

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, elliptiques, biconvexes, comportant la mention « 10 » gravée en creux sur une face, l'autre face étant lisse. Dimensions : environ 8 mm x 4 mm.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, elliptiques, biconvexes, comportant la mention « 20 » gravée en creux sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Dimensions : environ 10 mm x 6 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, elliptiques, biconvexes, comportant la mention « 40 » gravée en creux sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Dimensions : environ 13 mm x 7 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, elliptiques, biconvexes, comportant la mention « 80 » gravée en creux sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Dimensions : environ 16 mm x 9 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Atorvastatine Teva est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour réduire les taux élevés de cholestérol total (Chol-T), 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, y compris une hypercholestérolémie familiale (variante hétérozygote) ou une hyperlipidémie

(mixte) (de types IIA et IIb selon la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres mesures non-pharmacologiques est inadéquate.

Atorvastatine Teva est également indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément à d'autres traitements hypolipidémiant (par exemple, aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément des traitements correctifs des autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de commencer un traitement par Atorvastatine Teva, le patient devra suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ; ce régime sera ensuite poursuivi pendant toute la durée du traitement par Atorvastatine Teva.

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

La posologie initiale habituelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique doit 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 Teva en une prise quotidienne est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après 2 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'Atorvastatine Teva. La posologie sera ensuite adaptée individuellement toutes les 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la dose pourra être augmentée jusqu'à 80 mg maximum par jour ou un chélateur des acides biliaires pourra 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 varie entre 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipidémiant (par exemple, aphérèse des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Dans les essais de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg par jour. Une posologie plus élevée peut s'avérer nécessaire pour atteindre les objectifs cible de LDL fixés par les recommandations en vigueur.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Co-administration avec d'autres médicaments

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

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

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.

Population pédiatrique

Hypercholestérolémie

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

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

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

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

Mode d'administration

Atorvastatine Teva doit être administré par voie orale. Chaque dose quotidienne d'atorvastatine est administrée en une seule fois et peut être administrée à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Atorvastatine Teva 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 ;
- présentant une maladie hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale ;
- pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en capacité de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6) ;
- traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés chez les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'une lésion hépatique. Les patients présentant une augmentation des taux de transaminases doivent faire l'objet d'une surveillance jusqu'à normalisation des valeurs. En cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), il est recommandé de réduire la dose ou d'interrompre le traitement par Atorvastatine Teva (voir rubrique 4.8).

Atorvastatine Teva doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou présentant des antécédents de maladie hépatique.

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

Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous-groupes de patients ayant présenté 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 accru est particulièrement observé chez des patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion dans l'étude. Chez les patients présentant des antécédents d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, le rapport bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertain. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant l'instauration du 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 provoquer des myalgies, des myosites et des myopathies qui peuvent évoluer vers une rhabdomyolyse pouvant engager le pronostic vital, caractérisée par des taux élevés de créatine phosphokinase (CPK > 10 fois la LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été rapportés pendant ou après un traitement par certaines statines. L'IMNM se caractérise cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statine, une expression d'anticorps anti-HMG-CoA réductase et une amélioration en réponse à des agents immunosuppresseurs.

Myasthénie grave, myasthénie oculaire

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient *de novo* ou aggravaient une myasthénie grave ou une myasthénie oculaire préexistante (voir rubrique 4.8). Ce médicament doit être arrêté en cas

d'aggravation des symptômes. Des récives ont été rapportées lors de la (ré)administration de la même statine ou d'une statine différente.

