- traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir

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

##### Effets hépatiques

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant le début du traitement, puis régulièrement par la suite. Ils doivent aussi être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes suggestifs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une augmentation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la disparition des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), on recommande une diminution de la dose ou l'arrêt d'Atorasat (voir rubrique 4.8).

L' Atorasat doit s'utiliser avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou présentant des antécédents de maladie hépatique.

##### Prévention des AVC par une réduction agressive du taux de cholestérol

Une analyse *post-hoc* des sous-types d'accident vasculaire cérébral chez les patients non coronariens ayant des antécédents récents d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire a mis en évidence une incidence plus élevée d'AVC hémorragique chez les patients chez qui on avait instauré un traitement à l'atorvastatine 80 mg par rapport à ceux sous placebo. Cette augmentation du risque était particulièrement marquée chez les patients qui avaient des antécédents d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire lors de leur recrutement dans l'étude. Chez les patients avec antécédents d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, le rapport risques/bénéfices de l'atorvastatine 80 mg est incertain et le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement examiné avant l'instauration du traitement (voir rubrique 5.1).

##### Effets sur le muscle squelettique

Comme d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut dans de rares cas affecter les muscles squelettiques et provoquer des myalgies, une myosite et une myopathie pouvant déboucher sur une rhabdomyolyse, une affection potentiellement mortelle caractérisée par une élévation marquée des taux de créatine kinase (CK) (> 10 fois la LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie, pouvant entraîner une insuffisance rénale.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) ont été rapportés, pendant ou après un traitement par certaines statines. La MNMI est cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire proximale persistante et par des taux sériques élevés de créatine kinase, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statines.

##### Avant le traitement

L'atorvastatine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Le taux de créatine phosphokinase (CPK) doit être mesuré avant d'instaurer un traitement par statine dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibraté

- Antécédents de maladie hépatique et/ou lors de consommation d'importantes quantités d'alcool
- Chez les patients âgés (> 70 ans), il faut évaluer la nécessité de telles mesures, selon la présence d'autres facteurs prédisposant à la rhabdomyolyse.
- Situations lors desquelles une élévation des taux plasmatiques est possible, comme des interactions (voir rubrique 4.5) et des populations particulières, incluant des sous-populations génétiques (voir rubrique 5.2)

Dans de telles situations, le risque lié au traitement doit être considéré en relation avec le bénéfice possible, et une surveillance clinique est recommandée.

Si les taux de CPK sont significativement élevés (> 5 x la LSN) au départ, le traitement ne doit pas être instauré.

#### Dosage de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être mesurée après un exercice pénible ni en présence de toute autre cause plausible d'augmentation de la CPK, parce que cela complique l'interprétation des valeurs. Si les taux de CPK sont significativement augmentés au départ (> 5 fois la LSN), ils doivent être à nouveau mesurés 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

#### Pendant le traitement

- Les patients doivent être invités à signaler rapidement d'éventuelles douleurs musculaires, crampes ou faiblesse, tout particulièrement si ces symptômes s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si ces symptômes surviennent alors qu'un patient est sous traitement par l'atorvastatine, les taux de CPK doivent être mesurés. Si ces taux sont significativement élevés (> 5 x ULN), il faut arrêter le traitement.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et causent un inconfort quotidien, même si les taux de CPK sont élevés, mais  $\leq 5$  x ULN, il faut envisager un arrêt du traitement.
- Si les symptômes disparaissent et que les taux de CPK se normalisent, on peut envisager de réintroduire l'atorvastatine ou d'introduire une autre statine à la dose la plus faible et en surveillant le patient de près.
- Le traitement par l'atorvastatine doit être abandonné en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 x LSN) ou de diagnostic ou de suspicion de rhabdomyolyse.

#### Traitement concomitant avec d'autres médicaments

Le risque de rhabdomyolyse est accru lorsque l'atorvastatine est administrée en même temps que certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique d'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les protéines transporteuses (p.ex. ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et les inhibiteurs de la protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut également être augmenté en cas d'utilisation concomitante de gemfibrozil et d'autres fibrates, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir), l'érythromycine, la niacine, ou l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) doivent être envisagées dans la mesure du possible, à la place de ces médicaments.

Dans le cas où l'administration concomitante de ces médicaments et d'atorvastatine est nécessaire, le rapport bénéfices/risques du traitement concomitant doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible d'atorvastatine est recommandée chez les patients recevant des médicaments qui augmentent les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. De même, en cas d'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

L'atorvastatine ne doit pas être administrée en concomitance avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'interruption du traitement par l'acide fusidique. Chez les patients chez lesquels l'utilisation d'acide fusidique en administration systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine devra être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (y compris des cas aboutissant au décès des patients) chez des patients ayant reçu de l'acide fusidique et des statines en concomitance (voir rubrique 4.5). Il doit être conseillé aux patients de demander immédiatement conseil à leur médecin s'ils développent des symptômes de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière administration d'acide fusidique.

Dans les circonstances exceptionnelles où une utilisation prolongée d'acide fusidique en administration systémique serait requise (ex. : pour le traitement d'infections graves), la nécessité d'administrer **Atorasat** en concomitance avec de l'acide fusidique devra uniquement être envisagée au cas par cas et sous étroite surveillance médicale.

#### Population pédiatrique

Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé dans le cadre d'une étude d'une durée de 3 ans, basée sur l'évaluation de la maturation globale et du développement, l'évaluation du stade de la classification de Tanner et la mesure de la taille et du poids (voir rubrique 4.8).

#### Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier lors de traitement prolongé (voir rubrique 4.8). Les caractéristiques présentes peuvent comporter une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si on soupçonne qu'un patient a développé une pneumopathie interstitielle, le traitement par statine doit être arrêté.

#### Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe augmentent la glycémie et que, chez certains patients à haut risque de développer ultérieurement un diabète, elles peuvent produire un niveau d'hyperglycémie pour lequel un traitement formel du diabète est approprié. La réduction du risque vasculaire avec les statines l'emporte toutefois sur ce risque qui, dès lors, ne devrait pas être une raison d'arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglycérides augmentés, hypertension) doivent être surveillés tant sur le plan clinique que biochimique, conformément aux directives nationales.

#### Atorasat contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.à.d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

*Comprimés pelliculés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg :*

Atorasat contient du lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

##### Effet de médicaments administrés simultanément sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat de la protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP3A4 ou des protéines transporteuses peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et le risque de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et d'autres médicaments susceptibles d'induire une myopathie, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

##### Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous).

L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., elbasvir/grazoprévir) et les inhibiteurs de la protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans le cas où l'association de ces médicaments et d'atorvastatine ne peut être évitée, il faut envisager une réduction de la dose initiale et de la dose maximale d'atorvastatine, et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). On a observé un risque accru de myopathie lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines.

Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. Dès lors, il faut envisager une dose maximale plus faible d'atorvastatine et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP3A4.

##### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'inducteurs du cytochrome P450 3A (p.ex. éfavirenz, rifampicine ou millepertuis) peut entraîner des diminutions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration retardée de l'atorvastatine après l'administration de rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée chez ces patients.

#### Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des protéines transporteuses (p.ex. ciclosporine, létermovir) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si on ne peut éviter l'administration concomitante, il est recommandé de réduire la dose et d'instaurer une surveillance clinique relative à l'efficacité (voir Tableau 1).

L'utilisation de l'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine.

#### Gemfibrozil / fibrates

Un traitement par fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, incluant une rhabdomyolyse. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de fibrates et d'atorvastatine. Si on ne peut éviter l'administration concomitante, il faut utiliser la dose d'atorvastatine la plus faible possible pour atteindre l'objectif thérapeutique et les patients doivent faire l'objet d'un suivi approprié (voir rubrique 4.4).

#### Ézétimibe

L'utilisation d'ézétimibe seul est associée à des événements musculaires, incluant une rhabdomyolyse. Le risque de survenue de ces événements peut dès lors être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

#### Colestipol

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs étaient plus basses (rapport de la concentration de l'atorvastatine : 0,74) lorsque du colestipol a été administré en même temps que l'atorvastatine. Néanmoins, les effets sur les lipides ont été plus importants lors de l'administration concomitante de l'atorvastatine et du colestipol que lors de l'administration de chacun d'eux séparément.

#### Acide fusidique

Le risque de myopathie – y compris la rhabdomyolyse – peut être augmenté par l'administration d'acide fusidique par voie systémique en concomitance avec des statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou bien les deux) demeure inconnu. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (y compris des cas aboutissant au décès des patients) chez des patients ayant reçu cette association. Si un traitement à base d'acide fusidique par voie systémique est

nécessaire, le traitement par l'atorvastatine devra être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir également rubrique 4.4.

### Colchicine

Bien qu'aucune étude d'interaction avec l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été signalés lorsque l'atorvastatine a été administrée en concomitance avec la colchicine et il convient de faire preuve de prudence lorsque l'atorvastatine est prescrite avec la colchicine.

### Autre traitement concomitant

#### Digoxine

Lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine, les concentrations de digoxine à l'équilibre augmentaient légèrement. Les patients traités par digoxine doivent être suivis de manière appropriée.

#### Contraceptifs oraux

L'administration concomitante d'atorvastatine et de contraceptifs oraux engendre une élévation des concentrations plasmatiques de noréthindrone et d'éthinylestradiol. Ces élévations de concentration doivent être prises en compte lors du choix du dosage du contraceptif oral.

#### Warfarine

Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique par warfarine, l'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine par jour et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 seconde, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 jours du traitement par atorvastatine. Bien que de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter l'atorvastatine chez les patients traités par anticoagulants coumariniques, puis suffisamment souvent au début du traitement pour s'assurer de l'absence de modification significative du temps de prothrombine. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est documentée, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement recommandée chez les patients traités par anticoagulants coumariniques. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou si le traitement est interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ni à des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

### Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte. On ne connaît pas l'ampleur des interactions dans la population pédiatrique. Les interactions mentionnées plus haut pour les adultes et les mises en garde formulées à la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

### Interactions médicamenteuses

Tableau 1: Effet de médicaments administrés concomitamment sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine

Médicament administré concomitamment et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Rapport de l'ASC <sup>&amp;</sup>	Recommandation clinique#
Tipranavir 500 mg 2x/j Ritonavir 200 mg 2x/j, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg au jour 1, 10 mg au jour 20	9,4	Dans le cas où l'association à l'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg d'atorvastatine par jour. Un suivi clinique de ces patients est recommandé.
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1x/j pendant 28 jours	8,7	
Télaprévir 750 mg, toutes les 8 heures, 10 jours	20 mg, DU	7,9	
Glécaprèvir 400 mg 1x/j/ Pibrentasvir 120 mg 1x/j, 7 jours	10 mg 1x/j pendant 7 jours	8,3	L'association avec des produits contenant du glécaprèvir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Lopinavir 400 mg 2x/j Ritonavir 100 mg 2x/j, 14 jours	20 mg 1x/j pendant 4 jours	5,9	Dans le cas où l'association à l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien d'atorvastatine est recommandée. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg, un suivi clinique de ces patients est recommandé.
Clarithromycine 500 mg 2x/j, 9 jours	80 mg 1x/j pendant 8 jours	4,5	
Saquinavir 400 mg 2x/j Ritonavir (300 mg 2x/j à partir des jours 5-7, dose augmentée à 400 mg 2x/j au jour 8), jours 5-18, 30 min après la prise d'atorvastatine	40 mg 1x/j pendant 4 jours	3,9	
Darunavir 300 mg 2x/j Ritonavir 100 mg 2x/j, 9 jours	10 mg 1x/j pendant 4 jours	3,4	Dans le cas où l'association à l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien d'atorvastatine est recommandée. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 40 mg, un suivi clinique de ces patients est recommandé.
Itraconazole 200 mg 1x/j, 4 jours	40 mg DU	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2x/j Ritonavir 100 mg 2x/j, 14 jours	10 mg 1x/j pendant 4 jours	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2x/j, 14 jours	10 mg 1x/j pendant 4 jours	2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2x/j, 14 jours	10 mg 1x/j pendant 28 jours	1,74	Pas de recommandation spécifique.
Jus de pamplemousse, 240 ml 1x/j *	40 mg, DU	1,37	La prise concomitante de grandes quantités de jus de pamplemousse et d'atorvastatine n'est pas recommandée.
Diltiazem 240 mg 1x/j, 28 jours	40 mg, DU	1,51	Après l'initiation ou les adaptations posologiques du diltiazem, un suivi clinique approprié de ces patients est recommandé.

