

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Totalip 10 mg comprimés pelliculés
Totalip 20 mg comprimés pelliculés
Totalip 40 mg comprimés pelliculés
Totalip 80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé de Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté et 0,00004 mg d'acide benzoïque.

Chaque comprimé pelliculé de Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté et 0,00008 mg d'acide benzoïque.

Chaque comprimé pelliculé de Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté et 0,00016 mg d'acide benzoïque.

Chaque comprimé pelliculé de Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté et 0,00032 mg d'acide benzoïque.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre.

Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre.

Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre.

Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate.

Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de commencer un traitement par Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Totalip.

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

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

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

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

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le traitement par Totalip doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre 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 une fois par jour.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1).

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

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

Personnes âgées

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

Co-administration avec d'autres médicaments

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

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

Population pédiatrique

Hypercholestérolémie

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

Pour les patients 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 (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/doses peuvent être plus appropriées pour cette population.

Mode d'administration

Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Totalip est contre-indiqué chez les patients:

- Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale.
- Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6).
- Traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés avant le début du traitement puis régulièrement après l'instauration de celui-ci. Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une altération hépatique. Les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation. En cas

d'augmentation persistante des transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN), la posologie devra être diminuée ou Totalip devra être arrêté (voir rubrique 4.8).

Totalip doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Etude SPARCL)

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

Effets sur les muscles squelettiques

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

L'atorvastatine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant de débiter un traitement par une statine, le taux de CPK doit être mesuré dans les situations suivantes:

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibraté.
- Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.
- Situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (voir rubrique 4.5) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, ainsi qu'une surveillance clinique régulière, sont recommandées.

Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN) le traitement ne doit pas être initié.

Mesure de la créatine phosphokinase

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

Pendant le traitement

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

Association avec d'autres médicaments

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

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

L'atorvastatine ne doit pas être administrée de façon concomitante avec les formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par la statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (certains fatals) ont été signalés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Le patient doit être prévenu qu'il doit consulter immédiatement un médecin s'il constate tout symptôme de type faiblesse musculaire, endolorissement ou douleur musculaire.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, au cours desquelles l'administration prolongée d'acide fusidique est nécessaire, pour le traitement d'infections sévères, par exemple, l'administration concomitante de Totalip et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et faire l'objet d'une surveillance médicale étroite.

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 pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par 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 d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par la statine doit être interrompu.

Diabète sucré

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe augmentent la glycémie et, chez certains patients présentant un risque élevé de développer un diabète dans le futur, elles peuvent induire un niveau d'hyperglycémie pour lequel les soins formels du diabète sont appropriés. Cependant, ce risque est compensé par la réduction des risques cardio-vasculaires avec les statines et ne peut donc pas être une raison de l'arrêt du traitement par les statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés à la fois sur le plan clinique et biochimique selon les directives 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). Totalip 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

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

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

Comprimé de 10 mg

Ce médicament contient 0,00004 mg d'acide benzoïque par comprimé.

Comprimé de 20 mg

Ce médicament contient 0,00008 mg d'acide benzoïque par comprimé.

Comprimé de 40 mg

Ce médicament contient 0,00016 mg d'acide benzoïque par comprimé.

Comprimé de 80 mg

Ce médicament contient 0,00032 mg d'acide benzoïque par comprimé.

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

Effet de certains médicaments sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et augmenter le risque de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télichromycine, 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 incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans

les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (voir Tableau 1).

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

Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. C'est pourquoi une dose maximale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place lors de l'administration concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'éfavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps de l'atorvastatine de celle de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des transporteurs 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 hépatocytaire 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

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

Ézétimibe

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

Colestipol

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

Acide fusidique

Le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des rhabdomyolyses (certaines fatales) ont été signalées chez les patients recevant une telle association.

Si un traitement systémique par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par l'atorvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'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 les médicaments administrés en association*Digoxine*

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

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de Totalip et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol.