Avant l'instauration du traitement

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

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

Dans de telles situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel, et une surveillance clinique est recommandée. Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Mesure de la créatine phosphokinase

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

Pendant le traitement

- Les patients doivent être invités à signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicée, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre ;
- Si de tels symptômes surviennent sous traitement par atorvastatine, un dosage des CPK doit être effectué. Si le taux de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement doit être arrêté.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé même si le taux des CPK est \leq 5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK se normalise, la reprise du traitement par atorvastatine ou l'introduction d'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'élévation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 fois la LSN), ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

Traitement concomitant avec d'autres médicaments

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée de façon concomitante avec certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (par exemple, ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et inhibiteurs de protéase du VIH, y compris ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut être également accru par l'utilisation concomitante de gemfibrozil et d'autres fibrates, d'antiviraux utilisés dans le traitement de

l'hépatite C (VHC) (par exemple, bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, lédipasvir/sofosbuvir), d'érythromycine, de niacine, ou d'ézétimibe. Dans la mesure du possible, des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) devront être envisagées.

Dans le cas où la co-administration de ces médicaments s'avère nécessaire, le rapport bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible d'atorvastatine est recommandée chez les patients recevant des médicaments augmentant les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. En outre, en cas d'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être accru par l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par exemple l'atorvastatine) et de daptomycine (voir rubrique 4.5). Il convient d'envisager la suspension provisoire d'Atorvastatine Teva chez les patients sous daptomycine, sauf si les bénéfices de l'administration concomitante l'emportent sur les risques encourus. Si la co-administration ne peut être évitée, les taux de CPK doivent être mesurés 2 à 3 fois par semaine et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter tout signe ou symptôme pouvant évoquer une myopathie.

L'atorvastatine ne doit pas être co-administrée avec des formes systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Chez les patients chez lesquels l'utilisation d'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas d'issue fatale) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il doit être recommandé au patient de demander immédiatement un avis médical s'il éprouve des symptômes de faiblesses, douleurs ou fragilités musculaires.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, où un traitement prolongé par acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la co-administration d'Atorvastatine Teva et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous étroite surveillance médicale.

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse 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 générale de l'état de santé (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle diffuse chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique augmentent la glycémie et que, chez certains patients présentant un risque élevé de survenue d'un diabète, elles peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est toutefois compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et ne doit donc pas constituer un motif d'arrêt du traitement par statine. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et

6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², élévation des triglycérides, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Population pédiatrique

Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé au cours d'une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation selon la classification de Tanner, et la mesure de la taille et du poids (voir rubrique 4.8).

Excipient

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

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

Effet des médicaments co-administrés sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type glycoprotéine P (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 de l'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut également être majoré en cas d'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Il a été démontré que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 entraînaient une augmentation marquée des concentrations d'atorvastatine (voir tableau 1 et informations spécifiques ci-dessous). La co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, ciclosporine, téli-thromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC [par exemple, elbasvir/grazoprévir] et d'inhibiteurs de protéase du VIH incluant le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, le darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où la co-administration de ces médicaments avec l'atorvastatine ne peut être évitée, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir tableau 1). Un risque accru de myopathie a été observé lors de l'utilisation d'érythromycine en association avec des 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 l'un et l'autre connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. Par conséquent, une dose maximale plus faible doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'instauration du traitement ou après des adaptations posologiques de l'inhibiteur.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'inducteurs du cytochrome P450 3A4 (par exemple, éfavirenz, rifampicine, millepertuis) peut entraîner des diminutions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A4 et inhibition du transporteur hépatique OATP1B1), la co-administration d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, car l'administration différée de l'atorvastatine après l'administration 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 n'est toutefois pas connu. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques 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, tels que OATP1B1/1B3, P-gp et BCRP, entraînant une exposition systémique accrue à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur l'exposition hépatocytair à l'atorvastatine n'est pas connu. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une diminution de la dose et une surveillance clinique de l'efficacité sont recommandées (voir tableau 1).

L'utilisation d'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

L'utilisation de fibrates seuls est parfois associée à des événements musculaires, y compris la rhabdomyolyse. Le risque de survenue de ces événements peut augmenter en cas d'utilisation concomitante de fibrates et d'atorvastatine. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, la dose d'atorvastatine la plus faible permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée (voir rubrique 4.4).