Érythromycine 500 mg 4x/j, 7 jours	10 mg, DU	1,33	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18	Pas de recommandation spécifique.
Cimétidine 300 mg 4x/j, 2 semaines	10 mg 1x/j pendant 4 semaines	1,00	Pas de recommandation spécifique.
Colestipol 10 g, 2x/j, 24 semaines	40 mg 1x/j pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation spécifique.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4x/j, 17 jours	10 mg 1x/j pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg 1x/j, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg 1x/j, 7 jours (prises simultanées)	40 mg DU	1,12	Si on ne peut éviter l'association, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, moyennant un suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/j, 5 jours (doses séparées)	40 mg DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2x/j, 7 jours	40 mg DU	1,35	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Fénofibrate 160 mg 1x/j, 7 jours	40 mg DU	1,03	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Bocéprévir 800 mg 3x/j, 7 jours	40 mg DU	2,3	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder une dose quotidienne de 20 mg, lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le bocéprévir.
Elbasvir 50 mg 1x/j/ Grazoprévir 200 mg 1x/j, 13 jours	10 mg DU	1,95	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Létermovir 480 mg, 1x/j, 10 jours	20 mg DU	3,29	La dose journalière d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg lors de l'association avec des produits contenant de létermovir

& Représente le rapport entre les traitements (médicament administré en concomitance avec l'atorvastatine contre l'atorvastatine seule).

# Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la signification clinique.

\* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prise d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de l'ASC de 20,4 % pour le métabolite actif orthohydroxy. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 l par jour pendant 5 jours) augmentaient l'ASC de l'atorvastatine de 2,5 fois et l'ASC des inhibiteurs actifs (atorvastatine et métabolites) de la HMG Co-A réductase de 1,3 fois.

\*\* Rapport basé sur un seul échantillon prélevé 8 à 16 h après l'administration

1x/j = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2xj = deux fois par jour ; 3x/j = trois fois par jour ; 4x/j = quatre fois par jour

Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique des médicaments administrés concomitamment

Atorvastatine et posologie	Médicament administré concomitamment		
	Médicament/Dose (mg)	Rapport de l'ASC <sup>&amp;</sup>	Recommandation clinique
80 mg 1x/j pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1x/j, 20 jours	1,15	Les patients traités par digoxine doivent être suivis de manière appropriée.
40 mg 1x/j pendant 22 jours	Contraceptifs oraux 1x/j, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Pas de recommandation spécifique.
80 mg 1x/j pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	1,03	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/j / Ritonavir 200 mg 2x/j, 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique.
10 mg 1x/j pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2x/j, 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique.
10 mg 1x/j pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2x/j / Ritonavir 100 mg 2x/j, 14 jours	0,99	Pas de recommandation spécifique.

<sup>&</sup> Représente le rapport entre les traitements (médicament administré en concomitance avec l'atorvastatine contre l'atorvastatine seule).

\* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a exercé que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

1x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2x/jour = deux fois par jour

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives appropriées pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

## Grossesse

Atorasat est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. On n'a pas réalisé d'études cliniques contrôlées avec l'atorvastatine chez des femmes enceintes. On dispose de rares rapports documentant des anomalies congénitales consécutives à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire les taux fœtaux de mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et l'interruption d'un médicament hypolipémiant pendant la grossesse devrait généralement avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, Atorasat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez qui une grossesse est suspectée. Le traitement par Atorasat doit être suspendu pendant la durée de la grossesse ou tant qu'il n'a pas été établi que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

## Allaitement

On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles retrouvées dans le lait (voir rubrique 5.3). En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Atorasat ne doivent pas allaiter (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

## Fertilité

Dans les études animales, l'atorvastatine n'avait aucun effet sur la fécondité des animaux mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

L'atorvastatine n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Dans la base de données de l'essai clinique d'atorvastatine contrôlé contre placebo incluant 16 066 patients (8 755 sous atorvastatine contre 7 311 sous placebo) traités pendant une période moyenne de 53 semaines, 5,2% des patients sous atorvastatine ont arrêté à cause d'effets indésirables comparé à 4,0% des patients sous placebo.

Le tableau suivant présente le profil des effets indésirables d'atorvastatine sur base des données issues des études cliniques et d'une vaste expérience acquise depuis la commercialisation du produit.

