

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atorvastatine Viatris 10 mg comprimés pelliculés  
Atorvastatine Viatris 20 mg comprimés pelliculés  
Atorvastatine Viatris 40 mg comprimés pelliculés  
Atorvastatine Viatris 80 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

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

### Excipient à effet notoire :

Atorvastatine Viatris 10 mg : Chaque comprimé contient 8,75 mg de lactose.

Atorvastatine Viatris 20 mg : Chaque comprimé contient 17,5 mg de lactose.

Atorvastatine Viatris 40 mg : Chaque comprimé contient 35 mg de lactose.

Atorvastatine Viatris 80 mg : Chaque comprimé contient 70 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

10 mg : Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond (5 mm de diamètre), biconvexe, à bord biseauté, portant l'inscription «10» d'un côté.

20 mg : Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond (7.1 mm de diamètre), biconvexe, à bord biseauté, portant l'inscription «20» d'un côté et une barre de cassure de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

40 mg : Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond (8.5 mm de diamètre), biconvexe, à bord biseauté, portant l'inscription «40» d'un côté et une barre de cassure de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

80 mg : Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond (11 mm de diamètre), biconvexe, à bord biseauté, portant l'inscription «80» d'un côté et une barre de cassure de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Hypercholestérolémie

Atorvastatine Viatris est indiquée en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de cholestérol LDL (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides, chez des adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire comprenant les hypercholestérolémies familiales (variant hétérozygote) ou des hyperlipidémies combinées (mixtes) (de type IIa, IIb selon la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime alimentaire seul ou à d'autres mesures non pharmacologiques est inadéquate.

Atorvastatine Viatris est également indiquée pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association aux autres traitements diminuant le taux de lipides (tel que l'aphérese des LDL) ou si ces traitements ne sont pas disponibles.

#### Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes considérés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en association aux traitements correctifs des autres facteurs de risque.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Le patient devra suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard; ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Atorvastatine Viatris.

La posologie devra être adaptée en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif et de la réponse au traitement de chaque patient.

La posologie initiale est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra se faire en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg par jour une fois par jour.

#### *Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)*

Une dose de 10 mg d'Atorvastatine Viatris en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet thérapeutique maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé.

#### *Hypercholestérolémie familiale hétérozygote*

Le traitement sera démarré par une prise quotidienne de 10 mg d'Atorvastatine Viatris. La posologie sera ensuite adaptée de manière individuelle toutes les 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, soit la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour, soit un chélateur des acides biliaires peut être associé avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour.

#### *Hypercholestérolémie familiale homozygote*

Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1).

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine est comprise entre 10 mg et 80 mg par jour (voir rubrique 5.1).

Chez ces patients, Atorvastatine Viatris devra être utilisée en complément aux autres traitements hypolipémiants (tel que l'aphérese du LDL cholestérol) ou en cas d'indisponibilité de ce type de traitement.

#### *Prévention des maladies cardiovasculaires*

Dans les études de prévention primaire, une posologie de 10 mg par jour a été utilisée. Des posologies plus élevées peuvent s'avérer nécessaires afin d'atteindre les objectifs de LDL cholestérol fixés par les recommandations en vigueur.

#### *Co-administration avec d'autres médicaments*

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir ou le létermovir en prophylaxie d'une infection au 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 souffrant d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

#### *Patients souffrant d'insuffisance hépatique*

Atorvastatine Viatris doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Atorvastatine Viatris est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

#### *Personnes âgées*

Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont identiques à celles observées dans la population générale.

#### *Population pédiatrique*

##### *Hypercholestérolémie*

L'utilisation pédiatrique doit être mise en oeuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès.

Pour les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour (voir rubrique 5.1). La dose peut être portée à 80 mg par jour en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement. Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé. Les ajustements doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. L'augmentation de la dose à 80 mg par jour est étayée par des données d'études effectuées chez des adultes et par des données cliniques limitées issues d'études effectuées chez des enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Il n'existe que des données limitées d'efficacité et de sécurité, dérivées d'études en ouvert, chez les enfants présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 6 à 10 ans. L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population.

#### Mode d'administration

Atorvastatine Viatris est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, ce avec ou sans nourriture.

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Patients atteints d'une pathologie hépatique en cours ou présentant des augmentations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale,
- Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et ne prenant pas de mesures contraceptives fiables (voir rubrique 4.6).
- Patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir

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

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Atorvastatine Viatris doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

##### Effets hépatiques

Des tests de la fonction hépatiques doivent être réalisés avant le début du traitement, puis ensuite régulièrement.

