

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atorvastatin HCS 10 mg comprimés pelliculés  
 Atorvastatin HCS 20 mg comprimés pelliculés  
 Atorvastatin HCS 40 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Atorvastatin HCS 10 mg comprimés pelliculés

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

### Atorvastatin HCS 20 mg comprimés pelliculés

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

### Atorvastatin HCS 40 mg comprimés pelliculés

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

Excipient à effet notoire:

	10 mg comprimés	20 mg comprimés	40 mg comprimés
Lactose monohydraté (mg/comprimé)	56,9	113,8	227,6

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés à 10 mg: blancs, ronds, légèrement convexes, à bords biseautés avec diamètre de 6 mm.

Comprimés à 20 mg: blancs, ronds, légèrement convexes, à bords biseautés avec diamètre de 8 mm.

Comprimés à 40 mg: blancs, ronds, légèrement convexes, à bords biseautés avec diamètre de 10 mm.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

#### Hypercholestérolémie

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

Atorvastatin HCS est également indiqué pour diminuer les taux de LDL-C et de cholestérol total chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres traitements hypolipidémiants (tel que l'aphérese du LDL-C) ou en cas d'indisponibilité de ce type de traitement.

#### Prévention des maladies cardiovasculaires

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 2 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

Avant de commencer un traitement par Atorvastatin HCS, le patient devra suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard; ce régime sera ensuite continué pendant la durée du traitement par Atorvastatin HCS.

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

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

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

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

##### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le traitement sera débuté par une prise quotidienne de 10 mg d'Atorvastatin HCS. La posologie sera ensuite adaptée de manière individuelle toutes les 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour. Un chélateur des acides biliaires peut être prescrit en association à une posologie de 40 mg d'atorvastatine par jour.

##### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1).

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine est comprise entre 10 et 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine devra être utilisée en association aux autres traitements hypolipidémiants tel que l'aphérese du LDL cholestérol ou en cas d'indisponibilité de ce type de traitement.

##### Prévention des maladies cardiovasculaires

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

##### Patients atteints d'insuffisance rénale

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

##### Patients atteints d'insuffisance hépatique

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 3 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Atorvastatin HCS doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Atorvastatin HCS est contre-indiqué chez les patients présentant une pathologie hépatique évolutive.

#### Utilisation chez les sujets âgés

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

#### Population pédiatrique

##### *Hypercholestérolémie:*

L'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes et les patients doivent être réévalués de manière régulière afin d'évaluer les progrès.

Chez les patients âgés de 10 ans et plus qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour (voir rubrique 5.1). La dose peut être augmentée à 80 mg par jour, en fonction de la réponse et de la tolérance. Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif recommandé du traitement. Les ajustements doivent s'effectuer en respectant des intervalles d'au moins 4 semaines. L'augmentation posologie à 80 mg par jour est étayée par des données d'études menées chez des adultes, ainsi que par des données cliniques limitées issues d'études menées auprès d'enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Il existe des données limitées, issues d'études ouvertes, sur la sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de 6 à 10 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement des 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 sur la posologie ne peut être donnée.

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

#### Co-administration avec autres médicaments

Chez les patients prenant les agents antiviraux de l'hépatite C elbasvir/grazoprévir ou létermovir pour la prophylaxie des infections au cytomégalovirus en concomitance avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

L'utilisation d'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir en association avec la ciclosporine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Mode d'administration

Atorvastatin HCS est administré oralement.

La prise d'atorvastatine se fera en une seule prise quotidienne, quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

### **4.3. Contre-indications**

Atorvastatin HCS est contre-indiquée chez les patients ayant une:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- affection hépatique évolutive ou élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 4 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN),
- chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et ne prenant pas de mesures contraceptives fiables (voir rubrique 4.6).
- traitement avec les agents antiviraux hépatite C glecaprevir/pibrentasvir.

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

##### Insuffisance hépatique

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement, lors de l'adaptation posologique puis de manière régulière, ainsi qu'en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une altération hépatique. En cas d'élévation du taux sérique des transaminases, une surveillance s'impose jusqu'à normalisation. En cas d'augmentation persistante des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale, Atorvastatin HCS devra être diminuée ou arrêtée (voir rubrique 4.8).

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

##### Préventions 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 fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire au début 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. En conséquence, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement (voir rubrique 5.1).

