

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique).  
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique).  
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique).  
Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

*10 mg* : les comprimés pelliculés d'Atorvastatine Teva sont des comprimés pelliculés lisses, blancs à blanc cassé, elliptiques et biconvexes. Les dimensions de chaque comprimé sont d'approximativement 9,7 mm x 5,2 mm.

*20 mg* : les comprimés pelliculés d'Atorvastatine Teva sont des comprimés pelliculés lisses, blancs à blanc cassé, elliptiques et biconvexes. Les dimensions de chaque comprimé sont d'approximativement 12,5 mm x 6,6 mm.

*40 mg* : les comprimés pelliculés d'Atorvastatine Teva sont des comprimés pelliculés lisses, blancs à blanc cassé, elliptiques et biconvexes. Les dimensions de chaque comprimé sont d'approximativement 15,6 mm x 8,3 mm.

*80 mg* : les comprimés pelliculés d'Atorvastatine Teva sont des comprimés pelliculés lisses, blancs à blanc cassé, elliptiques et biconvexes. Les dimensions de chaque comprimé sont d'approximativement 18,8 mm x 10,3 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Hypercholestérolémie

L'atorvastatine est indiquée 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 de 10 ans et plus souffrant d'hypercholestérolémie primaire, notamment hypercholestérolémie familiale (variante hétérozygote) ou hyperlipidémie combinée (mixte) (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson) lorsque la réponse à un régime alimentaire et à d'autres mesures non pharmacologiques s'avère insuffisante.

L'atorvastatine est également indiquée pour réduire le C total et le LDL-C chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, en traitement adjuvant à d'autres traitements hypolipidémiants (par ex. une aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

##### Prévention des maladies cardiovasculaires

L'atorvastatine est indiquée pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à haut risque de développer un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risque.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

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

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

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

### Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

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

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

La dose d'atorvastatine 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 (par 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.

### 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 coadministré avec de la ciclosporine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Troubles de la fonction rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose (voir rubrique 4.4).

### Troubles de la fonction hépatique

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

#### Utilisation chez les patients âgés

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

#### Utilisation pédiatrique

##### *Hypercholestérolémie :*

L'utilisation chez les enfants est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation régulière afin d'estimer leur évolution.

Pour les patients avec 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 augmentée jusqu'à 80 mg par jour en fonction de la réponse et de la tolérance. Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé. Des ajustements doivent être faits à intervalles de 4 semaines ou plus. L'augmentation de la dose jusqu'à 80 mg par jour est étayée par des données d'études chez les adultes et par des données cliniques limitées chez les enfants atteints d'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 âgés de 6 à 10 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

D'autres formes/dosages pharmaceutiques peuvent mieux convenir pour cette population.

#### Mode d'administration

L'atorvastatine est destinée à une administration par voie orale. Chaque dose quotidienne d'atorvastatine s'administre en une prise et la prise peut s'effectuer à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture.

### **4.3 Contre-indications**

L'atorvastatine est contre-indiquée chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament
- présentant une pathologie hépatique active ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale
- pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive appropriée (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 de la fonction hépatique doivent avoir lieu avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite. Les patients qui développent des signes ou symptômes susceptibles d'indiquer des dommages au foie doivent subir des tests de la fonction hépatique. Les patients qui développent des taux accrus de transaminases doivent être surveillés jusqu'à ce que la ou les anomalies disparaissent. En cas d'élévation persistante des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), il est recommandé de réduire la posologie d'atorvastatine ou d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.8).

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

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

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

### Effets sur 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 des myalgies, de la myosite et une myopathie pouvant évoluer vers une rhabdomyolyse, une pathologie potentiellement mortelle qui se caractérise par une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK) ( $> 10 \times$  LSN), de la myoglobémie et de la myoglobulinurie pouvant mener à 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. L'IMNM est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui perdurent 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 rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie ou une myasthénie oculaire préexistante (voir rubrique 4.8). Atorvastatine Teva 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.

