

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ATORVASTATINE VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'atorvastatine (atorvastatine calcique trihydraté).

Excipient à effet notoire : 8,75 mg de lactose par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond (de 5 mm de diamètre), biconvexe, à bords biseautés, avec le marquage « 10 » d'un côté.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

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

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

Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les 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 ATORVASTATINE VIATRIS, le patient devra suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ; ce régime sera ensuite continué pendant la durée du traitement par ATORVASTATINE VIATRIS.

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

La posologie initiale usuelle 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 une fois par jour.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

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

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1).

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

Prévention des maladies cardiovasculaires

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

Co-administration avec d'autres médicaments

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C élbavir/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).

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Patients âgés

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 seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour

évaluer les progrès.

Pour les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour (voir rubrique 5.1) La dose peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour, en fonction de la réponse et de la tolérance. Les doses doivent être individualisées selon 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 l'enfant atteint d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles chez les enfants atteints d'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 dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

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

### **Mode d'administration**

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

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

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les patients atteints d'affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale,
- en cas de grossesse, au cours de l'allaitement, chez les femmes en âge de procréer et ne prenant pas de mesures de contraception fiables ([voir rubrique 4.6](#)),
- chez les patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

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

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). ATORVASTATINE VIATRIS doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

#### **Effets hépatiques**

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement puis ensuite régulièrement après l'instauration de celui-ci. Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une altération hépatique.

Les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation.

En cas d'augmentation persistante des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), la posologie d'ATORVASTATINE VIATRIS devra être diminuée ou le traitement arrêté ([voir rubrique 4.8](#)).

ATORVASTATINE VIATRIS 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 sur les muscles squelettiques

L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies

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 entraîner une insuffisance rénale.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (MNAI) ont été signalés pendant ou après le traitement par les statines. La MNAI est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persiste malgré l'arrêt du traitement par la statine, une expression d'anticorps anti-HMG-CoA réductase et une amélioration en réponse à des agents immunosuppresseurs.

### Avant l'initiation du traitement

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

- Insuffisance rénale ;
- Hypothyroïdie ;
- Antécédent personnel ou familial de maladies musculaires héréditaires ;
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate ;
- Antécédents d'affections hépatiques et/ou en cas de consommation excessive 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 réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement ainsi qu'une surveillance clinique régulière sont recommandées.

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

#### Mesure de la créatine phosphokinase

La mesure du taux 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 difficiles 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 faut demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicée, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre ;
- Si ces symptômes apparaissent sous traitement par atorvastatine, un dosage 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 une dose 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 si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

#### Association avec d'autres médicaments :

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (par exemple ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, voriconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, létermovir et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc).. Le risque de myopathie peut également être augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, télaprévir, élbavir/grazoprévir, 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.

Dans le cas où l'association de ces médicaments est nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué.

Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. De même, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée ([voir rubrique 4.5](#)).

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 d'ATORVASTATINE VIATRIS 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.

ATORVASTATINE VIATRIS ne doit pas être co-administrée avec des formes systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour qui l'utilisation systémique de l'acide fusidique est jugée indispensable, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse, dont certains mortels, ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante de l'acide fusidique et des statines (voir rubrique 4.5). Le patient doit être averti qu'il doit consulter immédiatement un médecin s'il ressent des symptômes de faiblesse musculaire, douleurs, ou de la sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière prise d'acide fusidique. Dans des cas exceptionnels, lorsqu'une utilisation systémique prolongée de l'acide fusidique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'une administration concomitante d'atorvastatine et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

#### Pneumopathie interstitielle

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 en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez des patients à risque élevé d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent, il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront 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).

#### Excipients :

ATORVASTATINE VIATRIS contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du

galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Effet de certains médicaments administrés simultanément sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1.

L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux 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 d'atorvastatine et entraîner 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 rubrique 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, délavirdine, stiripentol, voriconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., élbavir/grazoprévir) et d'inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments avec l'atorvastatine 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 l'érythromycine, le diltiazem, le 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.

Par conséquent, une diminution de la dose maximale d'atorvastatine doit être envisagée et une surveillance clinique adéquate des patients doit être mise en place en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après à une adaptation posologique de l'inhibiteur.