Les fréquences estimées des événements sont classées de la façon suivante: fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rares ( $\leq 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

## Infections et infestations

Fréquents : nasopharyngite

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Fréquent : réactions allergiques

Très rare : anaphylaxie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hyperglycémie,

Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : cauchemars, insomnie

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête,

Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie

Rare : neuropathie périphérique

Affections oculaires

Peu fréquent : vue troublée

Rare : troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : acouphènes

Très rare : perte d'audition

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : douleur pharyngo-laryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée

Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructations, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : hépatite,

Rare : jaunisse cholestatique

Très rare : insuffisance hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : urticaire, alopecie, éruption cutanée, prurit

Rare : œdème angioneurotique, dermatite bulleuse incluant érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : myalgies, arthralgies, douleurs dans les extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleurs dorsales.

Peu fréquent : douleur au cou, fatigue musculaire

Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, déchirure musculaire, tendinopathie ayant parfois pour

complication une rupture

Très rare : syndrome de type lupus

Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation immunitaire (voie rubrique 4.4)

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

Très rare : gynécomastie

#### Troubles généraux

Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur au niveau de la poitrine, œdème périphérique, fatigue, fièvre.

#### Investigations

Fréquents : tests anormaux de la fonction hépatique, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

Peu fréquents : tests urinaires positifs globules blancs.

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une élévation des taux de transaminases sériques a été rapportée chez des patients sous traitement au atorvastatine. Ces élévations étaient habituellement mineures et transitoires et n'ont pas requis l'interruption du traitement. Des élévations cliniquement importantes (>3 fois la LSN) des transaminases sériques sont apparues chez 0,8% des patients sous d'atorvastatine. Ces élévations étaient dose dépendantes et furent réversibles chez tous les patients.

Lors des études cliniques, des élévations des taux de créatine phosphokinase (CPK) (> 3 fois la LSN) ont été notées chez 2,5% des patients sous atorvastatine, ce qui était similaire aux autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Des concentrations de plus de 10 fois la LSN sont apparues chez 0,4% des patients sous atorvastatine. (Voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.)

#### Population pédiatrique

Les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans et traités par l'atorvastatine ont généralement présenté un profil d'effets indésirables similaire à celui des patients traités par un placebo ; les effets indésirables observés le plus fréquemment dans les deux groupes, quelle que soit l'évaluation de leur causalité, étaient des infections. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturité sexuelle n'a été observé dans le cadre d'une étude d'une durée de 3 ans, basée sur l'évaluation de la maturation globale et du développement, l'évaluation du stade de la classification de Tanner et la mesure de la taille et du poids. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité et de tolérabilité était similaire au profil de sécurité de l'atorvastatine connu chez les patients adultes.

La base de données de sécurité clinique inclut des données de sécurité portant sur 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, dont 7 patients de moins de 6 ans, 121 patients âgés de 6 à 9 ans et 392 patients âgés de 10 à 17 ans.

Sur la base des données disponibles, on s'attend à ce que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant soient similaires à ceux observés chez l'adulte.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines:

- Dysfonctionnement sexuel
- Dépression
- Des cas exceptionnels de pneumonie interstitielle, en particulier lors de traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

- Diabète: la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglycérides augmentés, antécédents d'hypertension).

#### 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage d'Atorasat. En cas de surdosage, le patient doit être traité de manière symptomatique et il faut, si nécessaire, prendre des mesures de soutien. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés et un suivi du taux de CPK sérique est nécessaire. Compte tenu de l'importante liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, on ne prévoit pas que l'hémodialyse augmente significativement la clairance de l'atorvastatine.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents hypolipémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, Code ATC: C10A A05

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme responsable du contrôle du taux de conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, notamment du cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol du foie sont incorporés dans les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont principalement catabolisées par le biais du récepteur des LDL à haute affinité (récepteur LDL).

L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et la concentration sérique en lipoprotéines par inhibition de la HMG-CoA réductase et diminue par conséquent la biosynthèse hépatique du cholestérol et augmente le nombre de récepteurs LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant le captage et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la production de LDL et le nombre de particules de LDL. L'atorvastatine induit une augmentation marquée et soutenue de l'activité des récepteurs des LDL couplée à une modification bénéfique de la qualité des particules de LDL circulantes. L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement rebelle aux hypolipémiants.

Il a été démontré lors d'une étude dose-réponse que l'atorvastatine diminue les concentrations de cholestérol total (30 % - 46 %), de cholestérol LDL (41 % - 61 %), d'apolipoprotéine B (34 % - 50 %) et de triglycérides (14 % - 33 %) tout en engendrant une augmentation variable du cholestérol HDL et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats s'appliquent aux patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, de formes non familiales d'hypercholestérolémie et d'hyperlipidémie mixte, y compris les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

Il a été démontré que des diminutions du C total, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B réduisent le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité cardiovasculaire.

#### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Une étude multicentrique ouverte d'une durée de 8 semaines avec utilisation compassionnelle, suivie d'une phase d'extension optionnelle de durée variable, a été réalisée chez 335 patients, parmi lesquels 89 étaient atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, la diminution moyenne (en pourcentage) du LDL-C atteignait environ 20 %. L'atorvastatine a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour.

#### Athérosclérose

Dans l'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study), l'effet d'une diminution intensive des lipides avec l'atorvastatine 80 mg et d'une diminution de type standard des lipides avec la pravastatine 40 mg sur l'athérosclérose coronaire a été évalué par la méthode ultrasonique intravasculaire (IVUS) lors d'une angiographie chez des patients ayant une maladie coronarienne. Dans cette étude clinique multicentrique contrôlée, randomisée et en double-aveugle, l'IVUS a été réalisé au départ et après 18 mois de traitement chez 502 patients. Dans le groupe atorvastatine (n = 253), il n'y a pas eu de progression de l'athérosclérose.