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés chez les patients qui présentent tout signe ou symptôme suggérant une atteinte hépatique. Les patients qui présentent une augmentation des transaminases doivent être surveillés jusqu'à résolution de l'anomalie. En cas d'augmentation persistante des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), la réduction de dose ou l'arrêt d'Atorvastatine Viatris est recommandé (voir rubrique 4.8).

Atorvastatine Viatris doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités significatives d'alcool et/ou ayant des antécédents de pathologies hépatiques.

##### Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol levels – SPARCL)

Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous-groupes de patients ayant fait un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo. Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire avant l'entrée dans l'étude. Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement (voir rubrique 5.1).

##### Effets sur les muscles squelettiques

L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies qui peuvent rarement évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale caractérisée par des taux élevés de créatine kinaseCK (> 10 fois la LSN), une myoglobulinémie

et une myoglobulinurie pouvant évoluer vers une insuffisance rénale et être fatale dans certains cas.

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 caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale 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.

#### *Avant l'initiation du traitement*

L'atorvastatine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une rhabdomyolyse. Avant de débuter un traitement par une statine, le taux de CK doit être contrôlé dans les situations suivantes:

- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie
- Antécédent personnel ou familial de maladies musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate
- Antécédents d'affections hépatiques et/ou en cas de consommation excessive d'alcool
- Chez le patient âgé (> 70 ans), la nécessité de tel contrôle sera évaluée en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.
- Situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (voir rubrique 4.5) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans ces situations, une évaluation régulière du bénéfice/risque du traitement ainsi qu'une surveillance clinique régulière sont recommandées. Si le taux initial de CK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas être débuté.

#### *Mesure de la créatine kinase*

La mesure de la créatine kinase (CK) ne doit pas être effectuée après un exercice physique important ou en présence de facteurs susceptibles d'en augmenter le taux; l'interprétation des résultats étant difficile dans ces cas. En cas d'élévation significative de la CK (> 5 fois la LSN) avant traitement, un contrôle sera effectué systématiquement 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

#### *Pendant le traitement*

- Il sera demandé aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre
- Si ces symptômes apparaissent sous traitement avec atorvastatine, un dosage de la CK doit être effectué. Si le taux de CK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement devra être interrompu.
- Si ces symptômes musculaires sont graves et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement devra être envisagé même si le taux de CK  $\leq$  5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et le taux de CK se normalise, la reprise du traitement par l'atorvastatine ou par une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus basse sous étroite surveillance.
- Le traitement par atorvastatine doit être interrompu en cas d'augmentation cliniquement significative des taux de CK (> 10 fois la LSN), ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

### *Association avec d'autres médicaments*

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique d'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques ciclosporine, téli-thromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, voriconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, létermovir et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC), (le bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, lédipasvir/sofosbuvir) l'érythromycine, la niacine ou l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible au lieu de ces médicaments.

Dans les cas où l'association à ces médicaments de l'atorvastatine s'avère nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants devra être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible d'atorvastatine est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine. De même, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.5).

L'atorvastatine ne doit pas être administrée en association avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Lorsque l'administration systémique d'acide fusidique est jugée essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Le patient doit être invité à consulter immédiatement un médecin s'il développe le moindre symptôme de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

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

Dans certaines situations exceptionnelles requérant l'administration prolongée d'acide fusidique sous forme systémique, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'associer l'atorvastatine et l'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

### Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de maladie interstitielle pulmonaire ont été rapportés avec des statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8), pouvant s'accompagner des symptômes suivants: dyspnée, toux non productive et altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une maladie interstitielle pulmonaire chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

### Diabète

Certaines données semblent indiquer 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 taux 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 monitorés tant sur le plan clinique que biochimique, conformément aux directives nationales.

#### Population pédiatrique

Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturité sexuelle n'a été observé lors d'une étude d'une durée de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturité et du développement globaux, sur l'évaluation du stade de Tanner et sur les mesures de la taille et du poids (voir rubrique 4.8).

#### Excipients

Atorvastatine Viartis 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.

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

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

#### Effet de certains médicaments sur la concentration plasmatique de 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 inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et à un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4)

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, tétracycline, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., elbasvir/grazoprévir) et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (voir Tableau 1).