##### Effets musculaires

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. Ces atteintes musculaires peuvent rarement évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement mortelle caractérisée par des taux élevés de CPK (> 10 fois la LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant évoluer vers une insuffisance rénale.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire ont été signalés pendant ou après un traitement par certaines statines. Sur le plan clinique, la myopathie nécrosante à médiation immunitaire se caractérise par une faiblesse musculaire proximale persistante et une augmentation de la concentration sérique en créatinine kinase, qui persistent malgré l'arrêt des statines, un anticorps anti-HMG-CoA réductase positif et une amélioration par des agents immunosuppresseurs.

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

##### Avant initiation du traitement

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 5 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

Dans ces situations une évaluation régulière du bénéfice/risque du traitement ainsi qu'une surveillance du patient au plan clinique sont recommandées.

Si le taux initial de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement ne sera pas instauré.

#### Mesure de la créatine phosphokinase

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

#### Pendant le traitement

- Il est recommandé de demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicite, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si ces symptômes apparaissent alors qu'un patient est sous traitement, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement doit être interrompu.
- Si ces symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé même si le taux de CPK est < 5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK redevient normal, la réintroduction de l'atorvastatine ou d'une autre statine à la dose la plus faible peut être envisagée sous surveillance étroite.
- Le traitement par atorvastatine doit être interrompu en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 fois la LSN), ou de diagnostic ou de suspicion de rhabdomyolyse.

#### Traitement associé 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 les transporteurs protéiques (ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir...). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, antiviraux pour le traitement d'hépatite C

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 6 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

(HCV) (par ex. bocéprévir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, lédipasvir/sofosbuvir), l'érythromycine, la niacine ou l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.

Si l'association s'avère nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants devra être soigneusement évalué. Une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. En cas d'association avec un inhibiteur enzymatique du CYP3A4, la posologie maximale la plus faible d'atorvastatine doit être utilisée. Chez ces patients, une surveillance clinique étroite doit être mise en place (voir rubrique 4.5).

Atorvastatin HCS ne doit pas être co-administré avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement à l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement aux statines doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris certains décès) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il doit être conseillé au patient de consulter immédiatement un médecin s'il présente des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, où de l'acide fusidique systémique prolongé est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de Atorvastatin HCS et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous étroite surveillance médicale.

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 atorvastatine 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 maturation sexuelle n'a été observé dans une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation du stade de Tanner et la mesure de la taille et du poids (voir rubrique 4.8).

#### Pneumopathies interstitielles

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles 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 de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

#### Diabète

Certaines données suggèrent que les statines ont un effet hyperglycémiant de classe, et que chez certains patients à risque élevé de développer un diabète, elles peuvent induire une hyperglycémie

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 7 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

nécessitant un traitement. Ce risque, toutefois, est compensé par la réduction du risque vasculaire sous statine et ne devrait donc pas être une raison d'arrêter le traitement par statine. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés sur les plans clinique et biochimique conformément aux recommandations nationales.

#### Excipients

#### Lactose

Atorvastatin HCS contient du lactose. Les patients présentant les troubles héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit total en lactase et le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

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

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

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

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, et elle est également un substrat des transporteurs hépatocytaires, organique anion-transporter polypeptide 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3) transporteur. Métabolites d'atorvastatine sont des substrats pour OATP1B1.

L'atorvastatine est également identifiée comme un substrat des transporteurs d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui pourrait limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et à un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir 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, télithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par exemple, elbasvir / grazoprévir) et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels 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 initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après à une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP3A4.

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 8 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

#### 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 d'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir en association avec 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, telles 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, telles que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut ainsi être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et atorvastatine. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.

#### Colestipol

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

#### Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 9 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rhabdomyolyse (y compris certains décès) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si un traitement par l'acide fusidique systémique 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.

