

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atorvastatin Sandoz 10 mg comprimés pelliculés
Atorvastatin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés
Atorvastatin Sandoz 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire:

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

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

Excipient(s) à effet notoire:

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

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

Excipient(s) à effet notoire:

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

10 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé, blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, portant l'inscription « A10 » sur une face, uni de l'autre face.

20 mg comprimés pelliculés :

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

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

40 mg comprimés pelliculés :

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

Le comprimé peut être divisé en quatre quarts de doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Atorvastatin Sandoz est indiqué comme traitement adjuvant à un régime alimentaire adéquat en vue de réduire un taux élevé de cholestérol total (C total), de cholestérol LDL (LDL-C), 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.

Atorvastatin Sandoz est également indiqué pour réduire le cholestérol total et le LDL-C chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, comme traitement adjuvant à d'autres traitements hypolipémiants (p. 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 Atorvastatin Sandoz et doit poursuivre ce régime pendant le traitement par Atorvastatin Sandoz.

La dose doit être individualisée en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse du patient.

La dose initiale habituelle est de 10 mg une fois par jour. L'ajustement de la dose doit se faire à intervalles de 4 semaines ou plus. La dose maximale est de 80 mg une fois par jour.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

La majorité des patients sont contrôlés avec 10 mg de Atorvastatin Sandoz une fois par jour.

Une réponse thérapeutique est manifeste dans les 2 semaines, et la réponse thérapeutique maximale est habituellement obtenue dans les 4 semaines. La réponse se maintient lors de traitement chronique.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les patients doivent commencer avec 10 mg de Atorvastatin Sandoz par jour. Les doses doivent être individualisées et ajustées 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 avec 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 chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être utilisée en complément d'autres traitements visant à réduire les lipides (p. ex. aphérèse des LDL) ou si de tels 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.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Atorvastatin Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Atorvastatin Sandoz est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie active (voir rubrique 4.3).

Co-administration avec d'autres médicaments

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

L'utilisation de l'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients âgés

Chez les patients de plus de 70 ans utilisant les doses recommandées, l'efficacité et la sécurité sont similaires à celles observées dans la population générale.

Population pédiatrique

Hypercholestérolémie :

L'utilisation pédiatrique doit être réservée à des médecins ayant l'expérience du traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique, et les patients doivent être régulièrement réévalués afin de mesurer leur évolution.

Pour 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 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 de patients de moins de 10 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

D'autres formes pharmaceutiques/dosages peuvent être plus appropriés pour cette population.

Mode d'administration

Atorvastatin Sandoz est destiné à une administration orale. Chaque dose journalière d'atorvastatine doit être prise en une seule fois, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Atorvastatin Sandoz est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- qui présentent une maladie hépatique active ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale
- 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

Insuffisance hépatique

Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés avant de commencer le traitement et périodiquement par la suite. Les patients qui développent des signes ou des symptômes suggérant une lésion hépatique doivent subir des tests fonctionnels hépatiques. Les patients qui développent des taux accrus de transaminases doivent être surveillés jusqu'à ce que la ou les anomalies disparaissent. Si une élévation des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) persiste, il est recommandé de réduire la dose ou d'arrêter le traitement par Atorvastatin Sandoz (voir rubrique 4.8).

Atorvastatin Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou présentant des antécédents de maladie hépatique.

Prévention des AVC par une réduction énergique des taux de cholestérol

Une analyse post-hoc des sous-types d'AVC menée chez des patients sans maladie coronarienne qui avaient récemment subi un AVC ou une attaque ischémique transitoire (AIT), a révélé une incidence plus élevée d'AVC hémorragiques chez les patients chez lesquels on avait instauré un traitement avec 80 mg d'atorvastatine que chez ceux mis sous placebo. Cette augmentation du risque a été particulièrement remarquée chez les patients avec antécédents d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire lors de leur inclusion dans l'étude. Chez les patients avec antécédents d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, le rapport risques/bénéfices de 80 mg d'atorvastatine est incertain, et le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement envisagé avant l'instauration du traitement (voir rubrique 5.1).

Effets sur les muscles squelettiques

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et provoquer une myalgie, une myosite et une myopathie, qui peuvent évoluer en une rhabdomyolyse, une maladie potentiellement létale caractérisée par un taux très élevé de créatine kinase (CK) (> 10 fois la LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant induire une insuffisance rénale.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine, un anticorps anti-HMG-CoA réductase positif et une amélioration par des agents immunosuppresseurs.

