

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATORSTATINEG 10 mg comprimés pelliculés
ATORSTATINEG 20 mg comprimés pelliculés
ATORSTATINEG 40 mg comprimés pelliculés
ATORSTATINEG 80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ATORSTATINEG 10 mg comprimés pelliculés

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

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 39 mg de lactose monohydraté'.

ATORSTATINEG 20 mg comprimés pelliculés

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

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 78 mg de lactose monohydraté'.

ATORSTATINEG 40 mg comprimés pelliculés

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

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 156 mg de lactose monohydraté'.

ATORSTATINEG 80 mg comprimés pelliculés

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

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 312 mg de lactose monohydraté'.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

ATORSTATINEG 10 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, présentant un diamètre de: 6 mm.

ATORSTATINEG 20 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, présentant un diamètre de: 8 mm.

ATORSTATINEG 40 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, présentant un diamètre de: 10 mm.

ATORSTATINEG 80 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, présentant un diamètre de: 12 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

ATORSTATINEG est indiqué en complément d'un régime alimentaire destiné à réduire des taux élevés de cholestérol total (C-total), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, les adolescents et les enfants de 10 ans ou plus ayant une hypercholestérolémie primaire, y compris une hypercholestérolémie familiale (variante hétérozygote) ou une hyperlipidémie combinée (mixte) (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime alimentaire et à d'autres mesures non pharmacologiques s'est avérée insuffisante.

ATORSTATINEG est également indiqué pour réduire les taux de C-total et de LDL-C chez les adultes ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément à d'autres traitements hypolipidémiants (p. ex. aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes considérés à risque élevé de développer un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément à la correction des autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de commencer un traitement par ATORSTATINEG, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard et poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par ATORSTATINEG.

Adapter la dose de manière individuelle, en fonction des taux initiaux de LDL-C, des objectifs de la thérapie et de la réponse du patient.

La dose initiale habituelle est de 10 mg une fois par jour. La dose sera ajustée en respectant des intervalles de minimum 4 semaines. La dose maximale est de 80 mg une fois par jour.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

La majorité des patients sont contrôlés avec une dose de 10 mg d'atorvastatine une fois par jour. Une réponse thérapeutique apparaît dans les 2 semaines et la réponse thérapeutique maximale s'obtient habituellement dans un délai de 4 semaines. Cette réponse se maintient durant un traitement chronique.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le traitement par atorvastatine doit débiter à une posologie de 10 mg par jour. Les doses seront adaptées à chaque patient et ajustées toutes les 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine par jour.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

Chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose d'atorvastatine varie entre 10 et 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, on utilisera l'atorvastatine en complément d'autres traitements hypolipidémiants (p. ex. aphérèse des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

La dose utilisée cours des études de prévention primaire était de 10 mg/jour. Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires pour atteindre des taux de cholestérol (LDL) conformes aux recommandations actuelles.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

L'atorvastatine doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'atorvastatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

Co-administration avec d'autres médicaments

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

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).

Patients âgés

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

Population 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'évaluer leur évolution.

Chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 ans et 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 (voir rubrique 5.1). 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 pharmaceutiques/dosages peuvent mieux convenir pour cette population.

Mode d'administration

ATORSTATINEG est réservé à une administration orale. Chaque dose quotidienne d'atorvastatine s'administre une fois par jour et la prise peut s'effectuer à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

ATORSTATINEG est contre-indiqué chez les patients:

- présentant une hypersensibilité à l'atorvastatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- présentant une maladie hépatique évolution ou une élévation persistante et inexpliquée des taux sériques de transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale
- pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant aucune 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 été effectués avant l'instauration du traitement, puis le seront de manière périodique. Les patients qui développent des signes ou symptômes évoquant une atteinte hépatique doivent subir des tests de la fonction hépatique. Les patients qui présentent une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution de la (des) anomalie(s). En cas d'élévation persistante des transaminases au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), il est recommandé de réduire la posologie d'atorvastatine ou d'arrêter la prise du médicament (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 accidents vasculaires cérébraux (AVC) par une réduction agressive des taux de cholestérol (étude SPARC)