#### 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 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 d'atorvastatine 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 aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

#### Population pédiatrique

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 10 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

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

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine			
	Dose (mg)	Rapport de l'ASC <sup>&amp;</sup>	Recommandation clinique <sup>#</sup>	
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 jours	10 mg OD pour 7 jours	8,3	La co-administration avec des produits contenant du glecaprevir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).	
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le jour 1, 10 mg le jour 20	9,4	Dans les situations où la co-administration d'atorvastatine est indispensable, ne pas dépasser 10 mg d'atorvastatine par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.	
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, pendant 10 jours	20 mg, DU	7,9		
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg OD pendant 28 jours	8,7		
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, pendant 14 jours	20 mg OD pendant 4 jours	5,9	Lorsque l'administration concomitante d'atorvastatine est indispensable, les plus faibles doses d'entretien d'atorvastatine sont recommandées. Lorsque les doses d'atorvastatine dépassent 20 mg, la surveillance clinique des patients est recommandée.	
Clarithromycine 500 mg BID, pendant 9 jours	80 mg OD pendant 8 jours	4,5		
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID à partir des jours 5-7, dose augmentée à 400 mg BID au jour 8), pendant les jours 4-18, 30 minutes après l'administration de l'atorvastatine	40 mg OD pendant 4 jours	3,9		
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, pendant 9 jours	10 mg OD pendant 4 jours	3,4		
Itraconazole 200 mg, OD pendant 4 jours	40 mg, DU	3,3		
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, pendant 14 jours	10 mg OD pendant 4 jours	2,5		
Fosamprenavir 1400 mg BID, pendant 14 jours	10 mg OD pendant 4 jours	2,3		
Elbasvir 50 mg OD / Grazoprévir 200 mg OD, 13 jours	10 mg DU	1,95		La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg lors de la
PI_Text079026 2	- Updated:			Page 11 of 26

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

			co-administration avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Létermovir 480 mg OD, 10 jours	20 mg DU	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg lors de la co-administration avec des produits contenant du létermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, pendant 14 jours	10 mg OD pendant 28 jours	1,74	Aucune recommandation spécifique
Jus de pamplemousse, 240 ml OD*	40 mg, DU	1,37	La prise de grandes quantités de jus de pamplemousse est déconseillée en association avec l'atorvastatine.
Diltiazem 240 mg OD, pendant 28 jours	40 mg, DU	1,51	Une surveillance clinique appropriée est recommandée chez ces patients après l'instauration du diltiazem ainsi qu'après les ajustements posologiques.
Erythromycine 500 mg QID, pendant 7 jours	10 mg, DU	1,33	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18	Aucune recommandation spécifique.
Cimétidine 300 mg, QID, pendant 2 semaines	10 mg OD pendant 2 semaines	1,00	Aucune recommandation spécifique.
Colestipol 10 g BID, pendant 24 semaines	40 mg OD, pendant 8 semaines	0,74**	Aucune recommandation spécifique.
Suspension antiacide composée d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml QID, pendant 17 jours	10 mg OD pendant 15 jours	0,66	Aucune recommandation spécifique.
Éfavirenz 600 mg OD, pendant 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Aucune recommandation spécifique.
Rifampine 600 mg OD pendant 7 jours (en co-administration)	40 mg, DU	1,12	Si la co-administration ne peut être évitée, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampine est recommandée, associée à une surveillance clinique.
Rifampine 600 mg OD, pendant 5 jours (en doses séparées)	40 mg, DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 jours	40 mg, DU	1,35	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Fénofibrate 160 mg OD, pendant 7 jours	40 mg, DU	1,03	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bocéprévir 800 mg TID, pendant 7 jours	40 mg, DU	2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées. La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour pendant la période de co-administration du bocéprévir.
--	-----------	-----	--

- & Représente le rapport de traitements (médicament co-administré + atorvastatine versus atorvastatine seule)
- # Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la signification clinique.
- \* Contient un ou plusieurs composants inhibant le CYP3A4 et peut provoquer une élévation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Après la consommation d'un verre (240 ml) de jus de pamplemousse, l'ASC du métabolite actif orthohydroxy a diminué de 20,4 %. La consommation de grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 l par jour pendant 5 jours) a augmenté l'ASC de l'atorvastatine d'un facteur 2,5 et l'ASC des inhibiteurs actifs de la HMG-CoA réductase (atorvastatine et métabolites) d'un facteur 1,3.
- \*\* Rapport basé sur un échantillon unique prélevé 8 à 16 h après la dose.
- OD = une fois par jour ; DU = dose unique ; BID = 2 fois par jour ; TID = 3 fois par jour ; QID = 4 fois par jour