Dans quelques cas, il a été signalé que les statines ont induit de novo ou ont aggravé une myasthénie ou une myasthénie oculaire préexistantes (voir section 4.8). Atorvastatin Sandoz doit être interrompu en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été signalées lors de la (ré)administration de la même statine ou d'une statine différente.

Avant le traitement

L'atorvastatine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la rhabdomyolyse. Le taux de CK doit être mesuré avant de commencer 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 fibrate
- Antécédents de maladie hépatique et/ou consommation d'importantes quantités d'alcool

- Chez les patients âgés (> 70 ans), il faut évaluer la nécessité de telles mesures en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à la rhabdomyolyse
- Situations où il peut se produire une augmentation des taux plasmatiques, telles que des interactions (voir rubrique 4.5) et des populations particulières, notamment 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 CK sont significativement élevés au départ (> 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Mesure de la créatine kinase

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

Pendant le traitement

- Les patients doivent être invités à signaler rapidement toute douleur, crampe ou faiblesse musculaires, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si de tels symptômes apparaissent pendant qu'un patient reçoit un traitement par atorvastatine, ses taux de CK doivent être mesurés. S'il s'avère que ces taux sont significativement élevés (> 5 x la LSN), il faut arrêter le traitement.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et causent un inconfort quotidien, même si les taux de CK sont élevés, mais ≤ 5 x la LSN, il faut envisager un arrêt du traitement.
- Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK se normalisent, on peut envisager de réintroduire l'atorvastatine ou d'introduire une autre statine à la dose la plus faible et moyennant une étroite surveillance.
- Le traitement par atorvastatine doit être abandonné en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CK (> 10 x la LSN) ou de diagnostic ou de suspicion de rhabdomyolyse.

Traitement concomitant par d'autres médicaments

Le risque de rhabdomyolyse augmente lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et de certains médicaments qui peuvent augmenter le taux plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (p. ex. la ciclosporine, la télithromycine, la clarithromycine, la delavirdine, le stiripentol, le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, le posaconazole, létermovir et les inhibiteurs de la protéase du VIH, notamment le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, le darunavir, le tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut également être augmenté par l'utilisation concomitante de gemfibrozil et d'autres dérivés de l'acide fibrique, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (par ex. bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, lédirasvir/sofosbuvir), d'érythromycine, de niacine, ou d'ézétimibe. Si possible, on envisagera d'autres traitements (dépourvus d'interaction) au lieu de ces médicaments.

Lorsque l'administration simultanée de ces médicaments et d'atorvastatine est nécessaire, le bénéfice et le risque liés au traitement concomitant doivent être soigneusement pris en considération.

Lorsque les patients reçoivent des médicaments qui augmentent le taux plasmatique d'atorvastatine, une dose maximale plus faible d'atorvastatine est recommandée. En outre, dans le cas d'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 Atorvastatin Sandoz 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/m², triglycérides augmentés, hypertension) doivent être surveillés tant sur le plan clinique que biochimique, conformément aux directives nationales.

Excipients

Atorvastatin Sandoz 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.

Atorvastatin Sandoz contient du sodium. Il contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Effet de médicaments co-administrés 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 des transporteurs d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) 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 de transport peut induire une augmentation des taux plasmatiques d'atorvastatine et une augmentation du risque de myopathie.

Le risque pourrait aussi être augmenté lors d'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments ayant le potentiel d'induire une myopathie, tels que les dérivés de l'acide fibrique et l'ézétimibe (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