Dans le cadre d'une analyse post hoc réalisée dans des sous-groupes de patients ayant subi un AVC sans maladie coronarienne (MC), ayant subi récemment un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT), une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités qui avaient débuté un traitement par une dose de 80 mg d'atorvastatine, par rapport aux patients recevant le placebo. Ce risque accru était particulièrement observé chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'infarctus lacunaire au moment de leur inclusion dans l'étude. Chez les patients ayant des antécédents d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, le rapport risque/bénéfice du traitement par une dose de 80 mg d'atorvastatine est incertain; par conséquent, le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant d'instaurer le 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 évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale caractérisée par des taux élevés de créatine phosphokinase (CPK) (> 10 fois la LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner 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.

Avant l'instauration du traitement

L'atorvastatine sera prescrite avec prudence chez les patients ayant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant de débuter un traitement par statine, un dosage de la CPK sera réalisé dans les situations suivantes:

- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie
- Antécédents personnels ou familiaux de pathologies musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par statine ou fibraté
- Antécédents de maladie hépatique et/ou consommation de quantités importantes d'alcool
- Chez les patients âgés (> 70 ans), on évaluera la nécessité de doser la CPK en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse

- Situations où une élévation des taux plasmatiques peut se produire, notamment en cas d'interactions (voir rubrique 4.5) et d'utilisation dans des populations particulières, y compris dans des sous-populations génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans de telles situations, on évaluera les risques liés au traitement par rapport aux bénéfices éventuels, et une surveillance clinique est recommandée.

Si les taux de CPK présentent une élévation significative (> 5 fois la LSN) à l'état initial, ne pas instaurer le traitement.

Dosage de la créatine phosphokinase

Ne pas mesurer les taux de créatine phosphokinase (CPK) après un exercice intense ni en présence de toute autre cause plausible d'augmentation des taux de CPK, car cela rend difficile l'interprétation des valeurs. Si les taux de CPK présentent une élévation significative à l'état initial (> 5 fois la LSN), les mesurer à nouveau dans les 5 à 7 jours suivants afin de confirmer les résultats.

Pendant le traitement

- Demander aux patients de rapporter rapidement toute douleur, crampe ou faiblesse musculaire, surtout si ces symptômes s'accompagnent d'un malaise ou d'une fièvre.
- Si ces symptômes surviennent pendant qu'un patient reçoit un traitement par atorvastatine, mesurer ses taux de CPK. Si ces taux présentent une élévation significative (> 5 fois la LSN), arrêter le traitement.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et induisent un inconfort quotidien, même si les taux de CPK sont élevés mais $\leq 5 \times$ LSN, on envisagera l'arrêt du traitement.
- Si les symptômes disparaissent et si les taux de CPK se normalisent, la réintroduction de l'atorvastatine ou l'introduction d'une autre statine peut être envisagée, à la dose la plus faible et en surveillant étroitement le patient.
- Le traitement par atorvastatine doit être interrompu en cas d'élévation cliniquement significative des taux de CPK ($> 10 \times$ LSN) ou en cas de diagnostic ou de suspicion d'une rhabdomyolyse.

Traitement concomitant par 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 de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (par ex., ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et 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) (par ex. bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, lédipasvir/sofosbuvir), l'érythromycine, la niacine ou l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions doivent être envisagées dans la mesure du possible.

Dans les cas où l'administration concomitante de ces médicaments et d'atorvastatine s'avère nécessaire, il convient d'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. Par ailleurs, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, on envisagera l'utilisation d'une dose initiale plus faible d'atorvastatine et une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.5).

ATORSTATINEG ne doit pas être administré en concomitance avec des formulations systémiques de l'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation de l'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine devra être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris des cas fatals) ont été rapportés chez des patients traités par une association d'acide fusidique et de statines (voir rubrique 4.5) Les patients doivent être invités à consulter immédiatement un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une faiblesse, une sensibilité ou des douleurs musculaires.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque la prise prolongée d'acide fusidique par voie systémique s'avère nécessaire, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'administrer l'atorvastatine en association avec l'acide fusidique sera uniquement envisagée au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par ex. l'atorvastatine) et de daptomycine (voir rubrique 4.5). Une suspension temporaire de chez les patients prenant de la daptomycine doit être envisagée, à moins que les bénéfices de l'administration concomitante l'emportent sur les risques. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, les taux de CPK doivent être mesurés 2 à 3 fois par semaine et les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie.