### *Avant le traitement*

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

- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate
- Antécédents de maladie hépatique et/ou lors de consommation d'importantes quantités d'alcool
- Chez les patients âgés ( $> 70$  ans), il faut évaluer la nécessité de telles mesures, selon la présence d'autres facteurs prédisposant à la rhabdomyolyse.
- Situations où une élévation des taux plasmatiques peut survenir, notamment en cas d'interactions (voir rubrique 4.5) et d'utilisation dans des populations particulières, y compris dans des autres 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 ( $> 5 \times$  LSN) au départ, le traitement ne doit pas être instauré.

### *Dosage 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 ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), ils doivent être à nouveau mesurés 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

#### *Pendant le traitement*

- Les patients doivent être invités à signaler rapidement d'éventuelles douleurs musculaires, crampes ou faiblesse, tout particulièrement si ces symptômes s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si ces symptômes surviennent alors qu'un patient est sous traitement par atorvastatine, les taux de CK doivent être mesurés. Si ces taux sont significativement élevés ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), 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  $\leq 5 \times \text{LSN}$ , 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 en surveillant le patient de près.
- Le traitement par atorvastatine doit être abandonné en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CK ( $> 10 \times \text{LSN}$ ) ou de diagnostic ou de suspicion de rhabdomyolyse.

#### Traitement concomitant par d'autres médicaments

Le risque de rhabdomyolyse augmente si l'on administre l'atorvastatine avec certains médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des protéines de transport (p. ex. ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et inhibiteurs de protéase du VIH incluant le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, le darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut également augmenter en cas d'utilisation concomitante de gemfibrozil et d'autres dérivés de l'acide fibrique (fibrates), 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, envisager des traitements alternatifs (n'induisant aucune interaction) à la place de ces médicaments.

Dans les cas où l'administration concomitante de ces médicaments et d'atorvastatine s'avère nécessaire, évaluer soigneusement le rapport risques/bénéfices du traitement concomitant. Si les patients reçoivent des médicaments augmentant les concentrations plasmatiques d'atorvastatine, il est recommandé d'administrer une dose maximale plus faible d'atorvastatine. De plus, en cas d'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, envisager l'utilisation d'une dose initiale plus faible d'atorvastatine et il est recommandé d'appliquer une surveillance clinique adéquate de ces patients (voir rubrique 4.5).

L'atorvastatine ne doit pas être co-administrée avec de l'acide fusidique systémique ou dans les 7 jours après l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Si le traitement par acide fusidique systémique s'avère nécessaire, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Il existe des cas rapportés de rhabdomyolyse (y compris quelques cas fatals) chez des patients ayant reçu cette association (voir rubrique 4.5). Il convient d'informer les patients de consulter immédiatement un médecin en cas de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statine pourra être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans le cas exceptionnel où l'usage systémique prolongé d'acide fusidique est indispensable, par exemple dans le cadre du traitement d'infections sévères, le besoin de co-administrer l'atorvastatine et l'acide fusidique devra être considéré au cas par cas et sous surveillance médicale renforcée.

#### Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier lors de traitement à long terme (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 sucré

Certains éléments suggèrent que les statines en tant que classe induisent une élévation de la glycémie et que, chez certains patients présentant un risque élevé de développer ultérieurement un diabète, elles peuvent produire un niveau d'hyperglycémie nécessitant un traitement similaire à celui d'un diabète manifeste. Néanmoins, ce risque est contrebalancé par la réduction du risque vasculaire obtenue grâce aux statines et il ne doit donc pas constituer un motif d'arrêt du traitement par la statine. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, élévation des taux de triglycérides, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance, tant clinique que biochimique, conforme 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).