On a montré que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 induisent des augmentations marquées des concentrations d'atorvastatine (voir Tableau 1 et information spécifique ci-dessous). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. la ciclosporine, la télichromycine, la clarithromycine, la delavirdine, le stiripentol, le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, le posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., elbasvir/grazoprévir) et les inhibiteurs de la protéase du VIH, notamment le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, le darunavir, etc.) doit être évitée si possible. Dans les cas où on ne peut éviter l'administration concomitante de ces médicaments avec l'atorvastatine, une dose initiale et des doses maximales plus faibles d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. l'érythromycine, le diltiazem, le vérapamil et le fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Une augmentation du risque de myopathie a été observée lors de l'utilisation d'érythromycine en combinaison avec des statines. Aucune étude d'interaction n'a été menée pour évaluer les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine. L'amiodarone et le vérapamil inhibent tous deux l'activité du CYP3A4 et leur administration concomitante avec l'atorvastatine peut se traduire par une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. Dès lors, une dose maximale plus faible d'atorvastatine doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée lors d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après des adaptations posologiques de l'inhibiteur.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'inducteurs du cytochrome P450 3A (p. ex. l'éfavirenz, la rifampicine, le millepertuis) peut induire des réductions 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 OATP1B1 responsable de la capture hépatocytaire), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps d'atorvastatine après l'administration de rifampicine a été associée à une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations d'atorvastatine dans les hépatocytes est toutefois inconnu et, si une administration concomitante ne peut être évitée, les patients doivent être soigneusement surveillés sur le plan de l'efficacité.

Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine. La ciclosporine et le létermovir sont tous les deux des inhibiteurs des transporteurs impliqués dans l'élimination de l'atorvastatine, c.-à-d. l'OATP1B1/1B3, la P-gp et la BCRP, ce qui entraîne une exposition systémique accrue à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs responsables de la capture hépatique sur l'exposition à l'atorvastatine dans les hépatocytes est inconnu. Si une administration concomitante ne peut être évitée, une réduction de la dose et une surveillance clinique de l'efficacité sont recommandées (voir Tableau 1).

L'utilisation de l'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique

L'utilisation de fibrates en monothérapie est occasionnellement associée à des événements liés aux muscles, notamment une rhabdomyolyse. Le risque de voir se produire ces événements peut également être augmenté par l'utilisation concomitante de dérivés de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si une administration concomitante ne peut être évitée, il faut utiliser la plus faible dose d'atorvastatine permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée (voir rubrique 4.4).

Ezétimibe

L'utilisation d'ézétimibe en monothérapie est associée à des événements liés aux muscles, notamment une rhabdomyolyse. Le risque de voir se produire ces événements peut dès lors être augmenté lors d'utilisation concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs ont été plus faibles (rapport de la concentration de l'atorvastatine : 0,74) lors de l'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Néanmoins, les effets sur les lipides ont été plus importants lorsque atorvastatine et le colestipol ont été administrés ensemble que lorsque les deux médicaments ont été administrés seuls.

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

Effet de l'atorvastatine sur les médicaments co-administrés

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de doses multiples de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine, les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre ont légèrement augmenté. Les patients prenant de la digoxine doivent être soigneusement surveillés.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante d'atorvastatine et de contraceptifs oraux a engendré une élévation des concentrations plasmatiques de noréthindrone et d'éthinylœstradiol.

Warfarine

Dans une étude clinique réalisée chez des patients recevant un traitement chronique par warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine 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, une normalisation intervenant dans les 15 jours du traitement par atorvastatine. Bien que seuls de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par atorvastatine chez les patients qui prennent des anticoagulants coumariniques, puis suffisamment souvent en début de traitement pour assurer qu'il ne se produit aucune altération significative du temps de prothrombine. Dès qu'un temps de prothrombine stable a été documenté, il peut être contrôlé aux mêmes intervalles que ceux habituellement recommandés pour les patients sous anticoagulants coumariniques. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou arrêtée, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des hémorragies ni à des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte. On ne connaît pas l'importance des interactions dans la population pédiatrique. Les interactions mentionnées ci-dessus chez les adultes et les mises en garde de la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