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).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète sucré

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe médicamenteuse, augmentent le taux de glucose sanguin et peuvent, chez certains patients présentant un risque élevé de développer un diabète futur, conduire à un niveau d'hyperglycémie requérant une prise en charge formelle du diabète. Toutefois, ce risque est compensé par la réduction du risque vasculaire sous l'effet des statines et ne justifie donc pas l'arrêt du traitement par statines. Les patients à risque (taux de glucose à jeun compris entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycémie, hypertension) feront l'objet d'une surveillance clinique et biochimique conformément aux recommandations nationales.

Myasthénie

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). ATORSTATINEG 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.

Excipients

ATORSTATINEG contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

ATORSTATINEG contient du sodium. Ce médicament 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 sur l'atorvastatine de certains médicaments administrés en concomitance

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 induire une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie. Ce risque peut également augmenter en cas d'administration concomitante d'atorvastatine et d'autres médicaments susceptibles d'induire une myopathie, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 se sont avérés induire une élévation marquée des concentrations d'atorvastatine (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). Dans la mesure du possible, on évitera 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 d'inhibiteurs de protéase du VIH, dont le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, le darunavir, etc.). Dans les cas où il est impossible d'éviter l'administration de ces médicaments en association avec l'atorvastatine, on envisagera une diminution de la dose initiale et de la dose maximale d'atorvastatine, et il est recommandé d'assurer 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 de l'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. Une dose maximale plus faible d'atorvastatine doit donc être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'instauration du traitement par un inhibiteur ou après une adaptation de sa dose.

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 du transporteur de captation hépatocytaire 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; s'il est impossible d'éviter l'administration concomitante, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de vérifier l'efficacité du traitement.

Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des protéines de transport peuvent accroître 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). On ignore l'effet de l'inhibition des transporteurs de captation hépatique sur l'exposition hépatocytaires d'atorvastatine. S'il est impossible d'éviter l'administration concomitante, il est recommandé de réduire la dose et d'assurer une surveillance clinique afin de vérifier l'efficacité du traitement (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 /fibrates

L'utilisation de fibrates seuls est occasionnellement associée à des troubles musculaires, tels qu'une rhabdomyolyse. Le risque de survenue de tels troubles peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de fibrates et d'atorvastatine. S'il est impossible d'éviter cette administration concomitante, on utilisera

la dose plus faible d'atorvastatine permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique et les patients seront contrôlés de manière adéquate (voir rubrique 4.4).

Ézétimibe

L'utilisation d'ézétimibe seul est associée à des troubles musculaires, tels qu'une rhabdomyolyse. Le risque de survenue de tels troubles 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

La co-administration 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 étaient néanmoins plus marqués en cas d'administration concomitante d'atorvastatine et de colestipol qu'en cas d'administration séparée des médicaments.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut augmenter en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) n'est pas connu à ce jour. Des cas de rhabdomyolyse (y compris avec issues fatales) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si un traitement par l'acide fusidique s'avère nécessaire, le traitement par atorvastatine devra 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 de rigueur lorsque l'atorvastatine est prescrite en association avec la colchicine.

Daptomycine

des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par ex. atorvastatine) et de daptomycine. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, une surveillance clinique appropriée est recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet de l'atorvastatine sur des médicaments administrés en concomitance