Ezétimibe

L'utilisation de l'ézétimibe seul est associée à des événements musculaires, y compris la rhabdomyolyse. Le risque de survenue de ces événements peut être majoré en cas d'utilisation concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol

L'association d'atorvastatine et de colestipol entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs (ratio de concentration en atorvastatine : 0,74). Cependant, les effets hypolipémiants étaient plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol étaient co-administrés par rapport à une administration séparée.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) n'est pas encore connu. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas d'issue fatale) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si un traitement par acide fusidique par voie systémique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.4).

Colchicine

Bien qu'aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été menée, des cas de myopathie ont été rapportés lors de la co-administration de l'atorvastatine et la colchicine. La prudence est de mise lors de la prescription d'atorvastatine avec de la colchicine.

Daptomycine

Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par exemple, atorvastatine) co-administrés avec la daptomycine. Si la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique appropriée est recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet de l'atorvastatine sur des médicaments co-administrés

Digoxine

A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées en cas d'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.

Contraceptifs oraux

La co-administration d'atorvastatine et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de noréthindrone et d'éthinylestradiol.

Warfarine

Au cours d'une étude clinique menée chez des patients recevant un traitement chronique par warfarine, la co-administration de 80 mg/jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution d'environ 1,7 seconde du taux de prothrombine au cours des 4 premiers jours d'administration, avec un retour à la normale dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine. Bien que de très rares cas uniquement d'interaction significative avec un anticoagulant aient été rapportés, le taux de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par atorvastatine chez les patients prenant des anticoagulants coumariniques, puis régulièrement en début du traitement afin de s'assurer qu'aucune modification significative du taux de prothrombine ne survient. Dès que le taux de prothrombine est stabilisé, il pourra être surveillé à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients sous anticoagulants coumariniques. 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 à des modifications du taux de prothrombine chez des patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Population pédiatrique

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

Interactions médicamenteuses

Tableau 1 : Effet des médicaments co-administrés sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]

Glécaprévir 400 mg 1x/jour/ Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours	10 mg 1x/jour pendant 7 jours	8,3	La co-administration 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 Jour 1, 10 mg le Jour 20	9,4	Dans les cas où la co-administration d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg d'atorvastatine par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Télaprévir 750 mg toutes les 8 heures, 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 les cas où la co-administration d'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée.
Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours	80 mg 1x/jour pendant 8 jours	4,5	Lorsque les doses d'atorvastatine dépassent 20 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Saquinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir (300 mg 2x/jour des Jours 5 à 7, augmenté à 400 mg 2x/jour le Jour 8), Jours 4 à 18, 30 min après la prise d'atorvastatine	40 mg 1x/jour pendant 4 jours	3,9	Dans les cas où la co-administration d'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. Lorsque les doses d'atorvastatine dépassent 40 mg, une surveillance clinique de ces 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	
Fosamprénavir 700 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,5	
Fosamprénavir 1 400 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 la co-administration 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 la co-administration avec des produits contenant du létermovir.
Nelfinavir 1 250 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	Après l'instauration du traitement par diltiazem ou après des adaptations posologiques, une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 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	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 la co-administration ne peut être évitée, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, sous surveillance 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 une surveillance clinique des patients sont recommandées.
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40 mg DU	1,03	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique des patients sont recommandées.
Bocéprévir 800 mg 3x/jour, 7 jours	40 mg DU	2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique des patients sont recommandées. La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour pendant la co-administration de bocéprévir.

& Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine *versus* atorvastatine en monothérapie).

Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence clinique.

* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La consommation d'un verre de 240 mL de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de l'ASC du métabolite actif orthohydroxy. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont multiplié par 2,5 l'ASC de l'atorvastatine et par 1,3 l'ASC des inhibiteurs actifs (atorvastatine et métabolites) de l'HMG-CoA réductase.