Interactions médicamenteuses

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

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Rapport de l'AUC ^{&}	Recommandation clinique [#]
Tipranavir 500 mg 2x/j / Ritonavir 200 mg 2x/j pendant 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le jour 1, 10 mg le jour 20	9,4	Lorsque l'administration concomitante avec de l'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg d'atorvastatine par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Télaprévir 750 mg, toutes les 8 heures, 10 jours	20 mg, DU	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1x/j pendant 28 jours	8,7	
Glécaprèvir 400 mg 1x/jour/ Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours	10 mg 1x/jour 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 pendant 14 jours	20 mg 1x/j pendant 4 jours	5,9	Lorsque l'administration concomitante avec de l'atorvastatine est nécessaire, des doses d'entretien d'atorvastatine plus faibles sont recommandées. Pour des doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 9 jours	80 mg 1x/j pendant 8 jours	4,5	
Saquinavir 400 mg 2x/j / Ritonavir (300 mg 2x/j les jours 5 à 7, porté à 400 mg 2x/j le jour 8), les jours 4 à 18, 30 min. après la prise d'atorvastatine	40 mg 1x/j pendant 4 jours	3,9	Lorsque l'administration concomitante avec de l'atorvastatine est nécessaire, des doses d'entretien d'atorvastatine plus faibles sont recommandées. Pour des doses d'atorvastatine supérieures à 40 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Darunavir 300 mg 2x/j / Ritonavir 100 mg 2x/j pendant 9 jours	10 mg 1x/j pendant 4 jours	3,4	
Itraconazole 200 mg 1x/j pendant 4 jours	40 mg DU	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2x/j / Ritonavir 100 mg 2x/j pendant 14 jours	10 mg 1x/j pendant 4 jours	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2x/j pendant 14 jours	10 mg 1x/j pendant 4 jours	2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2x/j pendant 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 consommation de grandes

			quantités de jus de pamplemousse lors de traitement par atorvastatine est déconseillée.
Diltiazem 240 mg 1x/j pendant 28 jours	40 mg DU	1,51	Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée après l'initiation ou les adaptations posologiques ultérieures du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4x/j pendant 7 jours	10 mg DU	1,33	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg DU	1,18	Pas de recommandation spécifique
Cimétidine 300 mg 4x/j pendant 2 semaines	10 mg 1x/j pendant 2 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 pendant 17 jours	10 mg 1x/j pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation spécifique
Efavirenz 600 mg 1x/j pendant 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation spécifique
Rifampicine 600 mg 1x/j pendant 7 jours (administration concomitante)	40 mg DU	1,12	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est recommandé d'administrer simultanément l'atorvastatine et la rifampicine sous surveillance clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/j pendant 5 jours (prises séparées)	40 mg DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2x/j pendant 7 jours	40 mg DU	1,35	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Fénofibrate 160 mg 1x/j pendant 7 jours	40 mg DU	1,03	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
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 posologie d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg lorsque le bocéprévir est administré en concomitance.
Elbasvir 50 mg 1x/jour/ Grazoprévir 200 mg 1x/jour, 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/jour, 10 jours	20 mg UD	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour 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 faire augmenter les taux plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. L'ingestion d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de l'AUC du métabolite actif orthohydroxylé. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont augmenté l'AUC de l'atorvastatine de 2,5 fois et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites) inhibitrices 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 ; 2x/j = 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 de médicaments co-administrés

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament co-administré		
	Médicament/Dose (mg)	Rapport de l'AUC ^{&}	Recommandation clinique

10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/j / Ritonavir 200 mg 2x/j, 7 jours	1,0	Pas de recommandation spécifique.
80 mg 1x/j pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1x/j pendant 20 jours	1,15	Les patients prenant de la digoxine doivent être soigneusement surveillés.
40 mg 1x/j pendant 22 jours	Contraceptif oral 1x/j pendant 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinyloestradiol 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 1x/j pendant 4 jours	Fosamprenavir 1 400 mg 2x/j, 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique.
10 mg 1x/j pendant 4 jours	Fosamprenavir 700 mg 2x/j / Ritonavir 100 mg 2x/j, 14 jours	0,99	Pas de recommandation spécifique.

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

* La co-administration de doses multiples d'atorvastatine et de phénazone s'est traduite par un effet minime ou indétectable sur la clairance de la phénazone.

1x/j = 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 méthodes contraceptives appropriées pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

Grossesse

Atorvastatin Sandoz est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). La sécurité n'a pas été établie chez les femmes enceintes. On n'a pas réalisé d'études cliniques contrôlées avec l'atorvastatine chez des femmes enceintes. On a rapporté de rares cas d'anomalies congénitales après exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un traitement de la mère par atorvastatine peut réduire les taux fœtaux du mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique et, habituellement, l'interruption de l'administration des médicaments hypolipémiants pendant la grossesse doit avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

C'est pourquoi Atorvastatin Sandoz ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, chez celles qui essayent de le devenir ou qui soupçonnent de l'être. Le traitement par Atorvastatin Sandoz doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à l'exclusion d'une grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Chez les rats, 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 prenant Atorvastatin Sandoz 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'a pas eu d'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 des études cliniques contre placebo de l'atorvastatine portant sur 16 066 patients (8 755 patients sous atorvastatine contre 7 311 patients sous placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant le placebo.