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

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament co-administré		
	Médicament/Dose (mg)	Rapport de l'ASC&	Recommandation clinique
80 mg OD pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg OD, 20 jours	1,15	Les patients qui prennent de la digoxine doivent être surveillés de manière appropriée.
40 mg OD pendant 22 jours	Contraceptif oral OD, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Aucune recommandation spécifique.
80 mg OD pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	1,03	Aucune recommandation spécifique
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, pendant 7 jours	1,08	Aucune recommandation spécifique
10 mg, OD, pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg BID, pendant 14 jours	0,73	Aucune recommandation spécifique
10 mg OD pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, pendant 14 jours	0,99	Aucune recommandation spécifique

- & Représente le rapport des traitements (médicament co-administré + atorvastatine versus atorvastatine seule)
- \* La co-administration de plusieurs doses d'atorvastatine et de phénazone n'a eu que peu ou pas d'effet visible sur la clairance de la phénazone.
- OD = une fois par jour ; DU = dose unique ; BID = deux fois par jour.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

#### 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

Atorvastatin HCS 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, Atorvastatin HCS 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 Atorvastatin HCS 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 Atorvastatin HCS 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 mise en évidence lors d'études conduites chez l'animal mâle ou femelle l (voir rubrique 5.3).

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

Atorvastatin HCS a 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 (8 755 patients traités par atorvastatine; 7 311 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 issues 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

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 14 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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: 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 vasculaires

Rare : Vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: douleur pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales:

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

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

Affections hépatobiliaires:

Peu fréquent: hépatite.

Rare: cholestase.

Très rare: insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

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

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 15 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:

Fréquent: myalgies, arthralgies, 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 de type lupus.

Fréquence indéterminée: myopathie nécrosante à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein:

Très rare: gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

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

Investigations:

Fréquent: anomalies des tests 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 Atorvastatin HCS. 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 Atorvastatin HCS. 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 atorvastatine, 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 l'atorvastatine (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans traités par atorvastatine ont présenté un profil d'effets indésirables généralement similaire à celui observé chez les patients traités par placebo ; les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les deux groupes, indépendamment de l'évaluation du lien de causalité, étaient les infections. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé dans une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation du stade de Tanner et la mesure de la taille et du poids. Le profil de sécurité et de tolérance chez les patients pédiatriques était similaire au profil de sécurité connu de l'atorvastatine chez les patients adultes.

La base de données de sécurité clinique inclut des données de sécurité portant sur 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, dont 7 patients de moins de 6 ans, 121 patients âgés de 6 à 9 ans et 392 patients 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 similaires à ceux observés chez l'adulte.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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: la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

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

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

#### **4.9. Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage en Atorvastatin HCS. 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Hypolipidémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Code ATC: C10AA05

#### Mécanisme d'action

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).

#### Effets pharmacodynamiques

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

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 17 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 augmentait 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 diminuaient le risque d'événements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

#### Efficacité et sécurité clinique

##### Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

##### Athérosclérose

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 ( $150 \pm 28$  mg/dl). Dans le groupe pravastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) par rapport à la valeur basale de  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  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

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 18 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 (1 538 patients dans le groupe atorvastatine; 1 548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatal, 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 ré-hospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde ( $p = 0,018$ ). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatifs (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 présentaient des taux de CT  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants: sexe masculin, âge ( $\geq 55$  ans), tabagisme, diabète, 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 ( $n = 5 168$ ) soit à un placebo ( $n = 5 137$ ).

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 <sup>1</sup> (%)	Valeur de p
Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals	36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 19 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

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 être expliqué peut être 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 Diabète 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:

Evénement	Réduction du risque relatif (%)	Nb. d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu <sup>1</sup> (%)	Valeur de p
Événements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire aigue, 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

<sup>1</sup> Sur la base de la différence des taux d'événements survenu après une durée moyenne de 3,9 ans.

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

IDM: infarctus du myocarde; PAC; pontage aorto-coronarien; ACTP: angioplastie coronarienne transluminale percutanée.

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 d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récurrence des AVC a été évalué chez 4 731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours de 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60% des patients 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% (216/2 365) chez les patients traités à atorvastatine versus 8,9% (211/2 366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait 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 % (55/2 365) versus 1,4 % (33/2 366) 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 net d'AVC soit augmenté chez les patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire et recevant une dose d'atorvastatine de 80 mg/jour.