### Excipient

#### *Sodium*

Ce médicament 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 certains médicaments administrés simultanément sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat 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 inhibant le CYP3A4 ou les protéines de transport peut donner lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et à un risque accru de myopathie. Le risque peut également augmenter en cas d'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies tels que les dérivés de l'acide fibrique (fibrates) et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

### Inhibiteurs du CYP3A4

On a démontré que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 induisent une élévation marquée des concentrations d'atorvastatine (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). Si possible, éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. ciclosporine, téli-thromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex. elbasvir/grazoprévir) et inhibiteurs de protéase du VIH incluant le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, le darunavir, etc.). Dans les cas où il est impossible d'éviter l'administration concomitante de ces médicaments avec l'atorvastatine, envisager une diminution des posologies initiales et des doses maximales d'atorvastatine et il est recommandé d'appliquer une surveillance clinique adéquate des patients (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Un risque accru de myopathie a été observé en cas d'utilisation d'érythromycine en association avec des statines. Aucune étude d'interactions n'a été réalisée concernant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine. On sait que l'amiodarone et le vérapamil inhibent tous deux l'activité du CYP3A4 et l'administration concomitante d'atorvastatine peut induire une exposition accrue à l'atorvastatine. Par conséquent, envisager une diminution de la dose maximale d'atorvastatine et il est recommandé d'appliquer une surveillance clinique adéquate des

patients en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. Il est également recommandé d'appliquer une surveillance clinique adéquate après l'instauration du traitement par un inhibiteur ou après une adaptation de la dose de l'inhibiteur.

#### Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A (p. ex. éfavirenz, rifampicine, millepertuis) peut induire une diminution variable des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition de la captation dans les hépatocytes via le transporteur OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée car l'administration séparée d'atorvastatine après l'administration de rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. On ignore néanmoins l'effet de la rifampicine sur les concentrations d'atorvastatine dans les hépatocytes et s'il est impossible d'éviter l'administration concomitante, surveiller attentivement les patients afin de vérifier l'efficacité du traitement.

#### Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des transporteurs peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine. 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 (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur l'exposition hépatocyttaire d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillé (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 (fibrates)

L'utilisation de fibrates seuls est occasionnellement associée à des problèmes musculaires tels qu'une rhabdomyolyse. Le risque de ces problèmes peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de dérivés de l'acide fibrique et d'atorvastatine. S'il est impossible d'éviter cette administration concomitante, utiliser une dose plus faible d'atorvastatine pour atteindre l'objectif thérapeutique et contrôler les patients d'une manière adéquate (voir rubrique 4.4).

#### Ézétimibe

L'utilisation d'ézétimibe seul est associée à des problèmes musculaires tels qu'une rhabdomyolyse. Le risque de ces problèmes peut donc augmenter en cas d'utilisation concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine. Il est recommandé d'assurer une surveillance clinique adéquate de ces patients.

#### Colestipol

En cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs étaient plus faibles (rapport des concentrations : 0,74). Les effets sur les lipides étaient néanmoins plus importants en cas d'administration concomitante d'atorvastatine et de colestipol qu'en cas d'administration séparée des médicaments.

#### Acide fusidique

Le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique avec des statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnue. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique systémique 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 entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été réalisée, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et de colchicine. La prudence est donc nécessaire lorsque l'atorvastatine est prescrite en même temps que la colchicine.

Effet de l'atorvastatine sur des médicaments administrés simultanémentDigoxine

En cas d'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine, les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre augmentaient légèrement. Surveiller de manière adéquate les patients prenant de la digoxine.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un contraceptif oral a induit une augmentation des concentrations plasmatiques de noréthindrone et d'éthinylestradiol.

Warfarine

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des patients recevant un traitement chronique par warfarine, l'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine par jour et de warfarine a induit une légère diminution du temps de prothrombine, d'environ 1,7 secondes, pendant les 4 premiers jours du traitement. La valeur se normalisait durant les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine. Même si l'on n'a rapporté que de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives, chez les patients prenant des anticoagulants coumariniques, mesurer le temps de prothrombine avant le début du traitement par atorvastatine, puis à une fréquence suffisante au début du traitement afin de s'assurer que le temps de prothrombine ne se modifie pas de manière significative. Dès qu'un temps de prothrombine stable est obtenu, le temps de prothrombine peut alors être contrôlé à la fréquence habituellement recommandée chez les patients sous anticoagulants coumariniques. En cas de modification de la dose d'atorvastatine ou d'arrêt du traitement, répéter cette même procédure. Chez les patients ne prenant aucun anticoagulant, le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des hémorragies ni à des modifications du temps de prothrombine.