Sur la base des données émanant d'études cliniques et de l'importante expérience acquise après la commercialisation du produit, le tableau suivant présente le profil d'effets indésirables d'atorvastatine.

Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées au moyen de la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Fréquent : 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 : céphalées.

Peu fréquent : étourdissements, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie.

Rare : neuropathie périphérique.

Fréquence indéterminée: myasthénie.

Affections oculaires

Peu fréquent : vision trouble.

Rare : troubles visuels.

Fréquence indéterminée: myasthénie oculaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : acouphène.

Très rare : perte d'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation, flatulence, dyspepsie, nausées, diarrhée.

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

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : hépatite.

Rare : cholestase.

Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie.

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur dans l'extrémité, spasmes musculaires, gonflement des articulations, dorsalgies.

Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire.

Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, déchirure musculaire, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture.

Très rare : syndrome de type lupus.

Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie.

Investigations

Fréquent : anomalies des tests fonctionnels hépatiques, augmentation du taux sanguin de créatine kinase.

Peu fréquent : leucocytes dans les urines positives.

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation des transaminases sériques a été rapportée chez des patients recevant atorvastatine. Ces modifications étaient habituellement bénignes et transitoires et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Une élévation cliniquement importante (> 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques est apparue chez 0,8 % des patients sous atorvastatine. Ces augmentations étaient liées à la dose et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation des taux de créatine kinase sérique (CK) à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale s'est produite chez 2,5 % des patients sous atorvastatine, ce qui est similaire à ce que l'on a observé avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par atorvastatine (voir rubrique 4.4).

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 cliniques de la sécurité comprend des données de sécurité concernant 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, dont 7 étaient âgés de moins de 6 ans, 121 avaient un âge compris entre 6 et 9 ans, et 392 un âge compris entre 10 et 17 ans.

Sur la base des données disponibles, on prévoit que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants seront similaires à ceux observés chez les adultes.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- dysfonction sexuelle.
- dépression.
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement prolongé (voir rubrique 4.4).
- diabète sucré : 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/m², 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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun traitement spécifique n'est disponible pour un surdosage à l'Atorvastatin Sandoz. En cas de surdosage, le patient doit être traité de manière symptomatique et il faut, si nécessaire, instaurer des mesures de soutien. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés et un suivi du taux de CK sérique est nécessaire. En raison 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents hypolipémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, code ATC : C10AA05

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'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 sont libérés dans le plasma pour être apportés aux tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont principalement catabolisées par le biais des récepteurs des LDL à haute affinité.

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

L'atorvastatine diminue la production des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle 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 qui ne répondait habituellement pas aux médicaments 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 sont systématiques chez les 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'utilisation compassionnelle d'une durée de 8 semaines comportant une phase d'extension facultative de durée variable a été réalisée chez 335 patients, dont 89 ont été identifiés comme étant atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, le pourcentage de réduction moyen du LDL-C a été d'environ 20 %. L'atorvastatine a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg par jour.

Athérosclérose

Dans l'étude Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL), l'effet sur l'athérosclérose coronarienne d'une réduction énergique des lipides avec 80 mg d'atorvastatine et d'un degré standard de réduction des lipides avec 40 mg de pravastatine a été évalué par échographie intravasculaire (IVUS), lors d'une angiographie, chez des patients présentant une maladie coronarienne. Dans cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée, un examen IVUS a été réalisé au début de l'étude et après 18 mois chez 502 patients. Dans le groupe atorvastatine (n = 253), il n'y a pas eu de progression de l'athérosclérose.

Le pourcentage médian de modification du volume total de l'athérome (critère principal de l'étude) par rapport aux valeurs initiales a été de -0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). Par rapport à la pravastatine, les effets de l'atorvastatine étaient statistiquement significatifs (p = 0,02). L'effet d'une réduction énergique des lipides sur les critères d'évaluation cardiovasculaires (p. ex. nécessité de revascularisation, infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine coronarienne) n'a pas été évalué dans cette étude.