*Les inhibiteurs modérés du CYP3A4* (tels qu'érythromycine, diltiazem, vérapamil et le fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Une majoration du risque de myopathie a été observée 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. C'est pourquoi



une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place.

Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après à une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4.

#### *Inducteurs du CYP3A4*

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'éfavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique 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 séparée dans le temps de l'atorvastatine de celle de la 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 s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.

#### *Inhibiteurs des transporteurs*

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir Tableau 1). La ciclosporine et le létermovir sont tous 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. L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (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*

Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que les rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié (voir rubrique 4.4)

#### *Ezétimibe*

L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, tels que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut ainsi être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et atorvastatine. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.

#### *Colestipol*

L'association d'atorvastatine et de colestipol entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs (rapport des concentrations d'atorvastatine : 0,74). Les effets hypolipémiants sont cependant plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.

#### *Acide fusidique*

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique sous forme systémique et de statines. Le mécanisme qui sous-tend cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique, ou les deux) n'est pas connu à ce jour. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été signalés

chez des patients recevant cette association.

Si l'administration systémique d'acide fusidique s'avère nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.4).

#### *Colchicine*

Bien qu'aucune étude d'interaction n'ait été réalisée entre l'atorvastatine et la colchicine, des cas de myopathie ont été signalés lors d'administration concomitante d'atorvastatine et de colchicine. La prudence s'impose en cas de prescription d'atorvastatine et de colchicine.

#### Effet de l'atorvastatine sur les médicaments administrés en association

##### *Digoxine*

A l'état d'équilibre, les concentrations plasmiqes de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de manière adéquate.

##### *Contraceptifs oraux*

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmiqes de noréthindrone et d'éthinyl estradiol

##### *Warfarine*

Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de 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, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine. Bien que seulement 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 recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

#### Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses ont été seulement réalisées chez l'adulte. L'importance des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte et les précautions d'emploi de la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

#### Interactions médicamenteuses

Tableau 1 : Effet des médicaments administrés en association avec l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Rapport des SSC &	Recommandations cliniques
Tipranavir 500 mg 2x/jour Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1er jour, 10 mg le 20e jour	9,4	Dans le cas où l'association d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé.
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, 10 jours	20 mg, DU	7,9	
Ciclosporine 5.2mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	8,7	
Glécaprévir 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 glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Lopinavir 400 mg 2x/jour Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	20 mg 1x/jour pendant 4 jours	5,9	Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de, l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.
Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours	80 mg 1x/jour pendant 8 jours	4,5	
Saquinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir (300 mg 2x/jour à partir des jours 5-7, augmenté à 400 mg 2x/jour le jour 8), jours 4-18, 30 min après la prise d'atorvastatine	40 mg 1x/jour pendant 4 jours	3,9	Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 40 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée
Darunavir 300 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour/, 9 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	3,4	
Itraconazole 200 mg 1x/jour pendant 4 jours	40 mg, DU	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2x/jour Ritonavir 100 mg 2x/jour, pendant 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2x/jour, pendant 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,3	
Bocéprévir 800 mg, 3x/jour, 7 jours	40 mg, DU	2,3	
Elbasvir 50 mg 1x/jour/ Grazoprévir 200 mg 1x/jour, 13 jours	10 mg DU	1,95	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose journalière de 20 mg pendant le traitement concomitant par bocéprévir.
Létermovir 480 mg 1x/jour, 10 jours	20 mg, DU	3,29	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.
Nelfinavir 1250 mg 2x/jour, pendant 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	1,74	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant du létermovir.
			Pas de recommandation spécifique.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours 40	40 mg, DU	1,51	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.
Jus de pamplemousse, 240 ml 1x/jour	40 mg, DU	1,37	La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours	40 mg, DU	1,35	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 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.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg, DU	1,12	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg, DU	0,20	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40 mg, DU	1,03	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 2 semaines	1,00	Pas de recommandation spécifique.
Colestipol 10 g 2x/jour, 24 semaines	40 mg, 1x/jour pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation spécifique.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4x/jour, 17 jours	10 mg 1x/jour pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation spécifique.

& Représente le rapport entre les traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

# Voir rubriques: 4.4 et 4.5 pour la pertinence 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 20,4 % de la SSC du métabolite actif orthohydroxy.

De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant cinq jours) ont augmenté de 2,5 fois la SSC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites) et de 1,3 fois la SCC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

\*\* Rapport basé sur un échantillon unique prélevé 8 à 16 heures après l'administration.