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte. On ignore l'importance des interactions au sein de la population pédiatrique. Pour la population pédiatrique, tenir compte des interactions mentionnées ci-dessus chez les adultes et des mises en garde de la rubrique 4.4.

Interactions médicamenteuses

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

Médicament administré simultanément et schéma de posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Modification de l'ASC <sup>&amp;</sup>	Recommandation clinique**
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).
Tipranavir 500 mg 2 fois par jour/Ritonavir 200 mg 2 fois par jour (jours 14 à 21), 8 jours	40 mg le jour 1, 10 mg le jour 20	9,4	Dans les cas où l'administration concomitante d'atorvastatine s'avère nécessaire, ne pas administrer plus de 10 mg d'atorvastatine par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, 10 jours	20 mg DU	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg une fois par jour pendant 28 jours	8,7	
Lopinavir 400 mg 2 fois par jour/Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	20 mg une fois par jour pendant 4 jours	5,9	Dans les cas où l'administration concomitante d'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'administrer des doses d'entretien plus faibles. En cas d'administration de

Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, 9 jours	80 mg une fois par jour pendant 8 jours	4,5	doses d'atorvastatine dépassant 20 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Saquinavir 400 mg 2 fois par jour/Ritonavir (300 mg 2 fois par jour des jours 5 à 7, puis augmentation à 400 mg 2 fois par jour au jour 8), jours 4 à 18, 30 minutes après l'administration d'atorvastatine	40 mg une fois par jour pendant 4 jours	3,9	Dans les cas où l'administration concomitante d'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'administrer des doses d'entretien plus faibles. En cas d'administration de doses d'atorvastatine dépassant 40 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Darunavir 300 mg 2 fois par jour/Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 9 jours	10 mg une fois par jour pendant 4 jours	3,4	
Itraconazole 200 mg une fois par jour, 4 jours	40 mg DU	3,3	
Fosamprénavir 700 mg 2 fois par jour/Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg une fois par jour pendant 4 jours	2,5	
Fosamprénavir 1400 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg une fois par jour pendant 4 jours	2,3	
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 DU	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de létermovir.
Nelfinavir 1250 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg une fois par jour pendant 28 jours	1,74	Pas de recommandation spécifique.
Jus de pamplemousse, 240 ml une fois par jour *	40 mg, DU	1,37	La prise concomitante de quantités élevées de jus de pamplemousse et d'atorvastatine est déconseillée.
Diltiazem 240 mg une fois par jour, 28 jours	40 mg, DU	1,51	Après l'instauration du traitement ou après des adaptations de la dose de diltiazem, une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.
Erythromycine 500 mg 4 fois par jour, 7 jours	10 mg, DU	1,33	Il est recommandé d'administrer une dose maximale plus faible et d'assurer une surveillance clinique de ces patients.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18	Pas de recommandation spécifique.
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg une fois par jour pendant 2 semaines	1,00	Pas de recommandation spécifique.
Colestipol 10 g 2 fois par jour, 28 semaines	40 mg, 1 fois par jour pendant 28 semaines	0,74**	Pas de recommandation spécifique.

Suspension d'antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4 fois par jour, 17 jours	10 mg une fois par jour pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg une fois par jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg une fois par jour, 7 jours (administration concomitante)	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 une fois par jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg, DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	40 mg, DU	1,35	Il est recommandé d'administrer une posologie initiale plus faible et d'assurer une surveillance clinique de ces patients.
Fénofibrate 160 mg une fois par jour, 7 jours	40 mg, DU	1,03	Il est recommandé d'administrer une posologie initiale plus faible et d'assurer une surveillance clinique de ces patients.
Bocéprévir 800 mg, 3fois par jour, 7 jours	40 mg, DU	2,3	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. Durant l'administration concomitante de bocéprévir, la dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour.

& 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 peut 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 = 3 fois par jour;

4x/jour = quatre fois par jour.