Le pourcentage moyen de changement du volume total de l'athérome (critère principal de l'étude), par rapport aux valeurs de base, était de -0,4 % (p=0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7 % (p=0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). En comparaison de la pravastatine, les effets de l'atorvastatine étaient statistiquement significatifs (p=0,02). L'effet de la diminution intensive des lipides sur les critères d'évaluation cardiovasculaires (tels que nécessité de revascularisation, infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine coronarienne) n'a pas été examiné dans cette étude.

Dans le groupe atorvastatine, le LDL-C a été réduit à un taux moyen de 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) par rapport aux valeurs de base de 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) et dans le groupe pravastatine, le LDL-C a été réduit à un taux moyen de 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) par rapport aux valeurs de base de 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p<0,0001). L'atorvastatine a également significativement réduit les taux moyens de cholestérol total de 34,1 % (pravastatine: -18.4%, p<0,0001), les taux moyens de triglycérides de 20 % (pravastatine: -6.8%, p<0,0009), et les taux moyens d'apolipoprotéines B de 39,1 % (pravastatine: -22.0%, p<0,0001). L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-cholestérol de 2,9 % (pravastatine: +5.6%, p=NS). Une réduction moyenne de 36,4 % de la CRP a été observée dans le groupe atorvastatine, comparativement à une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p<0,0001).

Les résultats de cette étude ont été obtenus avec le dosage de 80 mg. Ils ne peuvent donc pas être extrapolés aux dosages inférieurs.

Les profils de sécurité et de tolérance dans les deux groupes de traitement étaient comparables.

L'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur les événements cardiovasculaires majeurs n'a pas été examiné dans cette étude. Dès lors, on ne connaît pas la signification clinique de ces résultats d'imagerie sur le plan de la prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires.

#### Syndrome coronarien aigu

Dans l'étude MIRACL, l'atorvastatine 80 mg a été évalué chez 3086 patients (atorvastatine n=1538 ; placebo n= 1548) présentant un syndrome coronarien aigu (IDM sans onde Q ou angor instable). Le traitement a été initié pendant la phase aiguë après hospitalisation et administré pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour retarde le délai de survenue du critère principal combiné défini comme la mortalité toutes causes, l'IDM non fatal, l'arrêt cardiaque ressuscité ou l'angor avec ischémie myocardique avérée nécessitant une hospitalisation, ce qui correspond à une réduction du risque de 16% (p=0,048). Cet effet est essentiellement lié à la réduction de 26% des réhospitalisations pour angor avec ischémie myocardique avérée (p=0,018). Les autres critères secondaires ne sont pas significatifs (globalement : placebo : 22,2%, atorvastatine : 22,4%).

Le profil de tolérance de l'atorvastatine observé dans l'étude MIRACL est en accord avec la rubrique Effets indésirables.

### Prévention des maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les maladies coronariennes fatales et non fatales a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, l'étude Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Les patients étaient hypertendus, âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni de traitement pour une angine de poitrine, et présentaient des taux de CT  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge  $\geq 55$  ans, tabagisme, diabète, antécédents de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C  $> 6$ , maladie vasculaire périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédents d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Les patients inclus n'étaient pas tous considérés comme ayant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur (soit de l'amlodipine soit un traitement à base d'aténolol) associé à 10 mg/jour d'atorvastatine (n=5168) ou à un placebo (n=5137).

La réduction du risque absolu et relatif due à l'atorvastatine a été la suivante :

Événement	Réduction du risque relatif (%)	Nombre d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu <sup>1</sup> (%)	Valeur de p
MC fatale plus IM non fatal	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Événements cardiovasculaires totaux et procédures de revascularisation	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Événements coronariens totaux	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup>Sur la base de la différence en termes de fréquence brute d'événements sur une durée médiane de suivi de 3,3 ans. MC = maladie coronaire ; IM = infarctus du myocarde.

La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas été réduites de manière significative (185 événements contre 212 [p=0,17] et 74 événements contre 82 [p=0,51]). Dans les analyses de sous-groupes en fonction du sexe (81% d'hommes, 19% de femmes), un effet bénéfique de l'atorvastatine a été observé chez les hommes, mais n'a pas pu être établi chez les femmes, probablement en raison du faible taux d'événements dans le sous-groupe des femmes. La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire ont été numériquement plus élevées chez les femmes (38 contre 30 et 17 contre 12), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Il y a eu une interaction significative du traitement selon le traitement antihypertenseur initial. L'atorvastatine a significativement réduit le

critère d'évaluation principal (coronaropathie fatale plus IDM non fatal) chez les patients traités par amlodipine (RR : 0,47 [0,32 - 0,69] ; p=0,00008), mais pas chez ceux traités par aténolol (RR : 0,83 [0,59 - 1,17] ; p=0,287).

L'effet de l'atorvastatine sur les maladies cardiovasculaires fatales et non fatales a également été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, la Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), chez des patients atteints de diabète de type 2 âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires et avec un taux de LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) et un taux de TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Tous les patients avaient au moins un des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme actuel, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients ont reçu soit 10 mg/jour d'atorvastatine (n=1428) soit un placebo (n=1410) pendant une période de suivi médiane de 3,9 ans.

La réduction du risque absolu et relatif due à l'atorvastatine a été la suivante :

Événement	Réduction du risque relatif (%)	Nombre d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu <sup>1</sup> (%)	Valeur de p
Événements cardio-vasculaires majeurs (IAM fatal et non fatal, IM silencieux, décès par MC aiguë, angor instable, pontage coronaire, ACTP, revascularisation, AVC)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
IM (IAM fatal et non fatal, IM silencieux)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
AVC(fatal et non fatal)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>Sur la base de la différence en termes de fréquence brute d'événements sur une durée médiane de suivi de 3,9 ans.