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

3x/jour = trois fois par jour ; 4x/jour = quatre fois par jour

Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques de médicaments administrés en association

Posologie de l'atorvastatine	Médicament coadministré		
	Posologie du médicament (mg)	Rapport des SSC &	Recommandations cliniques
80 mg 1x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1x/jour, 20 jours	1,15	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.
40 mg 1x/jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1x/jour, 2 mois noréthindrone 1 mg éthinyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Pas de recommandation spécifique
80 mg 1x/jour pendant 15 jours	*Phénazone, 600 mg DU	1,03	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/jour / ritonavir 200 mg, 2x/jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2x/jour / ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	0,99	Pas de recommandation spécifique

& Représente le rapport entre les traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus 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

##### Grossesse

Atorvastatine Viatris est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). La sécurité d'emploi de l'atorvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé chez des femmes enceintes traitées par atorvastatine. Suite à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des anomalies congénitales ont rarement été rapportées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Pour ces raisons, Atorvastatine Viatris ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le

traitement par Atorvastatine Viatris doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été déterminé que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

L'excrétion de l'atorvastatine ou de ses métabolites actifs dans le lait maternel n'est pas établie. Chez les rats, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont identiques à celles retrouvées dans le lait. En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Atorvastatine Viatris ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est contre indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

#### Fertilité

Dans des études chez l'animal, l'atorvastatine n'a pas d'effet sur la fertilité chez le mâle ou la femelle (voir rubrique 5.3).

#### Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

### **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**

Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par atorvastatine; 7311 patients recevant un 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 un placebo.

Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit.

Les fréquences estimées des effets secondaires sont classées selon 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).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Nasopharyngite	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques	Fréquent
	Anaphylaxie	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent
	Hypoglycémie, Prise de poids, Anorexie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Cauchemars, Insomnie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent

Résumé des Caractéristiques du Produit

	Vertiges, Paresthésies, Hypoesthésie, Dysgueusie, Amnésie	Peu fréquent
	Neuropathie périphérique	Rare
	Myasthénie	Indéterminée
Affections oculaires	Vision floue	Peu fréquent
	Troubles visuels	Rare
	Myasthénie oculaire	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Peu fréquent
	Perte d'audition	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur pharyngolaryngée, Epistaxis	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation, Flatulences, Dyspepsie, Nausées, Diarrhée	Fréquent
	Vomissements, Douleurs abdominales hautes et basses, Eructation, Pancréatite	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Hépatite	Peu fréquent
	Cholestase	Rare
	Insuffisance hépatique	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, Eruption cutanée, Prurit, Alopécie	Peu fréquent
	Œdème angioneurotique, Dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, Syndrome de Stevens- Johnson Syndrome de Lyell	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies, Arthralgies, Douleur des extrémités, Spasmes musculaires, Gonflement des articulations Douleur dorsale	Fréquent
	Douleur cervicale, Fatigue musculaire	Peu fréquent
	Myopathie, Myosite, Rhabdomyolyse, Rupture musculaire, Tendinopathie, parfois compiquée d'une rupture	Rare
	Syndrome de type lupus	Très rare
	Myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4)	Indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site	Malaise, Asthénie,	Peu fréquent

d'administration	Douleur thoracique, Œdème périphérique, Fatigue, Pyrexie	
Investigations	Anomalies des tests de la fonction hépatique, Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase	Fréquent
	Leucocyturie	Peu fréquent

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase une augmentation des transaminases sériques a été rapportée chez des patients recevant de l'atorvastatine. Ces changements ont été légers et transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Des augmentations cliniquement significatives ( $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques sont survenues chez 0.8% des patients traités avec de l'atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation des concentrations de la créatine kinase (CK), supérieure à 3 fois la limite normale supérieure, est survenue chez 2,5% des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des concentrations supérieures à 10 fois la limite normale supérieure ont été constatées chez 0,4 % des patients traités avec de l'atorvastatine (voir rubrique 4.4.).

#### Effets de classe

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec certaines statines:

- Troubles sexuels
- Dépression
- Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier avec la thérapie 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, histoire d'hypertension).