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

Posologie de l'atorvastatine	Médicament co-administré		
	Posologie du médicament (mg)	Rapport des SSC <sup>&amp;</sup>	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 - éthinylestradiol 35 µg	1,28	Pas de recommandation spécifique.
		1,19	
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 et 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	Fosamprénavir 700 mg 2x/jour et	0,9	Pas de recommandation spécifique.

pendant 4 jours	ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours		
-----------------	------------------------------------	--	--

& 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

### Femmes en âge d'avoir des enfants

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

### Grossesse

Atorvastatine Teva est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). La sécurité n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée avec l'atorvastatine chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après l'exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement de la mère par atorvastatine peut diminuer les taux fœtaux du mévalonate, un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique et l'arrêt du traitement par des médicaments hypolipémiants pendant la grossesse ne devrait avoir qu'un faible impact sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, ne pas utiliser l'atorvastatine chez les femmes enceintes, chez les femmes tentant de tomber enceintes ni chez les femmes suspectant une grossesse. Arrêter le traitement 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/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles retrouvées dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). En raison du risque d'effets indésirables sévères, les femmes prenant de l'atorvastatine ne peuvent pas allaiter (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont révélé aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

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

L'Atorvastatine Teva 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 des données issues d'études cliniques contrôlées par placebo réalisées avec l'atorvastatine chez 16 066 patients traités pendant une durée moyenne de 53 semaines (8755 patients traités par

l'atorvastatine contre 7311 patients sous placebo), 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, par rapport à 4,0 % des patients sous placebo.

Sur la base des données des études cliniques et des données de pharmacovigilance, le tableau suivant décrit le profil d'événements indésirables de l'atorvastatine.

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

#### Infections et infestations

Fréquent : rhinopharyngite.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombocytopénie

#### Affections du système immunitaire

Fréquent : réactions allergiques

Très rare : anaphylaxie

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hyperglycémie

Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie

#### Affections psychiatriques

Peu fréquent : cauchemars, insomnie

#### Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête

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

Rare : neuropathie périphérique

Fréquence indéterminée: myasthénie

#### Affections oculaires

Peu fréquent : vision floue

Rare : troubles visuels

Fréquence indéterminée: myasthénie oculaire

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : acouphènes

Très rare : perte d'audition

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : douleur pharyngo-laryngée, saignements de nez.

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation, flatulence, dyspepsie, nausées, diarrhée

Peu fréquent : vomissements, douleur dans la région supérieure et inférieure de l'abdomen, régurgitations, 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 angio-neurotique, dermatite bulleuse incluant un érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur dans les extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, dorsalgies  
Peu fréquent : douleurs cervicales, fatigue musculaire  
Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, rupture musculaire, tendinopathie parfois compliquée d'une rupture tendineuse  
Très rare : syndrome de type lupus.  
Fréquence indéterminée: myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la 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 de fonction hépatique, élévation des taux sanguins de créatine kinase  
Peu fréquent : présence de globules blancs dans les urines

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une élévation des transaminases sériques a été décrite chez des patients recevant de l'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. Cette élévation était proportionnelle à la dose et s'est avérée réversible chez tous les patients.

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

#### 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 clinique 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, 121 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 identiques à ceux chez l'adulte.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Dysfonctionnement sexuel
- Dépression
- Des cas exceptionnels de pneumonie interstitielle, en particulier lors de traitement à long terme (voir rubrique 4.4).
- Diabète 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/m<sup>2</sup>, élévation des taux de triglycérides, antécédents d'hypertension).

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

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 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 en cas de surdosage d'atorvastatine. 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. Compte tenu de l'importante liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, on ne prévoit pas que l'hémodialyse augmente significativement la clairance de l'atorvastatine.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments hypolipidémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase  
Code ATC: C10AA05

#### Mécanisme d'action

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

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

## Efficacité et sécurité cliniques

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

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 homozygote familiale

Une étude d'utilisation compassionnelle, multicentrique, ouverte, réalisée durant 8 semaines avec une phase d'extension optionnelle de durée variable a inclus 335 patients, dont 89 ont été identifiés comme étant atteints d'une hypercholestérolémie homozygote familiale. Chez ces 89 patients, la diminution moyenne en pourcents du LDL-C était d'environ 20 %. L'atorvastatine était administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour.