IAM = infarctus aigu du myocarde ; MC = maladie coronaire ; IM = infarctus du myocarde ; ACTP = angioplastie coronaire transluminale percutanée ; AVC = accident vasculaire cérébral.

Il n'y a eu aucun indice étayant une quelconque différence dans l'effet du traitement en fonction du sexe, de l'âge ou du taux de LDL-C initial du patient. Une tendance favorable a été observée concernant le taux de mortalité (82 décès dans le groupe placebo contre 61 dans le groupe atorvastatine ; p=0,0592).

#### Récurrence d'accident vasculaire cérébral

Lors d'une étude de prévention des AVC par une réduction agressive du taux de cholestérol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)), les effets de 80 mg par jour d'atorvastatine ou d'un placebo sur les AVC ont été évalués chez 4.731 patients ayant des antécédents d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire au cours des 6 mois précédents, mais pas d'antécédents de maladie coronaire. Ces patients étaient à 60% de sexe masculin, étaient âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) et présentaient au départ un taux moyen de cholestérol LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Leur taux moyen de cholestérol LDL était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) au cours du traitement par l'atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) au cours du traitement par placebo. La médiane de suivi était de 4,9 années.

L'atorvastatine à la dose de 80 mg a réduit de 15% le risque du critère d'évaluation principal d'AVC fatal ou non fatal (rapport de risque : 0,85 ; IC95% : 0,72-1,00 ; p=0,05 ou 0,84 ; IC95% : 0,71-0,99 ; p=0,03 après ajustement pour les facteurs initiaux) par rapport à un placebo. La mortalité de toutes causes était de 9,1% (216/2 365) pour l'atorvastatine contre 8,9% (211/2 366) pour le placebo.

Une analyse *post hoc* pour l'atorvastatine 80 mg a révélé une réduction de l'incidence des AVC ischémiques (218/2 365, 9,2% contre 274/2 366, 11,6% ; p=0,01) et une augmentation de l'incidence des AVC hémorragiques (55/2 365, 2,3% contre 33/2 366, 1,4% ; p=0,02) par rapport au placebo.

- Le risque d'AVC hémorragique était augmenté chez les patients avec antécédents d'AVC hémorragique lors de l'entrée dans l'étude (7/45 pour l'atorvastatine contre 2/48 pour le placebo ; RR : 4,06 ; IC à 95% : 0,84-19,57) et le risque d'AVC ischémique était similaire entre les deux groupes (3/45 pour l'atorvastatine contre 2/48 pour le placebo ; RR : 1,64 ; IC à 95% : 0,27-9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était augmenté chez les patients qui avaient déjà subi un infarctus lacunaire lors de l'entrée dans l'étude (20/708 pour l'atorvastatine contre 4/701 pour le placebo ; RR : 4,99 ; IC à 95% : 1,71-14,61), mais le risque d'AVC ischémique était également diminué chez ces patients (79/708 pour l'atorvastatine contre 102/701 pour le placebo ; RR : 0,76 ; IC à 95% : 0,57-1,02). Il est possible que le risque net d'AVC se trouve augmenté chez les patients ayant des antécédents d'infarctus lacunaire traités par l'atorvastatine 80 mg/jour.

La mortalité toutes causes confondues s'élevait à 15,6% (7/45) pour le groupe atorvastatine contre 10,4% (5/48) pour le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'AVC hémorragique. La mortalité de toutes causes était de 10,9% (77/708) pour l'atorvastatine contre 9,1% (64/701) pour le placebo dans un sous-groupe de patients avec antécédents d'infarctus lacunaire.

### Population pédiatrique

#### *Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans*

Une étude ouverte de 8 semaines évaluant la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote génétiquement confirmée et un taux initial de LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Au total, 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, ont été inclus. La Cohorte A a inclus 15 enfants, âgés de 6 à 12 ans étant au stade 1 de Tanner. La Cohorte B a inclus 24 enfants, âgés de 10 à 17 ans étant à un stade de Tanner  $\geq 2$ .

La dose initiale d'atorvastatine était de 5 mg par jour dans la Cohorte A (sous forme de comprimé à croquer), et de 10 mg par jour dans la Cohorte B (sous forme de comprimé). La dose d'atorvastatine pouvait être doublée si le sujet n'avait pas atteint la valeur cible de LDL-C  $< 3,35$  mmol/l à la semaine 4 et si l'atorvastatine était bien tolérée.

Les valeurs moyennes de LDL-C, CT, VLDL-C et Apo B ont diminué à la semaine 2 chez tous les sujets. Chez les sujets dont la dose a été doublée, des diminutions supplémentaires ont été observées dès 2 semaines de traitement, lors de la première évaluation, après une augmentation de la dose. Les diminutions moyennes (en pourcentage) des paramètres lipidiques étaient similaires dans les deux cohortes, que les sujets aient continué à prendre leur dose initiale ou l'aient doublée. À la semaine 8, en moyenne, la modification (en pourcentage) par rapport aux valeurs initiales de LDL-C et de CT était d'environ 40 % et 30 %, respectivement, quelle que soit la dose.

Dans le cadre d'une deuxième étude menée en ouvert, à un seul bras, 271 garçons et filles âgés de 6 à 15 ans et présentant une HeFH ont été recrutés et traités avec de l'atorvastatine pendant jusqu'à trois ans. L'inclusion dans l'étude nécessitait une HeFH confirmée et un taux initial de LDL-C  $\geq$  4 mmol/l (environ 152 mg/dl). L'étude a inclus 139 enfants au stade I de la classification de Tanner sur le développement (généralement âgés de 6 à 10 ans). L'administration de l'atorvastatine (une fois par jour) a été instaurée à 5 mg (comprimé à croquer) chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Les enfants âgés de 10 ans et plus ont débuté avec 10 mg d'atorvastatine (une fois par jour). Tous les enfants avaient la possibilité de passer à des doses supérieures pour atteindre une cible  $<$  3,35 mmol/l de LDL-C. La dose moyenne pondérée pour les enfants âgés de 6 à 9 ans était de 19,6 mg et la dose moyenne pondérée pour les enfants âgés de 10 ans et plus était de 23,9 mg.