Digoxine

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. Il convient de 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 seconde) au cours des 4 premiers jours du traitement. La valeur se normalisait dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine. Bien que seuls de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant d'instaurer un traitement par atorvastatine chez les patients sous anticoagulants coumariniques, puis à intervalles suffisamment rapprochés au début du traitement afin de s'assurer de l'absence de modification significative du temps de prothrombine. Dès l'obtention d'un temps de prothrombine stable, ce dernier 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'interruption du traitement, la même procédure doit être répétée. 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'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. On ignore l'ampleur des interactions au sein de la population pédiatrique. Les interactions s'appliquant aux adultes mentionnées ci-dessus 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 concomitance sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Rapport des ASC ^{&}	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 jour/Ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 8 jours (jours 14 à 21)	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 8h, 10 jours	20 mg, dose unique	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 doses d'atorvastatine dépassant 20 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, 9 jours	80 mg une fois par jour pendant 8 jours	4,5	

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 dose unique	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 1 400 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 1 fois par jour	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 1 250 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg une fois par jour pendant 28 jours	1,74	Aucune recommandation spécifique.
Jus de pamplemousse, 240 ml une fois par jour *	40 mg, dose unique	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, dose unique	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, dose unique	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, dose unique	1,18	Aucune recommandation spécifique.
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour, 2 semaines	1,00	Aucune recommandation spécifique.
Colestipol 10 g 2 fois par jour, 24 semaines	40 mg 1 fois par jour, 8 semaines	0,74**	Aucune recommandation spécifique.
Suspension d'antiacide contenant de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4 fois par jour, 17 jours	10 mg 1 fois par jour, 15 jours	0,66	Aucune recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg une fois par jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Aucune recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg une fois par jour, 7 jours (administration concomitante)	40 mg dose unique	1,12	S'il est impossible d'éviter l'administration concomitante, il est recommandé d'administrer simultanément l'atorvastatine et la rifampicine et d'assurer une surveillance clinique.
Rifampicine 600 mg une fois par jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg dose unique	0,2	
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	40 mg dose unique	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 dose unique	1,03	Il est recommandé d'administrer une posologie initiale plus faible et d'assurer une surveillance clinique de ces patients.
Bocéprévir 800 mg 3 fois/jour, 7 jours	40 mg dose unique	2,3	Il est recommandé d'administrer une posologie initiale plus faible et d'assurer une surveillance clinique de ces patients. Lors d'une co-administration avec le bocéprévir, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 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 signification clinique.

* Contient une ou plusieurs substances inhibant le CYP3A4 et peut dès lors augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prise d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également induit une diminution de 20,4 % de l'ASC du métabolite actif ortho-hydroxy. La prise de quantités importantes de jus de pamplemousse (plus de 1,2 l par jour pendant 5 jours) a augmenté d'un facteur 2,5 l'ASC de l'atorvastatine et de l'ASC des substances actives (atorvastatine et métabolites) et 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 en concomitance

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament administré en concomitance		
	Médicament/dose (mg)	Rapport des ASC ^{&}	Recommandation clinique
80 mg une fois par jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg une fois par jour, 20 jours	1,15	Il convient de surveiller de manière adéquate les patients prenant de la digoxine.
40 mg une fois par jour pendant 22 jours	Contraceptif oral une fois par jour, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Aucune recommandation spécifique.
80 mg une fois par jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg dose unique	1,03	Aucune recommandation spécifique.
10 mg, dose unique	Tipranavir 500 mg 2 fois par jour/Ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 7 jours	1,08	Aucune recommandation spécifique.
10 mg une fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,73	Aucune recommandation spécifique.
10 mg une fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2 fois par jour/Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,99	Aucune 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 induit que peu ou pas d'effets détectables sur la clairance de la phénazone.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (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 une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement de la mère par atorvastatine peut diminuer les taux fœtaux du mévalonate, un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique et à ce titre, 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, l'atorvastatine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte, ni chez la femme souhaitant le devenir ou susceptible de l'être. Le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant toute la durée de la grossesse, ou jusqu'à ce qu'on ait exclu l'existence d'une grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ignore si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'être humain. 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 qui prennent de l'atorvastatine ne doivent 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 avec l'atorvastatine n'ont mis en évidence aucun effet 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 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 (8 755 patients traités par atorvastatine contre 7 311 patients sous placebo), 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients sous placebo.

Le tableau suivant décrit le profil d'effets indésirables pour l'atorvastatine, identifiés sur la base des données des études cliniques et de la large expérience acquise après la mise sur le marché.

Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon 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: thrombopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquent: réactions allergiques.

Très rare: anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: hyperglycémie.

Peu fréquent: hypoglycémie, prise de poids, anorexie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent: cauchemars, insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquent: céphalées.

Peu fréquent: étourdissements, 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 auditive.

Affections vasculaires

Rare : Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: douleur pharyngo-laryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

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

Peu fréquent: vomissements, douleur dans la région supérieure et inférieure de l'abdomen, éructations, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: hépatite.

Rare: cholestase.

Très rare: insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Rare: œdème angioneurotique, dermatite bulleuse incluant un érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, réaction lichénoïde d'origine médicamenteuse.

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 lupique
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 phosphokinase.

Peu fréquent: présence de globules blancs dans les urines.

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une élévation des transaminases sériques a été rapportée 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 taux sériques de transaminases est survenue chez 0,8 % des patients sous atorvastatine. Cette élévation était dose-dépendante et réversible chez tous les patients.

Une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale est survenue chez 2,5 % des patients sous atorvastatine, soit un taux comparable à celui observé avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dans les études cliniques. Des taux sériques supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par atorvastatine (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans 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, 121 patients étaient âgés de 6 à 9 ans et 392 patients étaient âgés 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:

- Dysfonction sexuelle.
- Dépression.
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, surtout en cas de thérapie à long terme (voir rubrique 4.4).
- Diabète sucré: La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence des facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², élévation des 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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage par atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures appropriées doivent être mises en place si nécessaire. Réaliser des tests de la fonction hépatique et surveiller les taux sériques de CPK. En raison du taux élevé de liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, on s'attend à ce que l'hémodialyse n'augmente pas significativement la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme limitant la vitesse de conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, y compris du cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol présents dans le 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 l'intermédiaire du récepteur à forte affinité pour les LDL (récepteur LDL).

L'atorvastatine diminue les taux plasmatiques de cholestérol et les concentrations sériques de lipoprotéines en inhibant l'HMGCoA réductase, diminuant ainsi la biosynthèse de cholestérol dans le foie et augmentant le nombre de récepteurs LDL à la surface des hépatocytes, ce qui augmente la captation et le catabolisme des LDL.

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

Au cours d'une étude dose/réponse, l'atorvastatine s'est révélée réduire les concentrations de C-total (30 % à 46 %), de LDL-C (41 % à 61 %), d'apolipoprotéine B (34 % à 50%) et de triglycérides (14% à 33 %), tout en induisant une augmentation variable des taux de l'HDL-C et d'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont observés de façon constante chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, des formes non familiales d'hypercholestérolémie et une hyperlipidémie mixte, y compris les patients ayant un diabète non insulino-dépendant.

Il a été démontré qu'une diminution des taux de C-total, de LDL-C et d'apolipoprotéine B réduit le risque d'événements cardiovasculaires de mortalité cardiovasculaire.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Une étude d'utilisation compassionnelle, multicentrique, ouverte, réalisée durant 8 semaines avec une phase d'extension facultative de durée variable, a inclus 335 patients, dont 89 identifiés comme étant atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, la diminution moyenne de LDL-C (exprimée en pourcentage) 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 maladie coronarienne l'effet d'un traitement hypolipidémiant intensif par atorvastatine à 80 mg et du traitement hypolipidémiant standard par pravastatine à 40 mg 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, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et après 18 mois de traitement chez 502 patients. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n=253).

La variation médiane en pourcentage, par rapport à la valeur initiale du volume athéromateux total (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. nécessité de recourir à la revascularisation, 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, le taux moyen de LDL-C a été réduit à $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl) par rapport à la valeur initiale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl). Dans le groupe pravastatine, le taux de LDL-C a été réduit à un taux moyen de $2,85 \pm 0,7$ mmol/l (110 ± 26 mg/dl) par rapport à la valeur initiale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) (p < 0,0001). L'atorvastatine a également réduit significativement (de 34,1 %) le taux moyen de cholestérol total (groupe pravastatine: -18,4 %, p < 0,0001), les taux moyens de triglycérides (de 20 %) (groupe pravastatine: -6,8 %, p < 0,0009), les taux moyens de triglycérides (de 39,1 %) (groupe 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, contre 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 événements cardiovasculaires.