Warfarine

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

Population pédiatrique

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

Interactions médicamenteuses

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

| Médicament administré en association et posologie | Atorvastatine | | |
|---|-------------------------------|----------------------------------|--|
| | Dose (mg) | Rapport des SSC ^{&} | Recommandations cliniques [#] |
| 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 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21) | 40 mg le 1 ^{er} jour, 10 mg le 20 ^{ème} jour | 9,4 | Dans le cas où l'association d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé. |
| Télaprévir 750 mg toutes les 8h, 10 jours | 20 mg, DU | 7,9 | |
| Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable | 10 mg 1x/jour pendant 28 jours | 8,7 | |
| Lopinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours | 20 mg 1x/jour pendant 4 jours | 5,9 | Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée. |
| Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours | 80 mg 1x/jour pendant 8 jours | 4,5 | |
| Saquinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir (300 mg 2x/jour à partir des jours 5-7, augmenté à 400 mg 2x/jour le jour 8), jours 4-18, 30 min après la prise d'atorvastatine | 40 mg 1x/jour pendant 4 jours | 3,9 | Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 40 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée. |
| Darunavir 300 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 9 jours | 10 mg 1x/jour pendant 4 jours | 3,4 | |
| Itraconazole 200 mg 1x/jour, 4 jours | 40 mg DU | 3,3 | |
| Fosamprenavir 700 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours | 10 mg 1x/jour pendant 4 jours | 2,5 | |
| Fosamprenavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours | 10 mg 1x/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 du létermovir. |
| Nelfinavir 1250 mg 2x/jour, 14 jours | 10 mg 1x/jour pendant 28 jours | 1,74 | Pas de recommandation spécifique. |
| Jus de pamplemousse, 240 ml 1x/jour* | 40 mg, DU | 1,37 | La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine. |
| Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours | 40 mg, DU | 1,51 | Une surveillance clinique appropriée des patients est |

| | | | |
|--|----------------------------------|--------|---|
| | | | recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem. |
| Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours | 10 mg, DU | 1,33 | Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés. |
| Amlodipine 10 mg, dose unique | 80 mg, DU | 1,18 | Pas de recommandation spécifique. |
| Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines | 10 mg 1x/jour pendant 2 semaines | 1,00 | Pas de recommandation spécifique. |
| Colestipol 10 g 2x/jour, 24 semaines | 40 mg 1x/jour pendant 8 semaines | 0,74** | Pas de recommandation spécifique. |
| Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4x/jour, 17 jours | 10 mg 1x/jour pendant 15 jours | 0,66 | Pas de recommandation spécifique. |
| Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours | 10 mg pendant 3 jours | 0,59 | Pas de recommandation spécifique. |
| Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées) | 40 mg DU | 1,12 | Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique. |
| Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées) | 40 mg DU | 0,20 | |
| Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours | 40 mg DU | 1,35 | Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. |
| Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours | 40 mg DU | 1,03 | Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. |
| Bocéprévir 800 mg 3x/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 SSC 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 les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en association

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

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

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

Grossesse

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

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

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

Allaitement

L'excrétion de l'atorvastatine ou de ses métabolites actifs dans le lait maternel n'est pas établie. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites sont similaires à celles retrouvées dans

le lait (voir rubrique 5.3). En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Totalip ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité n'a été mis en évidence lors d'études conduites chez l'animal mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

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

Totalip n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo.

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

Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante: fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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: nasopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare: thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquent: réactions allergiques.

Très rare: anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: hyperglycémie.

Peu fréquent: hypoglycémie, prise de poids, anorexie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent: cauchemars, insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquent: céphalées.

Peu fréquent: vertiges, 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 pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

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

Peu fréquent: vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: hépatite.

Rare: cholestase.

Très rare: insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Rare: œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent: myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale.

Peu fréquent: douleur cervicale, fatigue musculaire.

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

Très rare: syndrome lupique « 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 la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.