** Ratio basé sur un seul échantillon prélevé entre 8 et 16 heures après la prise de la dose.

1x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2x/jour = deux fois par jour ; 3x/jour = trois fois par jour ; 4x/jour = quatre fois par jour.

Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés

Schéma posologique de l'atorvastatine	Médicament co-administré		
	Posologie du médicament (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique
80 mg 1x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1x/jour, 20 jours	1,15	Les patients traités par digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.
40 mg 1x/jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1x/jour, 2 mois - Noréthindrone 1 mg - Ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Pas de recommandation spécifique.
80 mg 1x/jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	1,03	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/jour/Ritonavir 200 mg 2x/jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2x/jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique.
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2x/jour/Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	0,99	Pas de recommandation spécifique.

[&] Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine *versus* atorvastatine en monothérapie).

* 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 capacité de procréer

Les femmes en capacité de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives appropriées au cours du traitement (voir rubrique 4.3).

Grossesse

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

Le taux fœtal de mévalonate, précurseur de la biosynthèse du cholestérol, peut être réduit en cas de traitement de la mère par atorvastatine. L'athérosclérose est un processus chronique et l'interruption de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse devrait avoir normalement peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, Atorvastatine Teva ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, qui planifie une grossesse ou qui pense être enceinte. Le traitement par Atorvastatine Teva doit être suspendu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été établi que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles retrouvées dans le lait (voir rubrique 5.3). En raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Atorvastatine Teva ne doivent pas allaiter (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 réalisées 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

Atorvastatine Teva a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans la base de données de l'essai clinique contrôlé contre placebo portant sur l'atorvastatine, mené chez 16 066 patients (8 755 sous atorvastatine contre 7 311 sous placebo) traités pendant une période moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients sous atorvastatine ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients sous placebo.

Le tableau suivant présente le profil des effets indésirables de l'atorvastatine, sur la base des données issues des études cliniques et d'une vaste expérience post-commercialisation.

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

Infections et infestations

Fréquent : rhinopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquent : réactions allergiques.

Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hyperglycémie.

Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : cauchemars, insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Peu fréquent : sensations vertigineuses, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie.

Rare : neuropathie périphérique.
Fréquence indéterminée : myasthénie grave.

Affections oculaires

Peu fréquent : vision trouble.
Rare : perturbation visuelle.
Fréquence indéterminée : myasthénie oculaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : acouphènes.
Très rare : perte auditive.

Affections vasculaires

Rare : vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation, flatulence, dyspepsie, nausées, diarrhée.
Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructations, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : hépatite.
Rare : cholestase.
Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : urticaire, rash cutané, prurit, alopecie.
Rare : œdème angioneurotique, dermite bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique, réaction médicamenteuse lichénoïde.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent : myalgies, arthralgies, douleurs aux extrémités, contractures musculaires, tuméfaction articulaire, dorsalgies.
Peu fréquent : cervicalgies, fatigue musculaire.
Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, déchirure 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, fièvre.

Investigations

Fréquent : test hépatique anormal, augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase.
Peu fréquent : leucocytes urinaires positifs.

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des cas d'élévation des taux sériques des transaminases ont été rapportés chez des patients recevant de l'atorvastatine. Ces variations ont été généralement légères et transitoires, et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement. Des élévations des taux sériques des transaminases cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) ont été observées chez 0,8 % des patients traités par atorvastatine. Ces élévations ont été dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase (CPK) de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients traités par atorvastatine, dans une proportion similaire à celle observée avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase lors d'essais cliniques. Des taux sériques supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportés chez 0,4 % des patients traités par atorvastatine (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Des patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans traités par atorvastatine ont présenté un profil d'effets indésirables généralement similaire à celui des patients sous placebo ; les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les deux groupes étaient des infections, indépendamment de l'évaluation de la causalité. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé au cours d'une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation selon la classification 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 cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 121 patients de 6 à 9 ans, et 392 patients de 10 à 17 ans. D'après les données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires chez l'enfant et l'adulte.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Dysfonction sexuelle.
- Dépression.
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse, en particulier en cas de traitement de longue durée (voir rubrique 4.4).
- Diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage d'atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être traité de manière symptomatique et des mesures de soutien doivent être mises en place, si nécessaire. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués et les taux sériques de CPK

doivent être contrôlés. En raison de l'importante liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter de manière significative la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipémiants, 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, l'enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et notamment du cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol hépatique 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 (récepteur LDL).