## Athérosclérose

L'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study) a évalué chez des patients atteints de cardiopathie ischémique l'effet d'un traitement hypolipidémiant intensif avec 80 mg d'atorvastatine et du traitement hypolipidémiant standard avec 40 mg de pravastatine sur l'athérosclérose coronaire, à l'aide d'une échographie intravasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie. Au cours de cette étude contrôlée, randomisée, multicentrique, réalisée en double aveugle chez 502 patients, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et après 18 mois de traitement. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n=253).

La variation médiane en pourcents par rapport à la valeur initiale du volume athéromateux total (le critère d'évaluation primaire de l'étude) était de -0,4 % (p=0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7 % (p=0,001) dans le groupe pravastatine (n=249). Les effets obtenus avec l'atorvastatine étaient statistiquement significatifs par rapport à ceux obtenus avec la pravastatine (p=0,02). Les effets d'un traitement hypolipidémiant intensif sur les critères d'évaluation cardiovasculaires (p. ex. la nécessité de recourir à la revascularisation, la survenue d'un infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine coronarienne) n'ont pas été évalués au cours de cette étude.

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

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

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

Les effets d'un traitement hypolipidémiant intensif sur les principaux critères d'évaluation cardiovasculaires n'ont pas été évalués au cours de cette étude. Par conséquent, on ignore la signification clinique de ces résultats d'imagerie concernant la prévention primaire et secondaire des incidents cardiovasculaires.

### Syndrome coronarien aigu

Au cours de l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (atorvastatine n=1538 ; placebo n=1548) présentant un syndrome coronarien aigu (IM sans onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré pendant la phase aiguë suivant l'hospitalisation et a duré 16 semaines. Le traitement par atorvastatine à une posologie de 80 mg/jour a induit un allongement du délai de survenue du critère d'évaluation primaire composite, défini comme étant le décès de toute cause, l'IM non fatal, la réanimation après un arrêt cardiaque ou l'angor s'accompagnant d'une ischémie myocardique démontrée et ayant nécessité une hospitalisation. Cela indique une réduction du risque de 16 % (p=0,048), qui était principalement attribuée à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor s'accompagnant d'une ischémie myocardique démontrée (p=0,018). Les autres critères d'évaluation secondaires n'étaient pas statistiquement significatifs (globalement : Placebo : 22,2 %, Atorvastatine : 22,4 %).

Le profil de sécurité de l'atorvastatine au cours de l'étude MIRACL correspondait à celui décrit dans 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 antécédent d'infarctus du myocarde ni de traitement pour une angine de poitrine, et présentaient des taux de CT  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge  $\geq 55$  ans, tabagisme, diabète, antécédents de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C  $> 6$ , maladie vasculaire périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédents d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Les patients inclus n'étaient pas tous considérés comme ayant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur (soit de l'amlodipine soit un traitement à base d'aténolol) associé à 10 mg/jour d'atorvastatine (n=5 168) ou à un placebo (n=5 137).

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

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

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

MC = maladie coronaire ; IM = infarctus du myocarde.

La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas été réduites de manière significative (185 événements contre 212 [p=0,17] et 74 événements contre 82 [p=0,51]). Dans les analyses de sous-groupes en fonction du sexe (81% d'hommes, 19% de femmes), un effet bénéfique de l'atorvastatine a été

observé chez les hommes, mais n'a pas pu être établi chez les femmes, probablement en raison du faible taux d'événements dans le sous-groupe des femmes. La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire ont été numériquement plus élevées chez les femmes (38 contre 30 et 17 contre 12), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Il y a eu une interaction significative du traitement selon le traitement antihypertenseur initial. L'atorvastatine a significativement réduit le critère d'évaluation principal (coronaropathie fatale plus IM non fatal) chez les patients traités par amlodipine (RR : 0,47 [0,32 - 0,69] ;  $p=0,00008$ ), mais pas chez ceux traités par atenolol (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 :