Dans le groupe atorvastatine, le LDL-C a été réduit à une moyenne de $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl) par rapport à la valeur initiale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl), et dans le groupe pravastatine, le LDL-C a été réduit à une moyenne de $2,85 \pm 0,7$ mmol/l (110 ± 26 mg/dl) par rapport à la valeur initiale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) (p < 0,0001). L'atorvastatine a également significativement réduit les taux moyens de CT de 34,1 % (pravastatine : -18,4 % ; p < 0,0001), les taux moyens de TG de 20 % (pravastatine : -6,8 % ; p < 0,0009) et les taux moyens d'apolipoprotéine B de 39,1 % (pravastatine : -22,0 % ; p < 0,0001). L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (pravastatine : +5,6 % ; p = NS). Il y a eu une réduction moyenne de 36,4 % de la CRP dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p < 0,0001).

Les résultats de l'étude ont été obtenus avec le dosage à 80 mg. Ils ne peuvent dès lors pas être extrapolés aux dosages plus faibles.

Les profils de sécurité et de tolérance des deux groupes de traitement ont été comparables.

L'effet d'une réduction énergique des lipides sur les critères d'évaluation cardiovasculaires majeurs n'a pas été évalué dans cette étude. Dès lors, on ne connaît pas la signification clinique de ces résultats d'imagerie en ce qui concerne la prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires.

Syndrome coronarien aigu

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients

(atorvastatine : n = 1 538 ; placebo : n = 1 548) présentant un syndrome coronarien aigu (IDM sans onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré pendant la phase aiguë après l'hospitalisation et a duré 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le délai de survenue du critère d'évaluation principal composite, défini comme un décès de toute cause, un IDM non fatal, un arrêt cardiaque réanimé ou un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation, indiquant une réduction du risque de 16 % (p = 0,048). Ceci était principalement dû à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les autres critères d'évaluation secondaires n'ont pas atteint individuellement le niveau de signification statistique (globalement : placebo : 22,2 % ; atorvastatine : 22,4 %).

Le profil de sécurité de l'atorvastatine dans l'étude MIRACL était conforme à celui décrit à la rubrique 4.8.

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 antécédents 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 = 5 168) ou à un placebo (n = 5 137).

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 ¹ (%)	p
MC fatale plus IDM 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

¹Sur la base de la différence des taux bruts d'événements survenus sur une période de suivi médiane de 3,3 ans. MC = maladie coronarienne ; IDM = 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 cela n'était pas statistiquement significatif. Il y a eu une interaction significative du traitement selon le traitement antihypertenseur initial. L'atorvastatine a significativement réduit le critère d'évaluation principal (MC 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 présentaient au moins 1 des facteurs de risque suivants : hypertension, tabagisme actuel, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients ont reçu soit 10 mg/jour d'atorvastatine (n = 1 428), soit un placebo (n = 1 410) 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 :

Evénement	Réduction du risque relatif (%)	Nombre d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu ¹ (%)	p
Evénements cardiovasculaires majeurs (IAM fatal et non fatal, IDM silencieux, décès par MC aiguë, angor instable, pontage coronarien, ACTP, revascularisation, AVC)	37 %	83 vs 127	3,2%	0,0010
IDM (IAM fatal et non fatal, IDM silencieux)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
AVC (fatal et non fatal)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹Sur la base de la différence des taux bruts d'événements survenus sur une période de suivi médiane de 3,9 ans.

IAM = infarctus aigu du myocarde ; MC = maladie coronarienne ; IDM = 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).

Accident vasculaire cérébral récurrent

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 4731 patients ayant des antécédents d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire (AIT) au cours des 6 mois précédents, mais pas d'antécédents de maladie coronarienne (MC). 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). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) pendant le traitement par atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) pendant la prise du placebo. La durée médiane de suivi a été de 4,9 ans.

L'atorvastatine, à la dose de 80 mg, a réduit le risque de présenter le critère d'évaluation principal, à savoir les AVC fatals ou non fatals, de 15 % (RR : 0,85 ; IC à 95 % : 0,72-1,00 ; p = 0,05, ou 0,84 ; IC à 95 % : 0,71-0,99 ; p = 0,03 après ajustement pour certains facteurs initiaux) par rapport au placebo. La mortalité de toutes causes a été de 9,1 % (216/2 365) pour l'atorvastatine contre 8,9 % (211/2 366) pour le placebo.