La valeur initiale moyenne (+/- É-T) du LDL-C était de 6,12 (1,26) mmol/l, soit environ 233 (48) mg/dl. Voir tableau 3 ci-dessous pour les résultats finaux.

Les données étaient cohérentes avec le fait que le médicament n'a eu aucun effet sur les paramètres de la croissance et du développement (c'est-à-dire la taille, le poids, l'IMC, le stade de la classification de Tanner, l'évaluation par l'investigateur de la maturité globale et du développement) chez les sujets pédiatriques et adolescents présentant une HeFH et ayant reçu un traitement par l'atorvastatine dans le cadre de l'étude d'une durée de 3 ans. Aucun effet du médicament évalué par l'investigateur par visite n'a été noté pour la taille, le poids, l'IMC en fonction de l'âge ou du sexe.

**TABLEAU 3 Effets hypolipidémiant de l'atorvastatine chez les garçons et les filles adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (mmol/l)**

Date	N	CT (É-T)	LDL-C (É-T)	HDL-C (É-T)	TG (É-T)	Apo B (É-T) <sup>#</sup>
Visite initiale	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mois 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mois 36 / Fin du traitement	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

CT = cholestérol total ; LDL-C = cholestérol des lipoprotéines de basse densité ; HDL-C = cholestérol des lipoprotéines de haute densité ; TG = triglycérides ; Apo B = apolipoprotéines B ; « Mois 36 / Fin du traitement » comprenait les données de la visite finale pour les sujets qui ont mis fin à leur participation avant la durée programmée de 36 mois, ainsi que les données complètes des 36 mois pour les sujets qui ont terminé leurs 36 mois de participation ; « \* » = la valeur de N pour ce paramètre au Mois 30 était « 207 » ; « \*\* » = la valeur de N pour ce paramètre à la visite initiale était « 270 » ; « \*\*\* » = la valeur de N pour ce paramètre au Mois 36 / à la fin de l'étude était « 243 » ; « # » = g/l pour les Apo B.

#### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans

Au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée par placebo et suivie d'une phase ouverte, 187 garçons et filles (celles-ci ayant déjà eu leurs premières menstruations), âgés de 10 à -17 ans (âge moyen : 14,1 ans) et atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou d'une hypercholestérolémie sévère, ont été randomisés pour recevoir soit de l'atorvastatine (n=140) soit un placebo (n=47) pendant 26 semaines, puis ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. La posologie d'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines ; elle passait ensuite à 20 mg si le taux de LDL-C était  $>$  3,36 mmol/l. L'atorvastatine a réduit de manière significative les taux plasmatiques de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides et de l'apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne obtenue pour le LDL-C était de 3,38 mmol/l (fourchette : 1,81-6,26 mmol/l) dans le groupe

atorvastatine par rapport à 5,91 mmol/l (fourchette : 3,93-9,96 mmol/l) dans le groupe placebo, au cours des 26 semaines de phase en double aveugle.

Dans une étude pédiatrique complémentaire comparant l'atorvastatine au colestipol chez des patients hypercholestérolémiques âgés de 10 à 18 ans, l'atorvastatine (N=25) a réduit de manière significative les taux de LDL-C à la semaine 26 ( $p < 0,05$ ) par rapport au colestipol (N=31).

Une étude d'octroi compassionnel menée auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie sévère (y compris une hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités par atorvastatine titrée en fonction de la réponse (certains sujets ont reçu 80 mg d'atorvastatine par jour). L'étude a duré 3 ans : le LDL-cholestérol y a été réduit de 36 %.

L'efficacité à long terme d'un traitement par atorvastatine au cours de l'enfance dans le but de réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

L'Agence Européenne du Médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'atorvastatine chez les enfants âgés de 0 à moins de 6 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie hétérozygote et chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de l'hypercholestérolémie combinée (mixte), de l'hypercholestérolémie primaire et dans la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'atorvastatine est rapidement absorbée après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) étant atteintes en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption augmente proportionnellement à la dose d'atorvastatine. Après administration orale, la disponibilité de l'atorvastatine comprimés pelliculés s'élève de 95% à 99% par rapport à la solution orale. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est de l'ordre de 12% et la disponibilité systémique de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est de l'ordre de 30%. La faible disponibilité systémique est attribuée à une clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à un effet de premier passage hépatique.

### Distribution

Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 l. La liaison aux protéines plasmatiques est de  $\geq 98\%$ .

### Métabolisme

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et para-hydroxylés et en différents produits de bêta-oxydation. En dehors d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuroconjugaison. *In vitro*, l'inhibition de la HMG-CoA réductase par ses métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle de l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante est attribuée à ses métabolites actifs.

### Excrétion

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire, après métabolisme hépatique et/ou

extra-hépatique. Le médicament ne semble toutefois pas subir de recirculation entérohépatique significative. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. En raison du rôle des métabolites actifs, la demi-vie de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures.

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

### Populations particulières

#### Patients âgés

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les personnes âgées en bonne santé que chez les jeunes adultes, mais ses effets sur les lipides sont comparables à ceux observés chez les patients plus jeunes.