Peu fréquent: leucocyturie.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Totalip (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 événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines

- Troubles sexuels.
- Dépression.
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).
- Diabète sucré: la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, 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, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@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 en Totalip. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en particulier du cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, en conséquence, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes,

amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre des particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. L'atorvastatine réduit efficacement le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres médicaments hypolipémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de cholestérol total (30 % à 46 %), de LDL-C (41 % à 61 %), de l'apolipoprotéine B (34 % à 50 %) et des triglycérides (14 % à 33 %) et augmente celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non-familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

Athérosclérose

L'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study), a étudié l'effet sur l'athérosclérose coronaire d'un traitement hypolipémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à celui d'un traitement hypolipémiant standard par 40 mg de pravastatine évaluée par échographie intravasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie chez des patients atteints de coronaropathie. Dans cet essai multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et 18 mois après chez 502 patients. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n = 253).

La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de -0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). L'effet obtenu dans le groupe atorvastatine comparativement à celui obtenu dans le groupe pravastatine est significatif (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires (tels que le recours à la revascularisation, la survenue des infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne).

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

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

Les profils de sécurité d'emploi et de tolérance ont été similaires entre les deux groupes de traitement.

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

Syndrome coronarien aigu

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

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

Prévention de maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, « The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentant 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 (≥ 55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C > 6 , artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n'étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

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

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

| Événement | Réduction du risque relatif (%) | Nb. d'événements (atorvastatine vs placebo) | Réduction du risque absolu ¹ (%) | Valeur de p |
|---|---------------------------------|---|---|-------------|
| Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals | 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 survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3ans.

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 versus 212 événements, $p = 0,17$ et 74 versus 82 événements, $p = 0,51$). Des analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81% d'hommes, 19 % de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes; ceci pouvant peut-être être expliqué par le faible nombre d'événement dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 versus 30 et 17 versus 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseurs initial a été observée. L'atorvastatine diminue le nombre de décès

d'origine coronaire et IDM non fatal (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), $p = 0,00008$), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$).

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

Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour ($n = 1428$) soit un placebo ($n = 1410$) pendant une période moyenne de 3,9 ans.

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

| Événement | Réduction du risque relatif (%) | Nb. d'événements (atorvastatine vs placebo) | Réduction du risque absolu ¹ (%) | Valeur de p |
|--|---------------------------------|---|---|-------------|
| Événements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire aiguë, angor instable, PAC, ACTP, revascularisation, AVC) | 37 % | 83 vs 127 | 3,2 % | 0,0010 |
| IDM (aigus fatal et non fatal, asymptomatique) | 42 % | 38 vs 64 | 1,9 % | 0,0070 |
| Accidents vasculaires cérébraux (aigus fatal et non fatal) | 48 % | 21 vs 39 | 1,3 % | 0,0163 |

¹ sur la base de la différence des taux d'événements survenu après une durée moyenne de 3,9 ans. IDM: infarctus du myocarde; PAC: pontage aorto-coronarien; ACTP: angioplastie coronarienne transluminale percutanée; AVC: accident vasculaire cérébral.

Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge des patients ou du taux de C-LDL à l'inclusion. Une tendance favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo versus 61 dans le groupe atorvastatine, $p = 0,0592$).

Récidive des accidents vasculaires cérébraux

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg/jour d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récurrence des AVC a été évalué chez 4731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours de 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients était des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen: 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.

En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine a diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (Intervalle de confiance à 95%: 0,72-1,00; $p = 0,05$) ou de 0,84 (IC à 95%: 0,71-0,99; $p = 0,03$) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2365) chez les patients traités par atorvastatine versus 8,9 % (211/2366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2365) versus 11,6 % (274/2366) sous placebo ($p = 0,01$), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2365) versus 1,4 % (33/2366) sous placebo ($p=0,02$).

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

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

Population pédiatrique

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

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

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

Les valeurs moyennes de LDL-C, Chol-T, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la Semaine 2 chez tous les sujets. Pour les sujets chez qui la dose a été doublée, une diminution supplémentaire a été observée dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de dose. Les pourcentages moyens de diminution des paramètres lipidiques ont été similaires dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à leur dose initiale ou qu'ils aient eu leur dose initiale doublée. A la Semaine 8, en moyenne, les pourcentages de modification par rapport aux taux initiaux de LDL-C et de Chol-T étaient d'environ 40 % et 30 % respectivement, quelle que soit la dose.