#### Population pédiatrique

Les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans traités par l'atorvastatine ont présenté, en matière d'effets indésirables, un profil similaire à celui des patients traités par le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés 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 lors d'une étude d'une durée de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturité et du développement globaux, sur l'évaluation du stade de Tanner et sur les mesures de la taille et du poids. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité et de tolérance était similaire au profil de sécurité de l'atorvastatine connu chez les adultes.

La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 1 21 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 392 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant sont similaires à ceux chez l'adulte.



### 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:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique du surdosage d'atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées aux besoins doivent être mises en œuvre. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués et les taux de CK doivent être contrôlés. En raison de l'importante liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Hypolipémiants, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, code ATC: C10AA05.

#### Mécanisme d'action

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols et en particulier le cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques.

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs présentant une affinité importante pour les LDL (récepteurs LDL).

L'atorvastatine diminue le cholestérol plasmatique et les taux plasmatiques de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, en conséquence, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine augmente également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL.

#### Effets pharmacodynamiques

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes.

L'Atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres médicaments hypolipémiants.

### Efficacité et sécurité cliniques

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de total-C (30% - 46%), de LDL-C (41% - 61%), d'apolipoprotéine B (34% - 50%), et de triglycérides (14%-33%) et augmentaient celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. L'atorvastatine a entraîné une augmentation variable mais faible de l'apolipoprotéine A1.

Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale, ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

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

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

### Athérosclérose

Au cours de l'étude *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study* (REVERSAL), l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif par l'atorvastatine 80 mg et celui d'un traitement hypolipémiant standard par pravastatine 40 mg sur l'athérosclérose coronarienne a été évaluée par échographie intravasculaire, pendant l'angiographie, chez des patients atteints de coronaropathie. Dans cet essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle et multicentrique, l'échographie intravasculaire a été pratiquée avant traitement et à 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, par rapport à avant le traitement, du volume d'athérome total (critère principal de l'étude) 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). Comparativement à la pravastatine, les effets de l'atorvastatine ont été statistiquement significatifs (p=0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires (tels que le recours à la revascularisation, la survenue des infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne).

Dans le groupe atorvastatine, le LDL-C a été réduit à 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) en moyenne contre 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) avant traitement et, dans le groupe pravastatine, le LDL-C a été réduit à 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) en moyenne contre 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) avant traitement (p<0,0001). L'atorvastatine a aussi significativement réduit le CT moyen de 34,1 % (pravastatine : -18,4 %, p<0,0001), les taux moyens de TG de 20 % (pravastatine ; -6,8 %, p<0,0009) et l'apolipoprotéine B moyenne de 39,1 % (pravastatine: -22 %, p<0,0001). L'atorvastatine a augmenté le HDL-C moyen de 2,9 % (pravastatine : +5,6 %, p=NS). Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de PCR a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p < 0,0001).

Les résultats de cette étude ont été obtenus avec la dose de 80 mg. Ils ne peuvent donc pas être extrapolés à des doses inférieures.

Les profils d'innocuité et de tolérance des deux groupes de traitement étaient comparables.

Cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. La relation entre les résultats d'imagerie obtenus dans cette étude et l'efficacité clinique en termes de prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires n'est pas établie.

#### Syndrome coronarien aigu

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (1538 patients dans le groupe atorvastatine; 1548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatals, des arrêts cardiaques réanimés ou d'un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. La réduction du risque a été de 16 % (p = 0,048). Ceci a été principalement dû à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatives (placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

Le profil de la sécurité d'emploi de l'atorvastatine au cours de l'étude MIRACL était cohérent avec celui décrit à la rubrique 4.8.

#### Prévention des maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels ou non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, 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 d'angor traité, 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  $>$  6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n'étaient pas considérés comme ayant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

Les patients recevaient un traitement d'antihypertenseurs (amlodipine ou aténolol), associé soit à 10 mg/jour d'atorvastatine (n=5.168), soit à un placebo (n=5.137).

L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été:

Evènement	Réduction Risque Relatif (%)	Nombre évènements (atorvastatine) vs placebo)	Réduction Risque Absolu <sup>1</sup> (%)	valeur p
Décès d'origine coronaire et IDM non fatal	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Evènements cardiovasculaires totaux et procédures de revascularisation	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Evènements	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

coronaires de tout type				
-------------------------	--	--	--	--

<sup>1</sup> sur la base de la différence des taux d'évènements survenus après une durée moyenne de suivi 3,3 ans.

IDM = infarctus du myocarde.