#### Population pédiatrique

Dans une étude ouverte de 8 semaines, des patients pédiatriques présentant un stade 1 de Tanner (N=15) et un stade de Tanner  $\geq 2$  (N=24) (âgés de 6 à 17 ans), atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un taux initial de LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, ont été traités par 5 ou 10 mg d'atorvastatine une fois par jour (sous forme de comprimés à croquer) ou par 10 ou 20 mg d'atorvastatine (sous forme de comprimés pelliculés) une fois par jour, respectivement. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle PK de population pour l'atorvastatine. Chez les sujets pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine s'est avérée similaire à celle observée chez les adultes après ajustement allométrique basé sur le poids corporel. Des diminutions constantes du LDL-C et du CT ont été observées pour toutes les doses d'atorvastatine et d'o-hydroxyatorvastatine.

#### Sexe

Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes chez les femmes et chez les hommes (chez les femmes :  $C_{\max}$  environ 20% plus élevée et ASC inférieure d'environ 10%). Ces différences sont dépourvues de signification clinique et ne se traduisent pas par des différences cliniquement significatives en termes d'effets sur les lipides entre les hommes et les femmes.

#### Insuffisance rénale

Une pathologie rénale est dépourvue d'influence sur les concentrations plasmatiques ou les effets sur les lipides de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

#### Insuffisance hépatique

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont fortement augmentées (d'environ 16 fois pour  $C_{\max}$  et d'environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique alcoolique chronique (Childs-Pugh B).

#### Polymorphisme SLOC1B1

La captation hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, incluant l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLOC1B1, il y a un risque d'exposition accrue à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène codant pour OATP1B1

(SLCO1B c.521CC) est associé à une augmentation de 2,4 fois de l'exposition à l'atorvastatine (ASC) par rapport à ce qu'on observe chez les individus ne présentant pas ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique de la captation hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet mutagène ou clastogène potentiel n'a été observé avec l'atorvastatine dans une batterie de 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet cancérigène chez le rat, mais l'administration de fortes doses à des souris (conduisant à une augmentation de 6 à 11 fois de l'ASC 0-24h par rapport à celle observée chez l'homme aux doses recommandées les plus élevées) a été associée à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Des études animales expérimentales ont montré que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement embryonnaire ou fœtal. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a exercé aucun effet sur la fécondité et n'était pas tératogène, mais on a observé une toxicité fœtale chez le rat et le lapin, aux doses toxiques pour les mères. On a observé un retard de développement de la descendance des rats et une réduction de la survie postnatale en cas d'exposition des mères à des doses élevées d'atorvastatine. On dispose de preuves indiquant un transfert transplacentaire chez la rate. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont similaires aux concentrations observées dans le lait. On ignore si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Comprimés pelliculés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg :*

*Noyau :*

Cellulose microcristalline  
Carbonate de calcium  
Lactose (sous forme de lactose monohydraté)  
Croscarmellose sodique  
Hydroxypropylcellulose  
Polysorbate 80  
Stéarate de magnésium

*Pelliculage :*

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Dioxyde de titane (E 171)

*Comprimés pelliculés de 30 mg et 60 mg :*

*Noyau :*

Laurylsulfate de sodium  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Amidon de maïs pré-gélatinisé

Trométamol  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Stéarate de magnésium  
Talc  
Glycolate d'amidon sodique (type A)

*Pelliculage :*

Carmellose sodique  
Glycérol  
Trométamol  
Laurylsulfate de sodium  
Hydroxyethylcellulose

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du flacon : 6 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

*Comprimés pelliculés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg :*

Les comprimés pelliculés sont emballés sous plaquette en aluminium/aluminium ou sous plaquette en PVC/PE/PVDC/aluminium dans une boîte en carton, ou sont emballés en flacon en PEHD fermé au moyen d'un bouchon dessiccateur.

*Comprimés pelliculés de 30 mg et 60 mg :*

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes aluminium/aluminium, placées dans une pochette en carton.

Présentations :

Plaquette en aluminium/aluminium :

Comprimés pelliculés de 10 mg : 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 91, 100

Comprimés pelliculés de 20 mg : 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 91, 100

Comprimés pelliculés de 30 mg : 7, 30, 90, 100

Comprimés pelliculés de 40 mg : 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 91, 100

Comprimés pelliculés de 60 mg : 7, 30, 50, 90, 100

Comprimés pelliculés de 80 mg : 7, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100

Plaquette en PVC/PE/PVDC/aluminium :

Comprimés pelliculés de 10 mg : 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 100

Comprimés pelliculés de 20 mg : 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 100

Comprimés pelliculés de 40 mg; 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 100

Comprimés pelliculés de 80 mg; 30, 50, 60, 90, 100

*Comprimés pelliculés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg :*

Flacons :

100, 250 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Atorasat 10 mg comprimés pelliculés (plaquettes en aluminium/aluminium) : BE374437

Atorasat 10 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium) : BE580577

Atorasat 10 mg comprimés pelliculés (Flacon) : BE580560

Atorasat 20 mg comprimés pelliculés (plaquettes en aluminium/aluminium) : BE374446

Atorasat 20 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium) : BE580595

Atorasat 20 mg comprimés pelliculés (Flacon) : BE580586

Atorasat 30 mg comprimés pelliculés (plaquettes en aluminium/aluminium) : BE434332

Atorasat 40 mg comprimés pelliculés (plaquettes en aluminium/aluminium) : BE374455

Atorasat 40 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium) : BE580613

Atorasat 40 mg comprimés pelliculés (Flacon) : BE580604

Atorasat 60 mg comprimés pelliculés (plaquettes en aluminium/aluminium) : BE434341

Atorasat 80 mg comprimés pelliculés (plaquettes en aluminium/aluminium) : BE374464

Atorasat 80 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium) : BE580631

Atorasat 80 mg comprimés pelliculés (Flacon) : BE580622

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

Date de première autorisation : 29/07/2010

Date de dernier renouvellement : 18/06/2014

## **10. DATE DE MISE À JOUR – D'APPROBATION DU TEXTE**

10/2020