Syndrome coronarien aigu

Au cours de l'étude MIRACL, la dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (atorvastatine n=1 538; placebo n=1 548) présentant un syndrome coronarien aigu (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 le décès de toute cause, l'IM non fatal, la réanimation après un arrêt cardiaque ou l'angor s'accompagnant de signes d'ischémie myocardique ayant nécessité une hospitalisation. La réduction du risque a été de 16 % (p = 0,048). Cette dernière s'expliquait principalement par une réduction de 26 % des ré-hospitalisations pour angor avec signes d'ischémie myocardique (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 la maladie coronarienne fatale et non fatale a été évalué au cours d'une étude randomisée, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle, l'étude ASCOTT-LLA (Anglo-

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Les patients présentaient une hypertension, étaient âgés de 40 à 79 ans, n'avaient aucun antécédent d'infarctus du myocarde, ne suivaient aucun traitement pour un angor et présentaient des taux de C-total $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants: sexe masculin, âge (≥ 55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de maladie coronarienne chez un parent du premier degré, C-T/HDL-C > 6 , artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Les patients inclus n'étaient pas tous considérés comme présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

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

La réduction du risque absolu et relatif secondaire au traitement par atorvastatine était la suivante:

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

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

MC = maladie coronarienne; IM = infarctus du myocarde.

La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire n'étaient pas significativement réduites (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 observés dans le sous-groupe des femmes. La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire étaient numériquement plus élevées chez les femmes (38 contre 30 et 17 contre 12), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Une interaction thérapeutique significative a été observée en fonction du traitement antihypertenseur initial. L'atorvastatine réduisait significativement le critère d'évaluation primaire (MC fatale plus IM non fatal) chez les patients traités par amlodipine (HR: 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), mais pas chez ceux traités par aténolol (HR: 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 le cadre de l'étude CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle chez des patients atteints d'un diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire et ayant des taux de LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) et de TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 1 des facteurs de risque suivants: hypertension, tabagisme en cours, rétinopathie, micro-albuminurie ou macro-albuminurie.

Les patients ont reçu soit 10 mg d'atorvastatine par jour (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 sous l'effet du traitement par atorvastatine se présentait comme suit:

Événement	Réduction du risque relatif (%)	Nombre d'événements (atorvastatine)	Réduction du risque absolu ¹ (%)	Valeur de p
-----------	---------------------------------	-------------------------------------	---	-------------

		placebo)		
Événements cardiovasculaires majeurs (IAM fatal et non fatal, IM silencieux, décès par MC aiguë, angor instable, pontage coronarien, ACTP, revascularisation, accident vasculaire cérébral [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
Accidents vasculaires cérébraux (fatals et non fatals)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

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

IAM = infarctus aigu du myocarde; MC = maladie coronarienne; IM = infarctus du myocarde; ACTP = angioplastie coronaire transluminale percutanée.

Aucun élément n'a mis en évidence de différence concernant l'effet du traitement en fonction du sexe, de l'âge du patient ou de ses taux de LDL-C à l'état initial. Une tendance favorable a été observée en termes de taux de mortalité (82 décès dans le groupe placebo contre 61 décès dans le groupe atorvastatine, $p=0,0592$).

Récidive des accidents vasculaires cérébraux

Au cours de l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), les effets d'une dose de 80 mg d'atorvastatine par jour ou d'un placebo sur l'accident vasculaire cérébral ont été évalués chez 4 731 patients ayant eu un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours des 6 mois précédents, mais n'ayant aucun antécédent de maladie coronarienne (MC). Ces patients étaient constitués de 60 % d'hommes, étaient âgés de 21 à 92 ans (âge moyen: 63 ans) et avaient des taux moyens de LDL de 133 mg/dl (3,4 mmol/l) à l'état initial. Les taux moyens de LDL-C étaient de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) pendant le traitement par atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) pendant le traitement par placebo. La durée de suivi médiane était de 4,9 ans.