##### **+ 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 responsable de la capture hépatocytaire), 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 protéiques**

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir Tableau 1). 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. L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires 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 co-administré avec de la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

#### **+ Gemfibrozil /dérivés de l'acide fibrique**

Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, 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).

#### **+ Ezétimibe**

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 de l'atorvastatine et de colestipol entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs (ratio de la concentration en atorvastatine : 0,74). Les effets hypolipidémifiants sont cependant plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.

#### **+ Acide fusidique**

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être aggravé 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 certains mortels) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, l'administration d'atorvastatine doit être interrompue pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir également 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'association de l'atorvastatine et la colchicine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription d'atorvastatine avec de 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'éthinyl estradiol.

#### **+ Warfarine**

Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 secondes, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine.

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

### **Population pédiatrique**

Les études d'interactions médicamenteuses ont été seulement réalisées chez l'adulte.

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

### **Interactions médicamenteuses**

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

<b>Médicament administré en association et posologie</b>	<b>Atorvastatine</b>		
	<b>Dose (mg)</b>	<b>Ratio de la ASC<sup>&amp;</sup></b>	<b>Recommandations cliniques<sup>#</sup></b>
Tipranavir 500 mg 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1 <sup>er</sup> jour, 10 mg le 20 <sup>ème</sup> jour	9,4	Dans le cas où l'association d'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé.
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, 10 jours	20 mg, DU	7,9	

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de la ASC <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques <sup>#</sup>
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	8,7	L'association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Glécaprévir 400 mg 1x/jour/Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours	10 mg 1 x/jour pendant 7 jours	8,3	
Lopinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	20 mg 1x/jour pendant 4 jours	5,9	Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.
Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours	80 mg 1x/jour pendant 8 jours	4,5	
Saquinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir (300 mg 2x/jour à partir des jours 5-7, augmenté à 400 mg 2x/jour le jour 8), jours 4-18, 30 min après la prise d'atorvastatine	40 mg 1x/jour pendant 4 jours	3,9	Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 40 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.
Darunavir 300 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 9 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	3,4	
Itraconazole 200 mg 1x/jour, 4 jours	40 mg DU	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2x/jour/ ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,3	

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de la ASC <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques <sup>#</sup>
Bocéprévir 800 mg 3x/jour, 7 jours	40mg DU	2,3	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de bocéprévir
Elbasvir 50 mg 1x/jour/ Grazoprévir 200 mg 1x/jour, 13 jours	10 mg DU	1,95	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Létermovir 480 mg 1x/jour, 10 jours	20 mg DU	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour lors de l'association 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.
Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours	40 mg, DU	1,51	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.
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
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours	40mg DU	1,35	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours	10 mg, DU	1,33	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de la ASC <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques <sup>#</sup>
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg DU	1,12	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg DU	0,20	
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40mg DU	1,03	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
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.

& Représente le ratio des traitements (médicament coadministré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

# Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence clinique.

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

\*\* Ratio basé sur un seul échantillon prélevé entre 8 à 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 de médicaments administrés en association

Posologie de l'atorvastatine	Médicament co-administré		
	Posologie du médicament (mg)	Ratio de la ASC&	Recommandations cliniques
80 mg 1x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1x/jour, 20 jours	1,15	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.
40 mg 1x/jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1x/jour, 2 mois	1,28	Pas de recommandation spécifique
	- noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	1,19	
80 mg 1x/jour pendant 15 jours	*Phénazone, 600 mg DU	1,03	Pas de recommandation spécifique
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/jour /ritonavir 200 mg 2x/jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique
10 mg, 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2x/jour /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 seule). \* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a exercé que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone

\* 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

##### Grossesse

ATORVASTATINE VIATRIS 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 hypolipidémiant pendant une grossesse devrait généralement

avoir peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, l'atorvastatine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par l'atorvastatine 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 l'atorvastatine ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

## **Fertilité**

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

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).

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

L'atorvastatine n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

Dans la base des données issues d'études cliniques contrôlées par placebo réalisées avec l'atorvastatine chez 16 066 patients (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 issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit.

Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (? 1/10 000) ; fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles).