Dans une deuxième étude en ouvert, à bras unique, 271 garçons et filles avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) âgés de 6 à 15 ans ont été recrutés et traités avec de l'atorvastatine pendant une durée maximale de trois ans. L'inclusion dans l'étude nécessitait une HeFH confirmée et un taux initial de LDL-C \geq 4 mmol/l (environ 152 mg/dl). L'étude a inclus 139 enfants au stade 1 de Tanner (généralement âgés de 6 à 10 ans). L'administration de l'atorvastatine (une fois par jour) a été instaurée à 5 mg (comprimé à croquer) chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Les enfants âgés de 10 ans et plus ont débuté avec 10 mg d'atorvastatine (une fois par jour). Tous les enfants avaient la possibilité de passer à des doses supérieures pour atteindre une cible $<$ 3,35 mmol/l LDL-C. La dose moyenne pondérée pour les enfants âgés de 6 à 9 ans était de 19,6 mg et la dose moyenne pondérée pour les enfants âgés de 10 ans et plus était de 23,9 mg.

La valeur initiale moyenne (+/- 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.

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

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

CT = cholestérol total; LDL-C = cholestérol des lipoprotéines de faible densité; HDL-C = cholestérol des lipoprotéines de forte densité; TG = triglycérides; Apo B = apolipoprotéine B; « Mois 36/FT » inclut les données de la visite finale pour les sujets qui ont mis fin à leur participation avant la durée programmée de 36 mois ainsi que les données complètes des 36 mois pour les sujets qui ont terminé leurs 36 mois de participation; « * » = Mois 30 N pour ce paramètre était de 207; « ** » = N initial pour ce paramètre était de 270; « *** » = Mois 36/FT N pour ce paramètre était de 243; « # » = g/l pour Apo B.

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

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, suivie par une phase en ouvert, 187 garçons et filles post-ménarche, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen 14,1 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés et ont reçu soit de l'atorvastatine (n = 140) soit un placebo (n = 47) pendant 26 semaines puis ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. La dose d'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines puis a été augmentée à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,36 mmol/l. L'atorvastatine a réduit significativement les taux plasmatiques de Chol-T, LDL-C, triglycérides, et apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne du LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/l (intervalle: 1,81-6,26 mmol/l) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/l (intervalle: 3,93-9,96 mmol/l) dans le groupe placebo durant la phase en double aveugle de 26 semaines.

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

Une étude d'usage compassionnel chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie sévère (incluant l'hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités avec de l'atorvastatine, la dose était adaptée en fonction de la réponse (certains sujets ont reçu 80 mg d'atorvastatine par jour). L'étude a duré 3 ans: Le LDL-cholestérol a été diminué de 36 %.

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmiqes maximales (C_{max}) étant atteintes en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % en comparaison à une solution orale. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 %; la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase étant d'environ 30 %. La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir un cycle entéro-hépatique important. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. La demi-vie de l'activité d'inhibition 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 de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez le sujet âgé sain que chez l'adulte jeune sain, l'effet hypolipémiant étant cependant comparable à celui observé chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique

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

Sexe

Les concentrations de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (chez les femmes: C_{max} environ 20 % plus élevée et SSC environ 10 % plus basse). Ces différences

n'ont pas de signification clinique, aucune différence cliniquement significative sur les paramètres lipidiques n'étant observée entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Polymorphisme SLOC1B1

Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLOC1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Carbonate de calcium
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Polysorbate 80
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Pelliculage contenant:
Hypromellose
Macrogol 8000

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Emulsion de siméticone contenant:

Siméticone

Stéarates émulsifiants (polysorbate 65, stéarate de macrogol 400, monostéarate de glycérol 40-55)

Epaississants (méthylcellulose, gomme xanthane)

Acide benzoïque (E210)

Acide sorbique

Acide sulfurique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les plaquettes consistent en un film protecteur de polyamide/feuille d'aluminium/chlorure de polyvinyle et d'un support composé d'une couche thermoscellée de feuille d'aluminium/vinyle.

Le flacon, avec fermeture pression-vissage de sécurité enfant, est constitué de PEHD et contient un dessiccatif.