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

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

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

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

#### Réurrence d'accident vasculaire cérébral

Lors d'une étude de prévention des AVC par une réduction agressive du taux de cholestérol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)), les effets de 80 mg par jour d'atorvastatine ou d'un placebo sur les AVC ont été évalués chez 4 731 patients ayant des antécédents d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire (AIT) au cours des 6 mois précédents, mais pas d'antécédents de maladie coronarienne. Ces patients étaient à 60% de sexe masculin, étaient âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) et présentaient au départ un taux moyen de cholestérol LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Leur taux moyen de cholestérol LDL était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) au cours du traitement par atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) au cours du traitement par placebo. La médiane de suivi était de 4,9 années.

L'atorvastatine à la dose de 80 mg a réduit de 15% le risque du critère d'évaluation principal d'AVC fatal ou non fatal (rapport de risque : 0,85 ; 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 les facteurs initiaux) par rapport au placebo. La mortalité de toutes causes était de 9,1% (216/2 365) pour l'atorvastatine contre 8,9% (211/2 366) pour le placebo.

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

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

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

#### Population pédiatrique

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

Une étude ouverte a été réalisée pendant 8 semaines pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine chez des enfants et des adolescents ayant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale génétiquement établie et des valeurs initiales de LDL-C  $\geq$  4 mmol/l. Au total, 39 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans ont été inclus. La cohorte A incluait 15 enfants de 6 à 12 ans ayant un score de Tanner égal à 1. La cohorte B incluait 24 enfants de 10 à 17 ans ayant un score de Tanner  $\geq$  2.

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

Les valeurs moyennes de LDL-C, CT, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la semaine 2 chez tous les sujets. Chez les personnes dont la dose avait été doublée, des diminutions supplémentaires ont été observées déjà après 2 semaines, au cours de la première évaluation suivant l'augmentation de la dose. Les pourcentages de réduction moyenne des paramètres lipidiques étaient similaires pour les deux cohortes, que les patients aient gardé la même posologie initiale ou que leur posologie initiale ait été doublée. A la semaine 8, les pourcentages de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de LDL-C et de CT étaient de respectivement environ 40 % et 30 % pour l'intervalle des doses utilisées.

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 (+/- ÉT) 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'est-à-dire, 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.

Date	N	CT (E-T)	LDL-C (E-T)	HDL-C (E-T)	TG (E-T)	Apo B (E-T) <sup>#</sup>
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 hétérozygote familiale chez des patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans

Au cours d'une étude contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle, suivie d'une phase en ouvert, 187 garçons et filles en post-ménarche, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,1 ans) et présentant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale (HF) ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés pour recevoir de l'atorvastatine (n=140) ou un placebo (n=47) pendant 26 semaines, puis ils ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. La posologie d'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg durant les 4 premières semaines et était augmentée à 20 mg si les taux de LDL-C étaient > 3,36 mmol/l. L'atorvastatine a induit une réduction significative des taux plasmatiques de CT, LDL-C, triglycérides et apolipoprotéine B durant la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne de 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 comparant l'atorvastatine et le colestipol chez des patients âgés de 10 à 18 ans et ayant une hypercholestérolémie a démontré que l'atorvastatine (N=25) a induit une réduction significative des taux de LDL-C à la semaine 26 (p<0,05) par rapport au colestipol (N=31).

Une étude d'utilisation compassionnelle réalisée chez des patients ayant une hypercholestérolémie sévère (incluant une hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités par atorvastatine, dont la dose était adaptée en fonction de la réponse au traitement (certains sujets ont reçu 80 mg d'atorvastatine par jour). L'étude a duré 3 ans : les taux de LDL-cholestérol ont diminué de 36 %.