Dans une analyse post hoc, 80 mg d'atorvastatine ont réduit l'incidence des AVC ischémiques (218/2 365, 9,2 % contre 274/2 366, 11,6 % ; p = 0,01) et augmenté 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 qui sont entrés dans l'étude avec des antécédents d'AVC hémorragique (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 dans 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 au moment 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 soit augmenté chez les patients avec antécédents d'infarctus lacunaire qui reçoivent 80 mg/jour d'atorvastatine.

La mortalité de toutes causes a été de 15,6 % (7/45) pour l'atorvastatine contre 10,4 % (5/48) dans le sous-groupe des patients avec antécédents d'AVC hémorragique. La mortalité de toutes causes a été de 10,9 % (77/708) pour l'atorvastatine contre 9,1 % (64/701) pour le placebo dans le sous-groupe des 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 destinée à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote génétiquement confirmée et avec un taux initial de LDL-C ≥ 4 mmol/l. Un total de 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, ont été recrutés. La Cohorte A a inclus 15 enfants, âgés de 6 à 12 ans et au stade 1 de Tanner. La Cohorte B a inclus 24 enfants, âgés de 10 à 17 ans et à un stade de Tanner ≥ 2 .

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

A la Semaine 2, les valeurs moyennes pour le LDL-C, le CT, le VLDL-C et l'Apo B avaient diminué chez tous les sujets. Pour les sujets chez lesquels la dose a été doublée, des diminutions supplémentaires ont été observées dès 2 semaines, lors de la première évaluation, après l'augmentation de la dose. Les pourcentages moyens de diminution des paramètres lipidiques ont été similaires dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à leur dose initiale ou qu'ils aient eu leur dose initiale doublée. A la Semaine 8, en moyenne, les pourcentages de modification par rapport aux taux initiaux de LDL-C et de CT étaient respectivement d'environ 40 % et 30 %, sur toute la plage d'expositions.

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 ≥ 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 hypolipémiants de l'atorvastatine chez les adolescents, garçons et filles, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (mmol/l)						
Date	N	CT (É.T.)	LDL-C	HDL-C (É.T.)	TG (É.T.)	Apo B (É.T.)#

			(É.T.)			
Valeur 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/FT	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 faible densité; HDL-C = cholestérol des lipoprotéines de haute densité; TG = triglycérides; Apo B = apolipoprotéine; "Mois 36/FT" inclut 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; "**" = mois 30 N pour ce paramètre était de 207; "***" = N initial pour ce paramètre était de 270; "****" = Mois 36/FT N pour ce paramètre était de 243; "#" = g/l pour Apo B.

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

Dans une étude en double aveugle contre placebo suivie d'une phase ouverte, 187 garçons et filles ayant déjà présenté leurs premières règles, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen : 14,1 ans), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou d'hypercholestérolémie sévère, ont été randomisés à l'atorvastatine (n = 140) ou à un placebo (n = 47) pendant 26 semaines, après quoi ils ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. La posologie de l'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines et elle était titrée jusqu'à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,36 mmol/l. L'atorvastatine a significativement diminué les taux plasmatiques du CT, du LDL-C, des triglycérides et de l'apolipoprotéine B pendant la phase en double aveugle de 26 semaines. Le taux moyen de LDL-C atteint a été de 3,38 mmol/l (extrêmes : 1,81 à 6,26 mmol/l) dans le groupe atorvastatine, contre 5,91 mmol/l (extrêmes : 3,93 à 9,96 mmol/l) dans le groupe placebo pendant la phase en double aveugle de 26 semaines.

Une étude pédiatrique supplémentaire comparant l'atorvastatine au colestipol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie âgés de 10 à 18 ans a démontré que l'atorvastatine (n = 25) induisait une réduction significative du LDL-C à la semaine 26 (p < 0,05) par rapport au colestipol (n = 31).

Une étude d'utilisation compassionnelle menée chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie sévère (dont l'hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités par atorvastatine, la posologie étant 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 a baissé de 36 %.

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

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'atorvastatine chez des 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 relatives à l'utilisation 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 biodisponibilité de l'atorvastatine en comprimés pelliculés s'élève de 95 % à 99 % par rapport à la solution buvable. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est de l'ordre de 12 % et la disponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'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 ≥ 98 %.

Biotransformation

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 l'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.

Élimination

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire, après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. L'atorvastatine 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 l'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 P-glycoprotéine (P-gp) 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.