Plaquettes contenant 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés.

Emballages hospitaliers contenant 200 (10 x 20) ou 500 comprimés pelliculés.

Flacon PEHD contenant 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Viatris GX, Terhulpesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401064

Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401073

Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401091

Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401107

Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401116

Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401125

Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401143

Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401152

LU:

Totalip 10 mg comprimés pelliculés: 2012010051

- 0640494: 1*4 cpr. ss blist.
- 0640513: 1*7 cpr. ss blist.
- 0640527: 1*10 cpr. ss blist.
- 0640531: 1*14 cpr. ss blist.
- 0640544: 1*20 cpr. ss blist.
- 0640558: 1*28 cpr. ss blist.
- 0640561: 1*30 cpr. ss blist.
- 0640575: 1*50 cpr. ss blist.
- 0640589: 1*56 cpr. ss blist.
- 0640592: 1*84 cpr. ss blist.
- 0897775: 1*90 cpr. ss blist.
- 0640611: 1*98 cpr. ss blist.
- 0640625: 1*100 cpr. ss blist.
- 0640639: 200*1 cpr. ss blist.
- 0640642: 500*1 cpr. ss blist.
- 0640608: 1*90 cpr. (flacon)

Totalip 20 mg comprimés pelliculés : 2012010052

- 0640656: 1*4 cpr. ss blist.
- 0640673: 1*7 cpr. ss blist.
- 0640687: 1*10 cpr. ss blist.
- 0640691: 1*14 cpr. ss blist.
- 0640706: 1*20 cpr. ss blist.
- 0640723: 1*28 cpr. ss blist.
- 0640737: 1*30 cpr. ss blist.
- 0640741: 1*50 cpr. ss blist.
- 0640754: 1*56 cpr. ss blist.
- 0640768: 1*84 cpr. ss blist.
- 0897789: 1*90 cpr. ss blist.
- 0640785: 1*98 cpr. ss blist.
- 0640799: 1*100 cpr. ss blist.
- 0640804: 200*1 cpr. ss blist.
- 0640818: 500*1 cpr. ss blist.
- 0640771: 1*90 cpr. (flacon)

Totalip 40 mg comprimés pelliculés : 2012010053

- 0640821: 1*4 cpr. ss blist.
- 0640835: 1*7 cpr. ss blist.
- 0640849: 1*10 cpr. ss blist.
- 0640852: 1*14 cpr. ss blist.
- 0640866: 1*20 cpr. ss blist.
- 0640883: 1*28 cpr. ss blist.
- 0640897: 1*30 cpr. ss blist.
- 0640902: 1*50 cpr. ss blist.
- 0640916: 1*56 cpr. ss blist.
- 0640933: 1*84 cpr. ss blist.
- 0897792: 1*90 cpr. ss blist.
- 0640951: 1*98 cpr. ss blist.
- 0640964: 1*100 cpr. ss blist.
- 0640978: 200*1 cpr. ss blist.
- 0640981: 500*1 cpr. ss blist.
- 0640947: 1*90 cpr. (flacon)

Totalip 80 mg comprimés pelliculés : 2012010054

- 0640995: 1*4 cpr. ss blist.
- 0641006: 1*7 cpr. ss blist.
- 0641023: 1*10 cpr. ss blist.
- 0641037: 1*14 cpr. ss blist.
- 0641041: 1*20 cpr. ss blist.
- 0641054: 1*28 cpr. ss blist.
- 0641068: 1*30 cpr. ss blist.
- 0641071: 1*50 cpr. ss blist.
- 0641085: 1*56 cpr. ss blist.
- 0641099: 1*84 cpr. ss blist.
- 0897808: 1*90 cpr. ss blist.
- 0641118: 1*98 cpr. ss blist.
- 0641121: 1*100 cpr. ss blist.
- 0641135: 200*1 cpr. ss blist.
- 0641149: 500*1 cpr. ss blist.
- 0641104: 1*90 cpr. (flacon)

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

Date de première autorisation: 12 octobre 2011

Date de dernier renouvellement: 30 mars 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023

Date d'approbation : 12/2023