L'atorvastatine diminue le cholestérol plasmatique et les concentrations sériques de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase, puis la synthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine augmente également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi la recapture et le catabolisme des LDL.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité clinique

Une étude de réponse à la dose a révélé que l'atorvastatine diminuait les concentrations de Chol-T (30 %–46 %), de LDL-C (41 %–61 %), d'apolipoprotéine B (34 %–50 %) et de triglycérides (14 %–33 %) et augmentait, de façon variable, les concentrations de HDL-C et d'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 des patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

Il a été démontré que les diminutions de Chol-T, de LDL-C et d'apolipoprotéine B réduisaient le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Une étude multicentrique en ouvert d'usage compassionnel, conduite sur 8 semaines et comportant une phase d'extension facultative de durée variable, a été menée chez 335 patients, dont 89 ont été identifiés comme des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, le pourcentage moyen de réduction du LDL-C a été d'environ 20 %. L'atorvastatine a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour.

Athérosclérose

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

La variation du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à l'inclusion (critère d'étude principal) 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). Les effets de l'atorvastatine ont été statistiquement significatifs par rapport à ceux de la pravastatine ($p = 0,02$). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipidémiant intensif sur la survenue des événements cardiovasculaires (par exemple, recours à la revascularisation, infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine coronarienne).

Dans le groupe atorvastatine, le taux de LDL-C a diminué à une valeur moyenne de $2,04 \pm 0,8$ mmol/L ($78,9 \pm 30$ mg/dL) par rapport à la valeur initiale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/L (150 ± 28 mg/dL). Dans le groupe pravastatine, le taux de LDL-C a diminué à une valeur moyenne de $2,85 \pm 0,7$ mmol/L (110 ± 26 mg/dL) par rapport à la valeur initiale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/L (150 ± 26 mg/dL) ($p < 0,0001$). L'atorvastatine a également significativement réduit la cholestérolémie totale moyenne de 34,1 % (pravastatine : -18,4 %, $p < 0,0001$), la triglycéridémie moyenne de 20 % (pravastatine : -6,8 %, $p < 0,0009$) et le taux moyen d'apolipoprotéine B de 39,1 % (pravastatine : -22,0 %, $p < 0,0001$). L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (pravastatine : +5,6 %, $p = \text{NS}$). Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de CRP a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine ($p < 0,0001$).

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

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

Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipidémiant 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 donc pas établie.

Syndrome coronarien aigu

L'étude MIRACL a été réalisée chez 3 086 patients ayant reçu 80 mg d'atorvastatine (atorvastatine n = 1 538 ; placebo n = 1 548) 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 80 mg/jour d'atorvastatine a augmenté le délai 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, indiquant une réduction du risque de 16 % ($p = 0,048$). Cette réduction est principalement due à une diminution de 26 % des ré-hospitalisations pour angor avec signes d'ischémie myocardique ($p = 0,018$). Les différences observées pour chacun des critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatives (globalement, placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

Le profil de sécurité de l'atorvastatine au cours de l'étude MIRACL était conforme à ce qui est décrit dans la rubrique 4.8.

Prévention des maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les maladies coronariennes fatales et non fatales a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA) chez des patients hypertendus, âgés de 40 à 79 ans, sans antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor traité, et présentant des taux de Chol-T $\leq 6,5$ 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, antécédents de coronaropathie chez un parent du premier degré, Chol-T/HDL-C > 6 , artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédents 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 ont reçu 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 le suivant :

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

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

MC = maladie coronarienne ; IDM = infarctus du myocarde.