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 *versus* 212 évènements,  $p=0,17$  et 74 *versus* 82 évènements,  $p=0,51$ ). Des analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81% d'hommes, 19% de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes; ceci pouvant être expliqué peut être par le faible nombre d'évènement dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 *versus* 30 et 17 *versus* 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseurs initial a été observée. L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69),  $p=0,00008$ ), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p=0,287$ ).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les évènements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires, présentant un taux de LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) et un taux de de TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Tous les patients avaient au moins 1 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants: hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour ( $n=1\ 428$ ) soit un placebo ( $n=1\ 410$ ) pendant une période moyenne de 3,9 ans.

L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été:

Evènement	Réduction Risque Relatif (%)	Nombre évènements (atorvastatine vs placebo)	Réduction Risque Absolue <sup>1</sup> (%)	valeur p
Evènements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, mort d'origine coronaire aiguë, angor instable, pontage coronarien par greffe, angioplastie transluminale percutanée, revascularisation, AVC)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
IDM (aigus fatals et non fatals, asymptomatique)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
AVC (aigus fatals et non fatals)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>sur la base de la différence des taux d'évènements survenus après une durée moyenne de 3,9 ans.

IDM = infarctus du myocarde; AVC = accident vasculaire cérébral

Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe, de l'âge ou du taux de LDL-C initial du patient. Une tendance favorable a été observée sur le taux de

mortalité (82 décès *versus* 61 dans les groupes placebo et atorvastatine respectivement,  $p=0,0592$ ).

### Récidive des AVC

Dans l'étude Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récurrence des AVC a été évalué chez 4.731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours de 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60% des patients étaient des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen: 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.

En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine a diminué de 15% le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (Intervalle de confiance à 95%: 0,72-1,00;  $p=0,05$ ) ou de 0,84 (IC à 95%: 0,71-0,99;  $p=0,03$ ) après ajustement en fonction des valeurs initiales.

Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1% (216/2.365) chez les patients traités à l'atorvastatine *versus* 8,9% (211/2.366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait ( $p=0,01$ ) la fréquence des accidents ischémiques de 9% (218/2.365) *versus* 11,6 % (274/2.366) sous placebo, et augmentait ( $p=0,02$ ) la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2.365) *versus* 1,4 % (33/2.366) sous placebo.

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients entrant dans l'étude et ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (IC 95%: 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC95 %: 0,27-9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients entrant dans l'étude et ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine *versus* 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 %: 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine *versus* 102/701 sous placebo); soit un risque relatif de 0,76 (IC 95%: 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6% (7/45) sous atorvastatine *versus* 10,4% (5/48) dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique; ce taux était de 10,9% (77/708) sous atorvastatine *versus* 9,1% (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

### Population pédiatrique

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

Une étude en ouvert de 8 semaines pour 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 confirmée génétiquement et avec un taux initial de LDL-C  $\geq 4$  mmol/L. Un total de 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 et étant au stade 1

de Tanner. La Cohorte B a inclus 24 enfants, âgés de 10 à 17 ans et étant à un stade de Tanner  $\geq 2$ .

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 le sujet n'atteignait pas le taux 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, Chol-T, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la Semaine 2 chez tous les sujets. Pour les sujets chez qui la dose a été doublée, une diminution supplémentaire a été observée dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de 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 Chol-T étaient d'environ 40 % et 30 % respectivement, quelle que soit la dose.

Dans une deuxième étude en ouvert, à bras unique, 271 garçons et filles avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) âgés de 6 à 15 ans ont été recrutés et traités avec de l'atorvastatine pendant une durée maximale de 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 1 de Tanner (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 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 (+/- E-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 un effet nul du médicament sur les paramètres de la croissance et du développement (c.-à-d. la taille, le poids, l'IMC, le stade de Tanner, l'évaluation par l'investigateur de la maturité et du développement globaux) chez les sujets pédiatriques et adolescents présentant une HeFH ayant reçu un traitement par l'atorvastatine sur une durée d'étude 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)**

Echéance	N	CT (E-T)	LDL-C (E-T)	HDL-C (E-T)	TG (E-T)	Apo B (E-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 forte densité ; TG = triglycérides ; Apo B = apolipoprotéine B ; « 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 contrôlée contre placebo, suivie par une phase en ouvert, 187 garçons et filles post-ménarchie, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen 14,1 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés et ont reçu 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 dose d'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines puis a été augmentée à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,36 mmol/l. L'atorvastatine a réduit significativement les taux plasmatiques de Chol-T, LDL-C, triglycérides, et apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne du LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/l (intervalle : 1,81 - 6,26 mmol/l) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/l (intervalle : 3,93 - 9,96 mmol/l) dans le groupe placebo durant la phase en double aveugle de 26 semaines.