L'efficacité à long terme de l'utilisation d'atorvastatine pendant l'enfance en vue de 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 Atorvastatine Teva dans les sous-groupes suivants de la population pédiatrique : enfants de 0 à moins de 6 ans pour le traitement de l'hypercholestérolémie hétérozygote, enfants de 0 à moins de 18 ans pour le traitement de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, de l'hypercholestérolémie combinée (mixte), de l'hypercholestérolémie primaire et pour la prévention des incidents cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les information concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

### Distribution

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

### 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 la HMG-CoA réductase par ses métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle de l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante est attribuée à ses métabolites actifs.

### Élimination

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire, après métabolisme hépatique et/ou extrahépatique. 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 la HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures.

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

### Populations particulières

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

**Population pédiatrique** : Au cours d'une étude ouverte de 8 semaines, des patients pédiatriques (6 à 17 ans) ayant un stade de Tanner égal à 1 (N=15) ou  $\geq 2$  (N=24) et présentant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale et une valeur initiale de LDL-C  $\geq 4$  mmol/l ont été respectivement traités avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous la forme de comprimés à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous la forme de comprimés pelliculés, une fois par jour. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle

PC de population de l'atorvastatine. Chez les sujets pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine semblait similaire à celle des adultes en cas de détermination allométrique par le poids corporel. Des diminutions constantes des taux de LDL-C et de CT ont été observées dans l'intervalle 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 ASC inférieure d'environ 10%). Ces différences sont dépourvues de signification clinique et ne se traduisent pas par des différences cliniquement significatives en termes d'effets sur les lipides entre les hommes et les femmes.

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

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

Polymorphisme SLOC1B1 : La captation hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLOC1B1, il existe un risque d'exposition accrue à l'atorvastatine, ce qui peut donner lieu à un risque accru de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Le polymorphisme du gène codant pour l'OATP1B1 (SLCO1B c.521CC) est associé à une exposition 2,4 fois plus élevée à l'atorvastatine (ASC) que chez les personnes ne présentant pas cette variance génotypique (c.521TT). Une altération génétique de la captation hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

L'atorvastatine n'a présenté aucun potentiel mutagène et clastogène au cours de 4 tests *in vitro* et d'1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a présenté aucun effet carcinogène chez le rat mais l'administration de doses élevées chez la souris (qui ont induit une  $ASC_{0-24h}$  6 à 11 fois supérieure à celle atteinte chez l'être humain avec la dose maximale recommandée) a été associée à l'observation d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles et de carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Les études réalisées chez l'animal ont fourni des éléments indiquant que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent avoir un effet sur le développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a induit aucun effet sur la fertilité et n'était pas tératogène ; une toxicité fœtale a néanmoins été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour les mères. Un retard du développement des jeunes et une diminution de la survie postnatale étaient observées si les mères étaient exposées à des doses élevées d'atorvastatine. Chez le rat, des éléments ont indiqué l'existence d'un transfert placentaire. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont comparables aux concentrations présentes dans le lait maternel. On ignore si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'être humain.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline

Carbonate de sodium

Maltose

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

#### *Pelliculage*

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose

Citrate de triéthyle (E1505)

Polysorbate 80

Dioxyde de titane (E171).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

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

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

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

Plaquettes aluminium-aluminium.

Atorvastatine Teva est disponible en présentations de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ou 200 comprimés.

Flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec bouchon en polypropylène contenant un agent dessicatif.

Atorvastatine Teva est disponible en présentations de 50, 100 comprimés, et en conditionnement multiple contenant 100 comprimés (2 flacons de 50 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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**

Teva Pharma Belgium S.A.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

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

10 mg (plaquette): BE374753

10 mg (flacon): BE489271

20 mg (plaquette): BE374762

20 mg (flacon): BE489280

40 mg (plaquette): BE374771

AtorvastatineTeva-SKPF-afsl-impl-V56-mei23.docx

40 mg (flacon): BE489297

80 mg (plaquette): BE374787

80 mg (flacon): BE489306

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

Date de première autorisation: 3/8/2010

Date de dernier renouvellement: 12/12/2015

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

Date de dernière mise à jour du texte : 08/2023.

Date d'approbation du texte : 10/2023.