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

hommes mais pas chez les femmes, probablement en raison du faible taux d'événements dans le sous-groupe de sexe féminin. La mortalité totale et cardiovasculaire a été numériquement plus élevée dans le groupe de sexe féminin (38 vs 30 et 17 vs 12), mais sans significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseur initial a été observée. L'atorvastatine a diminué le nombre de « MC fatale et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (RR 0,47 (0,32–0,69), $p = 0,00008$), mais pas chez ceux traités par aténolol (RR 0,83 (0,59–1,17), $p = 0,287$).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les maladies cardiovasculaires fatales et non fatales dans le cadre d'un essai randomisé, en double aveugle, multicentrique et contrôlé contre placebo, l'étude *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*, mené chez des patients présentant un diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladie cardiovasculaire, 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 présentaient au moins un des facteurs de risque suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients ont reçu soit 10 mg d'atorvastatine par jour ($n = 1\,428$) soit un placebo ($n = 1\,410$) pendant un suivi médian de 3,9 ans.

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

Événement	Réduction du risque relatif (%)	Nombre 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 secondaire à une MC aiguë, angor instable, PAC, ATP, revascularisation, AVC)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010
IDM (aigus fatals et non fatals, asymptomatiques)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
AVC (fatals et non fatals)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

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

IDM = infarctus du myocarde ; AVC = accident vasculaire cérébral ; PAC = pontage aorto-coronarien ; MC = maladie coronarienne ; ATP = angioplastie transluminale percutanée.

Aucune différence au niveau de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe, de l'âge ou du taux de LDL-C initial du patient. Une tendance favorable a été observée concernant le taux de mortalité (82 décès *versus* 61 dans les groupes placebo et atorvastatine respectivement, $p = 0,0592$).

Récidives des accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Au cours de 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 des 6 mois précédents et sans antécédents de maladie coronarienne (MC). Soixante pour cent des patients était des hommes âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) présentant un taux initial moyen 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 médiane du suivi était de 4,9 ans.

Par rapport au placebo, 80 mg d'atorvastatine a diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC fatal ou non fatal (RR 0,85 ; IC à 95 % : 0,72–1,00 ; $p = 0,05$ ou 0,84 ; IC à 95 % : 0,71–0,99 ; $p = 0,03$ après ajustement en fonction des valeurs initiales). Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2 365) chez les patients traités par atorvastatine contre 8,9 % (211/2 366) chez les patients sous placebo.

Une analyse réalisée *a posteriori* a révélé que 80 mg d'atorvastatine diminuait la fréquence des AVC ischémiques, 9,2 % (218/2 365) *versus* 11,6 % (274/2 366) 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 dans l'étude ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo ; RR 4,06 ; IC à 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 ; RR 1,64 ; IC à 95 % : 0,27–9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus dans l'étude ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine *versus* 4/701 sous placebo ; RR 4,99 ; IC à 95 % : 1,71–14,61). Le risque d'AVC ischémique était également réduit chez ces patients (79/708 sous atorvastatine *versus* 102/701 sous placebo ; RR 0,76 ; IC à 95 % : 0,57–1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'infarctus lacunaire et traités par 80 mg d'atorvastatine par jour.

Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6 % (7/45) sous atorvastatine contre 10,4 % (5/48) dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'AVC hémorragique ; ce taux était de 10,9 % (77/708) sous atorvastatine contre 9,1 % (64/701) sous placebo dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents 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 visant à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée génétiquement et un taux initial de LDL-C ≥ 4 mmol/L. Au total, 39 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans ont été recrutés. 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 ≥ 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'avait pas atteint 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 dont la dose a été doublée, des diminutions supplémentaires ont été observées dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de la dose. Le pourcentage moyen de diminution des paramètres lipidiques a été similaire dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à la dose initiale ou qu'ils aient doublé la dose initiale. À la Semaine 8, en moyenne, le pourcentage de variation par rapport aux taux initiaux de LDL-C et de Chol-T étaient d'environ 40 % et 30 % respectivement, pour l'ensemble des expositions.