<b>MedDRA Classes de système- organe</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	Nasopharyngite	Fréquent
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Thrombocytopénie	Rare
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réactions allergiques	Fréquent
	Anaphylaxie	Très rare

<b>MedDRA Classes de système- organe</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hyperglycémie	Fréquent
	Hypoglycémie, prise de poids, anorexie.	Peu fréquent
<b>Affections psychiatriques</b>	Cauchemars, insomnie	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Fréquent
	Vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie.	Peu fréquent
	Neuropathie périphérique.	Rare
	Myasthénie	Fréquence indéterminée
<b>Affections oculaires</b>	Vision floue	Peu fréquent
	Troubles visuels	Rare
	Myasthénie oculaire	Fréquence indéterminée
<b>Affection de l'oreille et du labyrinthe</b>	Acouphènes	Peu fréquent
	Perte d'audition	Très rare
<b>Affections vasculaires</b>	Vascularite	Rare
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Douleur pharyngolaryngée, épistaxis.	Fréquent
<b>Affections gastro- intestinales</b>	Constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée.	Fréquent
	Vomissements, douleur abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite.	Peu fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Hépatite	Peu fréquent
	Cholestase	Rare
	Insuffisance hépatique	Très rare
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>	Urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie.	Peu fréquent
	?dèmes angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, réaction lichénoïde d'origine médicamenteuse.	Rare

<b>MedDRA Classes de système- organe</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Affections musculo- squelettiques et systémiques</b>	Myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale.	Fréquent
	Douleur cervicale, fatigue musculaire.	Peu fréquent
	Myopathie, myosite, rhabdomyolyse, rupture musculaire, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture.	Rare
	Syndrome lupoïde	Très rare
	Myopathie nécrosante à médiation auto immune (voir rubrique 4.4).	Fréquence indéterminée
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Gynécomastie.	Très rare
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Malaise, asthénie, douleur thoracique, ?dèmes périphérique, fatigue, pyrexie.	Peu fréquent
<b>Investigations</b>	Anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.	Fréquent
	Leucocyturie.	Peu fréquent

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. Ces augmentations 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 l'atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de 3 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 10 fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par atorvastatine (voir rubrique 4.4).

Effets de classe :

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 ? 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, antécédent d'hypertension artérielle).

## **Population pédiatrique**

Des enfants âgés de 10 à 17 ans traités par atorvastatine ont un profil d'effets indésirables généralement similaire à celui des patients traités par 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 4 mois à 6 ans, 121 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 392 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables sont similaires chez l'enfant et l'adulte.

## **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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

## **4.9. Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage à l'atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées aux besoins doivent être mises en œuvre selon les besoins.

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés et un suivi du taux de CK sérique est nécessaire. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Hypolipidémiants, INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE, Code ATC : C10AA05.**

**Mécanisme d'action**

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols et en particulier le cholestérol.

Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques.

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

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

**Effets pharmacodynamiques**

L'atorvastatine diminue la synthèse des 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 LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population habituellement résistante aux autres médicaments hypolipidémiants.

**Efficacité et sécurité clinique**

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de cholestérol total (30% - 46%), de LDL-C (41% - 61%), de l'apolipoprotéine B (34% - 50%), et des triglycérides (14%-33%) tout en engendrant une augmentation variable du cholestérol HDL 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'évènements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

**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 hypolipidémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à celui d'un traitement hypolipidémiant 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 hypolipidémiant 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 %, p<0,0001). L'atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (groupe pravastatine : +5,6 %, p=NS).

Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de PCR a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p < 0,0001).

Les résultats de l'étude ont été obtenus avec le dosage de 80 mg et ne peuvent donc pas être extrapolés à des 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 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 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 réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatives (placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

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

Prévention des maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, « The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus, âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentant de CT ? 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, CT/HDL > 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 d'antihypertenseurs 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 :

Évènement	Réduction du risque relatif (%)	Nb. d'évènements (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
	20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Total des évènements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006
Total des évènements coronariens				

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

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 versus 212 évènements, p=0,17 et 74 versus 82 évènements, 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'évènement 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 antihypertenseur 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 ? 4,14 mmol/l (160 mg/dl) et un taux de de TG ? 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=1 428) soit un placebo (n=1 410) pendant une période moyenne de 3,9 ans. L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :

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

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

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, de l'âge ou du taux de LDL-C 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 des 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% (218/2 365) 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 ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (Intervalle de Confiance à 95% ou IC 95% : 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un

risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27-9,82).

Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine versus 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 % : 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo) ; soit un risque relatif de 0,76 (IC 95% : 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

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

## **Population pédiatrique**

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans  
Une étude en ouvert de 8 semaines pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée génétiquement et avec un taux initial de LDL-C  $\geq$  4 mmol/l. Un total de 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, a 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, CT, 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 CT étaient d'environ 40 % et 30 % respectivement, quelle que soit la dose.

Dans une deuxième étude en ouvert, non comparative, 271 garçons et filles atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 6 à 15 ans ont été inclus 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  $\geq$  4 mmol/l (environ 152 mg/dl). L'étude incluait 139 enfants au stade I de développement de Tanner (en général ayant entre 6 et 10 ans). La dose d'atorvastatine (une fois par jour) a débuté à 5 mg (comprimé à croquer) chez les enfants de moins de 10 ans. Les enfants de 10 ans et plus ont débuté à 10 mg d'atorvastatine (1 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 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans était de 19,6 mg et la dose moyenne chez les enfants âgés de 10 ans et plus était de 23,9 mg.

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, rapport de l'investigateur de maturation et développement globaux) chez les sujets pédiatriques et adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote recevant un traitement par atorvastatine pendant l'étude de 3 ans. Aucun effet du médicament n'a été rapporté dans le

rapport de l'investigateur au cours des visites quant à la taille, le poids, l'IMC par âge ou par genre.

Tableau 3 : Effets de l'atorvastatine sur la diminution des lipides chez les adolescents et adolescentes atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (mmol/l)

Etapes	N	TC (écart-type)	LDL-C (écart-type)	HDL-C (écart-type)	TG (écart-type)	Apo B
J0	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,47)
Mois 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,38)
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 (0,41)

TC= 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

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 CT, 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 combinée (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 plasmatiques 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 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 suite à une 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 identique à celle de l'atorvastatine.

Environ 70% de l'activité inhibitrice circulante de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

## **Elimination**

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire, après métabolisme hépatique et/ou extrahépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir un cycle entéro-hépatique important.

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'Homme.

La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures, en raison de la contribution des métabolites actifs.

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

## **Populations particulières**

Sujets âgés : 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 hypolipidémiantes 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 ? 2 (N=24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial ? 4 mmol/l, ont été traités respectivement avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour. Le poids corporel a

été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la population de l'atorvastatine. La clairance apparente après administration orale de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Une diminution constante du LDL-C et du CT 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 plasmiqes ou sur l'effet de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sur les paramètres lipidiques.

Insuffisance hépatique : les concentrations plasmiqes 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 (Childs-Pugh).

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

### 5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

Les concentrations de l'atorvastatine dans le plasma et le lait ont été similaires chez la rate. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Noyau :

Silice colloïdale anhydre  
Carbonate de sodium  
Cellulose microcristalline  
L-Arginine  
Lactose

Croscarmellose sodique  
Hydroxypropylcellulose  
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc  
Macrogol.

**6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3. Durée de conservation**

3 ans.

**6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

10, 28, 30, 90, 100, 200, 250 et 500 comprimés en flacon opaque PEHD et bouchon PP.

10, 28, 30, 30x1, 90 et 100 comprimés sous plaquettes opaques (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Les médicaments non utilisés ou les déchets provenant de ces médicaments doivent être recyclés selon les exigences locales.

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

**VIATRIS SANTE**

1, RUE DE TURIN  
69007 LYON

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

- 34009 222 840 5 7 : 10 comprimés en flacon opaque (PEHD).
- 34009 222 841 1 8 : 28 comprimés en flacon opaque (PEHD).
- 34009 222 842 8 6 : 30 comprimés en flacon opaque (PEHD).

- 34009 416 467 8 2 : 90 comprimés en flacon opaque (PEHD).
- 34009 416 468 4 3 : 100 comprimés en flacon opaque (PEHD).
- 34009 224 993 3 8 : 28 comprimés sous plaquettes opaques (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 800 8 5 : 30 comprimés sous plaquettes opaques (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 800 9 2 : 90 comprimés sous plaquettes opaques (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 301 436 0 5 : 30 x 1 comprimés sous plaquettes opaques (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.