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

Une étude d'usage compassionnel chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie sévère (incluant l'hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités avec de l'atorvastatine, la dose était adaptée 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 été diminué de 36 %.

L'efficacité à long terme d'un traitement par atorvastatine pendant l'enfance afin 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 avec de 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 mixte, de l'hypercholestérolémie primaire et de la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmiqes maximales ( $C_{max}$ ) étant atteintes en 1 à 2 heures. La rapidité de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés d'atorvastatine est de 95% à 99% en comparaison à une solution orale.

La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12%; la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase étant d'environ 30%. La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique.

### Distribution

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

### Biotransformation

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits suite à une bêta-oxydation. A l'exception d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuronidation. L'inhibition in vitro de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est identique à celle de l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité inhibitrice circulante de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

### Élimination

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire, après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, atorvastatine ne semble pas subir un cycle entéro-hépatique important. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. La demi-vie de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures, en raison de la contribution des métabolites actifs.

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

#### *Sujets âgés*

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez le sujet âgé sain que chez l'adulte jeune sain; les effets sur les paramètres lipidiques étant cependant comparables à ceux observés chez des patients plus jeunes.

#### *Population pédiatrique*

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) étant au stade 1 de Tanner (N=15) ou à un stade de Tanner  $\geq 2$  (N=24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial  $\geq 4$  mmol/L, ont été traités respectivement avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour. Le poids corporel a été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la population de l'atorvastatine. La clairance apparente après administration orale de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Une diminution constante du LDL-C et du Chol-T a été observée quelle que soit l'exposition à l'atorvastatine et à l'hydroxyatorvastatine.

#### *Sexe*



Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (chez les femmes:  $C_{max}$  environ 20% plus élevée et ASC environ 10% plus basse). Ces différences n'ont pas de significativité clinique; aucune différence significative d'effet sur les paramètres lipidiques étant observée entre les hommes et les femmes.

#### *Altération de la fonction rénale*

L'insuffisance rénale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmiqes ou sur l'effet de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sur les paramètres lipidiques.

#### *Altération de la fonction hépatique*

Les concentrations plasmiqes d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont très augmentées (environ 16 fois pour la  $C_{max}$  et environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique liée due à l'alcool (Child-Pugh B).

#### *Polymorphisme SLOC1B1*

Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLOC1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage 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 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 (conduisant à une SSC024h 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme aux doses recommandées les plus élevées) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Il a été montré lors d'études chez l'animal que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a exercé aucun effet sur la fécondité et n'a pas été tératogène mais une toxicité foetale a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour les mères. Un retard du développement des portées et une réduction de la survie postnatale ont été observés au cours d'expositions à une dose élevée d'atorvastatine chez la rate. Des données ont indiqué un transfert transplacentaire chez la rate. Les concentrations de l'atorvastatine dans le plasma et le lait ont été similaires chez la rate. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### ***Noyau :***

Silice colloïdale anhydrique  
Carbonate de sodium  
Cellulose microcristalline  
L-Arginine  
Lactose  
Croscarmellose sodique

Hydroxypropylcellulose  
Stéarate de magnésium

***Pelliculage :***

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc  
Macrogol

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

3 ans

**6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

Pilulier opaque PEHD et bouchon à vis en PP contenant 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200, 250 et 500 comprimés.

Plaquettes oPA/Alu/PVC/Alu contenant 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés, en emballages-calendrier de 28 comprimés ou en conditionnements multiples de 98 (2 boîtes de 49) comprimés.

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**

Viartis GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

10 mg:

BE383695 (pilulier)

BE432923 (plaquette oPA/Alu/PVC/Alu)

20 mg:

BE383704 (pilulier)

BE432932 (plaquette oPA/Alu/PVC/Alu)

40 mg:

BE383713 (pilulier)

BE432941 (plaquette oPA/Alu/PVC/Alu)

80 mg:

BE383722 (pilulier)

BE432957 (plaquette oPA/Alu/PVC/Alu)

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

Date de première autorisation : 19/01/2011

Date de dernier renouvellement: 06/08/2015

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

07/2023

Date d'approbation: 05/2024