L'administration d'une dose de 80 mg d'atorvastatine réduisait de 15 % le risque de survenue d'un AVC fatal ou non fatal (critère d'évaluation primaire) (HR 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 à l'état initial), par rapport au placebo. La mortalité toutes causes confondues s'élevait à 9,1 % (216/2365) pour l'atorvastatine contre 8,9 % (211/2366) pour le placebo.

Au cours d'une analyse post-hoc, l'administration d'une dose de 80 mg d'atorvastatine réduisait l'incidence de l'AVC ischémique (218/2365, 9,2 % contre 274/2366, 11,6 %, $p=0,01$) et augmentait l'incidence de l'AVC hémorragique (55/2365, 2,3 % contre 33/2366, 1,4 %, $p=0,02$), par rapport au placebo.

- Le risque d'AVC hémorragique était augmenté chez les patients ayant des antécédents d'AVC hémorragique au moment de leur inclusion dans l'étude (7/45 pour l'atorvastatine contre 2/48 pour le placebo; HR 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; HR 1,64 ; IC à 95 %: 0,27-9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était augmenté chez les patients ayant subi un infarctus lacunaire au moment de leur inclusion dans l'étude (20/708 pour l'atorvastatine contre 4/701 pour le placebo; HR 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; HR 0,76; IC à 95 %: Il est

possible que le risque net d'accident vasculaire cérébral augmente chez les patients ayant des antécédents d'infarctus lacunaire et recevant une dose de 80 mg d'atorvastatine par jour.

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

Population pédiatrique

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

Une étude ouverte d'une durée de 8 semaines a évalué la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine chez des enfants et des adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote 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 de 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 le sujet n'avait pas atteint la valeur-cible de LDL-C $<$ 3,35 mmol/l à la semaine 4 et si l'atorvastatine était bien tolérée.

Les valeurs moyennes de LDL-C, de C-total, de VLDL-C et d'Apo B étaient diminuées à la semaine 2 chez tous les sujets. Chez les sujets dont la dose avait été doublée, des diminutions supplémentaires ont été observées après seulement 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. À la semaine 8, les pourcentages de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de LDL-C et de C-total 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 (+/- ET) 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.

Tableau 3: Effets hypolipémiants de l'atorvastatine chez les adolescents, garçons et filles, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (mmol/l)

Date	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) [#]
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/ET	240	5.12 (0.86)	3.45 (0.81)	1.308 (0.2739)	0.78 (0.41)	0.93 (0.20) ***

TC= 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/ET” 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/ET N pour ce paramètre était de 243;; “#”=g/L for Apo B.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote 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 ayant déjà eu leurs menstruations, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,1 ans) et présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés pour recevoir de l’atorvastatine (n=140) ou un placebo (n=47) pendant 26 semaines; ensuite, tous ces patients ont 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 C-total, de LDL-C, de triglycérides et d’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 au colestipol chez des patients âgés de 10 à 18 ans et atteints 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 (dont 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). La durée de cette étude était de 3 ans; le LDL-cholestérol a été réduit 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 l’atorvastatine chez les enfants de 0 à moins de 6 ans pour le traitement de l’hypercholestérolémie hétérozygote, chez les enfants de 0 à moins de 18 ans pour le traitement de l’hypercholestérolémie familiale homozygote, de l’hypercholestérolémie combinée (mixte), de l’hypercholestérolémie primaire et pour la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l’usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L’atorvastatine est rapidement absorbée après administration orale; les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes dans un délai de 1 à 2 heures. Le degré d’absorption augmente proportionnellement avec la dose d’atorvastatine. Après administration orale, la biodisponibilité de l’atorvastatine en comprimés pelliculés est de 95 % à 99 % par rapport à la solution buvable. La biodisponibilité absolue de l’atorvastatine est d’environ 12 % et la disponibilité systémique de l’activité inhibitrice de l’HMGCoA réductase est d’environ 30 %. La faible disponibilité systémique est attribuée à une clairance pré-systémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à un métabolisme de premier passage hépatique.