Populations particulières

Patients âgé

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 (âgés de 6 à 17 ans) au stade 1 de Tanner (n = 15) et à un stade de Tanner ≥ 2 (n = 24) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial ≥ 4 mmol/l ont été respectivement traités avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimés à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimés pelliculés, une fois par jour. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la population atorvastatine. La clairance orale apparente de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique en fonction du poids corporel. Des diminutions constantes du LDL-C et du CT ont été observées sur toute la plage des expositions à l'atorvastatine et à l'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 AUC inférieure d'environ 10%). Ces différences étaient dépourvues de signification clinique et ne se sont pas traduites 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 la Cmax et d'environ 11 fois pour l'AUC) chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique alcoolique chronique (Child-Pugh B).

Polymorphisme du gène SLOC1B1

La capture hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme du gène 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 qui code pour l'OATP1B1 (SLCO1B c.521CC) est associé à une exposition (AUC) à l'atorvastatine 2,4 fois supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique de la capture hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles pour l'efficacité ne sont pas connues.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'atorvastatine s'est avérée négative en ce qui concerne le potentiel mutagène et clastogène dans une batterie comportant 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat, mais de fortes doses chez la souris (se traduisant par une AUC0-24h 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme à la dose recommandée la plus élevée) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Les études expérimentales effectuées chez l'animal ont démontré que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont susceptibles d'influencer le développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fécondité et n'a pas été tératogène, mais une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour les mères.

Le développement de la portée des rats a été retardé et la survie postnatale a été réduite lors d'exposition des mères à des doses élevées d'atorvastatine. Il y a des preuves de transfert transplacentaire chez le rat. Chez le rat, les concentrations d'atorvastatine dans le plasma sont les mêmes que dans le lait. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés à 10 mg, 20 mg et 40 mg

Noyau :

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

Pelliculage :

Hypromellose
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette: 2 ans.

Flacons en HDPE : 2 ans.

Durée de conservation après la 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 à 10 mg, 20 mg et 40 mg

Les comprimés pelliculés sont conditionnés sous des plaquettes en aluminium/aluminium ou des plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium et insérés dans un carton ou dans des bouteilles en PEHD fermées par un capuchon avec dessiccant.

Atorvastatin Sandoz 10 mg & 20 mg comprimés pelliculés :

Présentations :

Plaquette en aluminium/aluminium:

7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 comprimés pelliculés

Plaquette en PVC/PE/PVDC/aluminium :

7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 comprimés pelliculés

Flacons :

100 et 250 comprimés pelliculés

Atorvastatin Sandoz 40 mg comprimés pelliculés :

Présentations :

Plaquette en aluminium/aluminium:

10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 comprimés pelliculés

Plaquette en PVC/PE/PVDC/aluminium :

10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 comprimés pelliculés

Flacons:

100 et 250 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

Belgique :

Atorvastatin Sandoz 10 mg (plaquette alu/alu):	BE381001
Atorvastatin Sandoz 10 mg (flacon):	BE381017
Atorvastatin Sandoz 10 mg (plaquette PVC/PE/PVDC/alu):	BE577253
Atorvastatin Sandoz 20 mg (plaquette alu/alu):	BE381026

Atorvastatin Sandoz 20 mg (flacon): BE381035
Atorvastatin Sandoz 20 mg (plaquette PVC/PE/PVDC/alu): BE577262
Atorvastatin Sandoz 40 mg (plaquette alu/alu): BE381062
Atorvastatin Sandoz 40 mg (flacon): BE381071
Atorvastatin Sandoz 40 mg (plaquette PVC/PE/PVDC/alu): BE577271

Luxembourg :

Atorvastatin Sandoz 40 mg comprimés pelliculés : 2012090015

Numéros nationaux :

1*7 cpr. ss blist. : 0673402

1*10 cpr. ss blist. : 0658356

1*15 cpr. ss blist. : 0658373

1*20 cpr. ss blist. : 0658387

1*28 cpr. ss blist. : 0658391

1*30 cpr. ss blist. : 0658406

1*50 cpr. ss blist. : 0658423

1*90 cpr. ss blist. : 0658437

1*98 cpr. ss blist. : 0673416

1*100 cpr. ss blist. : 0658441

1*100 cpr. flacon : 0658454

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

Date de premiere autorisation : 19 novembre 2010

Date de renouvellement de l'autorisation : 18 juin 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 08/2023

Date d'approbation du texte : 11/2023