Au cours d'une deuxième étude en ouvert, à bras unique, 271 garçons et filles présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 6 à 15 ans ont été recrutés et traités par

atorvastatine pendant trois ans maximum. L'inclusion dans cette étude nécessitait une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée et un taux initial de LDL-C ≥ 4 mmol/L (environ 152 mg/dL). L'étude incluait 139 enfants au stade 1 de développement de Tanner (généralement âgés de 6 à 10 ans). La dose d'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 commencé à prendre 10 mg d'atorvastatine (une fois par jour). Tous les enfants pouvaient bénéficier d'une augmentation des doses pour atteindre un taux cible de LDL-C $< 3,35$ mmol/L. La dose moyenne pondérée était de 19,6 mg chez les enfants âgés de 6 à 9 ans et de 23,9 mg chez ceux âgés de 10 ans et plus.

La valeur moyenne initiale (+/- écart-type) de LDL-C était de 6,12 (1,26) mmol/L, ce qui correspond environ à 233 (48) mg/dL. Voir le tableau 3 ci-dessous pour les résultats finaux.

Les données étaient en accord avec l'absence d'effet du médicament sur tous les paramètres de croissance et de développement (tels que taille, poids, IMC, stade de Tanner, évaluation par l'investigateur de la maturation et du développement globaux) chez les patients pédiatriques et adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et recevant un traitement par atorvastatine au cours de l'étude de 3 ans. Aucun effet médicamenteux n'a été évalué par l'investigateur au cours des visites au niveau de la taille, du poids, de l'IMC par âge ou par sexe.

Tableau 3. Effets hypolipidémiants de l'atorvastatine chez les adolescents et adolescentes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (mmol/L)

Etape	N	Chol-T (écart-type)	LDL-C (écart-type)	HDL-C (écart-type)	TG (écart-type)	Apo B (écart-type) [#]
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/arrêt de traitement prématuré	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

Chol-T = cholestérol total ; LDL-C = lipoprotéines-C de faible densité ; HDL-C = lipoprotéines-C de haute densité ; TG = triglycérides ; Apo B = apolipoprotéine B ; "Mois 36/arrêt de traitement prématuré" inclut les données de la visite finale chez les patients dont la participation s'est terminée avant les 36 mois prévus ainsi que les données complètes à 36 mois chez les patients dont la participation a atteint les 36 mois "*" = Mois 30, le N pour ce paramètre était 207 ; "***" = J0, le N pour ce paramètre était 270 ; "****" = Mois 36/arrêt de traitement prématuré, le N pour ce paramètre était 243 ; "#" = g/L pour Apo B.

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

Au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, suivie par une phase en ouvert, 187 garçons et filles pubères, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen : 14,1 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés pour recevoir 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 et augmentée à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,36 mmol/L. L'atorvastatine a significativement réduit les taux plasmatiques de Chol-T, de LDL-C, de triglycérides, et d'apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne de LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/L (intervalle : 1,81–6,26 mmol/L) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/L (intervalle : 3,93–9,96 mmol/L) dans le groupe placebo au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines.

Une étude pédiatrique supplémentaire comparant l'atorvastatine au colestipol chez des patients présentant une hypercholestérolémie âgés de 10 à 18 ans a révélé que l'atorvastatine (N = 25) entraînait une réduction significative du taux de LDL-C à la Semaine 26 ($p < 0,05$) par rapport au colestipol (N = 31).