Distribution

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

Biotransformation

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et para-hydroxylés et en différents produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuro-conjugaison. In vitro, l'inhibition de l'HMGCoA réductase par les métabolites ortho et para-hydroxylés est équivalente à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité inhibitrice circulante de l'HMGCoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

Élimination

L'atorvastatine s'élimine principalement par voie biliaire, après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Néanmoins, l'atorvastatine ne semble subir aucune recirculation entérohépatique significative. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'être humain. 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 protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

Populations particulières

Personnes âgées

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 dans les populations de patients plus jeunes.

Population pédiatrique

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) se trouvant au stade 1 de Tanner (N=15) ou à un stade de Tanner ≥ 2 (N=24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial ≥ 4 mmol/L, ont été traités respectivement par 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou par 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la population de l'atorvastatine. Chez les sujets pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Des diminutions constantes des taux de LDL-C et de C-total ont été observées pour toutes les doses d'atorvastatine et d'o-hydroxyatorvastatine.

Sexe

Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs diffèrent entre les femmes et les hommes (chez les femmes: $C_{\max}$ environ 20 % plus élevée et ASC environ 10 % plus faible). Ces différences n'ont pas de signification clinique, aucune différence cliniquement significative n'étant observée sur les paramètres lipidiques entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale

Une pathologie rénale n'a aucune influence sur les concentrations plasmatiques ou sur les effets lipidiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Insuffisance hépatique

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs augmentent considérablement (environ 16 fois pour la $C_{\max}$ et environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients ayant une maladie hépatique alcoolique chronique (classe B de Child-Pugh).

Polymorphisme SLOC1B1:

La captation hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, fait intervenir le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLOC1B1, il existe un

risque d'exposition accrue à l'atorvastatine, ce qui peut entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Le polymorphisme du gène codant pour l'OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition 2,4 fois plus élevée à l'atorvastatine (ASC) que celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique de la captation hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'atorvastatine n'a présenté aucun potentiel mutagène ou clastogène au cours de 4 tests *in vitro* et de 1 test *in vivo*. L'atorvastatine ne s'est pas révélée carcinogène chez le rat, mais l'administration de doses élevées chez la souris (qui ont induit une ASC0-24h de 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 données issues des études effectuées chez l'animal indiquent 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 chez les rates lorsque les mères étaient exposées à des doses élevées d'atorvastatine. Chez les rates, certains éléments ont indiqué l'existence d'un transfert placentaire. Les concentrations d'atorvastatine observées dans le plasma et dans le lait étaient similaires chez la rate. 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

Lactose monohydraté
Cellulose en poudre
Carbonate de calcium
Amidon prégélatinisé
Hypromellose
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose
Macrogol
Dioxyde de titane (E171)
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA/Al/PVC-Al contenant 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 (plaquettes en conditionnements hospitaliers), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180 et 500 comprimés pelliculés.

ou

Plaquettes en OPA/Al/PVC-Al contenant 4x1, 7x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1 (plaquettes en conditionnements hospitaliers), 50x1, 56x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1, 112x1, 120x1, 180x1 et 500x1 comprimés pelliculés.

10 mg

Récipient en HDPE (15 ml) avec fermeture en polypropylène intégrant du gel de silice, contenant 28 comprimés pelliculés.

20 mg

Récipient en HDPE (15 ml) avec fermeture en polypropylène intégrant du gel de silice, contenant 28 comprimés pelliculés.

40 mg

Récipient en HDPE (30 ml) avec fermeture en polypropylène intégrant du gel de silice, contenant 28 comprimés pelliculés.

80 mg

Récipient en HDPE (50 ml) avec fermeture en polypropylène intégrant du gel de silice, contenant 28 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune instruction particulière n'est nécessaire.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ATORSTATINEG 10 mg comprimés pelliculés: BE489146 – BE666586

ATORSTATINEG 20 mg comprimés pelliculés: BE489155 – BE666587

ATORSTATINEG 40 mg comprimés pelliculés: BE489164 – BE666588

ATORSTATINEG 80 mg comprimés pelliculés: BE489173 – BE666589

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

Date de première autorisation: 15/02/2016.

Date de dernier renouvellement : 15/07/2021.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS : 04/2026.