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

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 21 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

Une deuxième étude ouverte, à bras unique a inclus 271 enfants de sexe masculin et féminin atteints de HeFH et âgés de 6 à 15 ans, qui ont été traités par atorvastatine pendant une durée maximale de trois ans. Pour pouvoir être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter une HeFH confirmée et un taux initial de LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (environ 152 mg/dl). Cette étude incluait 139 enfants présentant un stade de développement Tanner I (la plupart âgés de 6 à 10 ans). La posologie d'atorvastatine (une fois par jour) a été instaurée à 5 mg (comprimé à croquer) chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Chez les enfants âgés de 10 ans et plus, l'atorvastatine a été instaurée à la posologie de 10 mg (une fois par jour). Tous les enfants ont pu recevoir des doses plus élevées afin d'atteindre la valeur cible de  $< 3,35$  mmol/l de LDL-C. La dose pondérée moyenne administrée chez les enfants âgés de 6 à 9 ans était de 19,6 mg, et de 23,9 mg chez les enfants âgés de 10 ans et plus.

La valeur de LDL-C initiale moyenne (+/- ET) était de 6,12 (1,26) mmol/l, ce qui équivalait à environ 233 (48) mg/dl. Se référer au tableau 3 pour les résultats définitifs.

Les données n'ont mis en évidence aucun effet du médicament sur tous les paramètres de croissance et de développement (à savoir taille, poids, IMC, stade de Tanner, évaluation par l'investigateur de la maturation et du développement globaux) chez les sujets pédiatriques et adolescents atteints de HeFH et traités par atorvastatine au cours de l'étude de 3 ans. Aucun effet du médicament, tel qu'évalué par l'investigateur, n'a été relevé en termes de taille, de poids, d'IMC par âge ou par sexe pour chaque visite.

TABLEAU 3 Effets hypolipémiants de l'atorvastatine chez les filles et les garçons adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (mmol/l)						
Moment de l'évaluation	N	CT (ET)	LDL-C (ET)	HDL-C (ET)	TG (ET)	Apo B (ET)#
A l'inclusion	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 à lipoprotéines de basse densité ; HDL-C = cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; TG = triglycérides ; Apo B = apolipoprotéine B ; « Mois 36/FT » incluait les données de la visite finale pour les sujets ayant arrêté leur participation avant l'échéance prévue du mois 36, ainsi que les données complètes sur 36 mois pour les sujets ayant achevé les

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 22 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

36 mois de participation ; “\*”= N du Mois 30 pour ce paramètre était 207 ; “\*\*”= N initial pour ce paramètre était 270 ; “\*\*\*” = N du Mois 36/FT pour ce paramètre était 243; “#”=g/l pour l’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 du Médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études avec de l'atorvastatine chez des enfants âgés de 0 à moins de 6 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie hétérozygote et chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de l'hypercholestérolémie mixte, de l'hypercholestérolémie primaire et de la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'utilisation pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmiqes maximales (C<sub>max</sub>) 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 %.

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 23 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### 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.

### Elimination

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

### Populations spéciales

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

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

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

*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 l'ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique liée à l'alcool (Child-Pugh B).

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 24 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

*Polymorphisme SLCO1B1*: 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 SLCO1B1, 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 SSC0-24h 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

*Noyau:*

Hydroxyde de sodium  
 Laurylsulfate de sodium  
 Hydroxypropylcellulose  
 Lactose monohydraté  
 Cellulose microcristalline  
 Croscarmellose sodée  
 Crospovidone  
 Stéarate de magnésium

*Pelliculage:*

Polyvinylalcool  
 Dioxyde de titane (E171)  
 Macrogol 3000  
 Talc

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

PI_Text079026 2	- Updated:	Page 25 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### 6.3. Durée de conservation

2 ans

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.  
Pas de précautions particulières de conservation en ce qui concerne la température.

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

Plaquette (feuille OPA/alu/PVC - feuille d'alu): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgique

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Atorvastatin HCS 10 mg comprimés pelliculés	BE363894
Atorvastatin HCS 20 mg comprimés pelliculés	BE363903
Atorvastatin HCS 40 mg comprimés pelliculés	BE363912

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 15/07/2009  
Date de renouvellement de l'autorisation: 07/10/2014

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation: 01/2025