Une étude d'usage compassionnel chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère (y compris l'hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités avec de l'atorvastatine titrée 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 du traitement par atorvastatine pendant l'enfance pour 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 le médicament de référence contenant 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 combinée (mixte), de l'hypercholestérolémie primaire et de la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ≥ 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 ensuite 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 inhibitrice circulante de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

Élimination

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les sujets âgés en bonne santé que chez les jeunes adultes, l'effet hypolipidémiant étant cependant comparable à celui observé chez les populations de patients plus jeunes.

Population pédiatrique

Au cours d'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) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et un taux de LDL-C initial ≥ 4 mmol/L ont été traités par 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou par 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour, respectivement. Le poids corporel a été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de 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 en fonction du poids corporel. Des diminutions cohérentes du LDL-C et du Chol-T ont été observées 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 chez les hommes et les femmes (chez les femmes : C_{max} environ 20 % plus élevée et ASC environ 10 % plus basse). Ces différences ne sont pas significatives sur le plan clinique, aucune différence cliniquement significative 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 nettement plus élevées (environ 16 fois pour la C_{max} et environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique due à l'alcool (classe B de Child-Pugh).

Polymorphisme de SLCO1B1

La recapture hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine, fait intervenir le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme de SLCO1B1, il existe un risque de surexposition à l'atorvastatine, ce qui peut entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène codant pour OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (ASC) plus élevée que celle observée chez les individus ne présentant pas ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique de la recapture hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité ne sont pas connues.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'atorvastatine n'a présenté aucun potentiel mutagène et clastogène dans une série de 4 tests *in vitro* et d'un dosage *in vivo*. L'atorvastatine n'a révélé aucun effet carcinogène chez le rat, mais des doses élevées chez la souris (entraînant une ASC_{0-24h} 6 à 11 fois supérieure à celle atteinte chez l'être humain à la dose recommandée la plus élevée) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Des études expérimentales chez l'animal ont indiqué que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pouvaient affecter le développement des embryons ou des fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a exercé aucun effet sur la fertilité 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'exposition à des doses élevées 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 le rat. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)

Carbonate de calcium (E170)

Maltose

Croscarmellose sodique (E466)

Polysorbate 80 (E433)

Aluminométa-silicate de magnésium

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E 463)

Citrate de triéthyle (E1505)

Polysorbate 80 (E433)

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette en PVC/PVDC-Alu : 30 mois

Plaquette en PA/Alu/PVC-Alu : 3 ans

Flacon en PEHD : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PA/Alu/PVC-Alu contenant 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ou 105 comprimés pelliculés et plaquette unitaire contenant 10x1, 14x1, 15x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 ou 105x1 comprimés pelliculés.

Plaquette en PVC/PVDC-Alu contenant 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ou 105 comprimés pelliculés.

10 mg et 40 mg

Flacon en PEHD muni d'un bouchon en PP contenant 28, 30, 50, 90, 100, 250 ou 500 comprimés pelliculés.

20 mg

Flacon en PEHD muni d'un bouchon en PP contenant 28, 30, 50, 90, 100, 250, 500 ou 1000 comprimés pelliculés.

80 mg

Flacon en PEHD muni d'un bouchon en PP contenant 28, 30, 50, 90, 100 ou 250 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA, Haarlem
Pays-Bas

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

10 mg plaquette en PVC/PVDC-AI : BE663679
10 mg plaquette en PA/AI/PVC-AI : BE663678
10 mg flacon : BE663677
20 mg plaquette en PVC/PVDC-AI : BE663682
20 mg plaquette en PA/AI/PVC-AI : BE663681
20 mg flacon : BE663680
40 mg plaquette en PVC/PVDC-AI : BE663685
40 mg plaquette en PA/AI/PVC-AI : BE663684
40 mg flacon : BE663683
80 mg plaquette en PVC/PVDC-AI : BE663688
80 mg plaquette en PA/AI/PVC-AI : BE663687
80 mg flacon : BE663686

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

Date de première autorisation: 06/01/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2025.
Date d'approbation du texte : 12/2024.