ANSM - Mis à jour le : 23/05/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 51,8 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé rond, biconvexe, blanc à blanc cassé avec la mention « A20 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate.

ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de commencer un traitement par ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard. Ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable.

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

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

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

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

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le traitement par atorvastatine doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine 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'aphérèse 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 cible du LDL- cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable doit être utilisé avec précautions chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable 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 de plus de 70 ans traités aux posologies recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont identiques 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 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 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 tolérance 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 SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable 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

ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale,
- chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable (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 épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement puis régulièrement après l'instauration de celui-ci. Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une altération hépatique.

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

En cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN), la posologie devra être diminuée ou ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable devra être arrêté (voir rubrique 4.8).

ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - Etude SPARCL)

Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous-groupes de patients ayant fait un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo. Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant déjà fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion de l'étude.

Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement (voir rubrique 5.1).

Effets sur les muscles squelettiques

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

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. L'IMNM est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent 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.

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

Avant 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,
- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires,
- antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate,
- antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool,

- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée, en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse,

- situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (voir rubrique 4.5) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

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

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

Mesure de la créatine phosphokinase

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

Pendant le traitement

- Il faut demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre,

- Si ces symptômes apparaissent sous traitement par atorvastatine, un dosage des CPK doit être effectué. Si le taux de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement doit être interrompu,

- Si ces symptômes sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est égal ou inférieur à 5 fois la LSN,

- Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK se normalise, la reprise du traitement par atorvastatine ou par une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible sous étroite surveillance,

- Le traitement par atorvastatine doit être interrompu en cas d'augmentation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée,

Association avec d'autres médicaments

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

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par exemple l'atorvastatine) et de daptomycine (voir rubrique 4.5). Une suspension temporaire de ATORVASTATINE SANDOZ 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.

Dans les 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).

L'atorvastatine ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients chez qui l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité musculaire.

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

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

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).

Pneumopathie interstitielle

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

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmentent la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue 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^2, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Excipients

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

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

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

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (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 rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par ex., elbasvir/grazoprévir) et d'inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir Tableau 1).

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

Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine.

C'est pourquoi, une dose maximale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'éfavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une

administration séparée dans le temps de l'atorvastatine de celle de la rifampicine a été associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est toutefois inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, l'efficacité du traitement doit être particulièrement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des transporteurs 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 hépatocytaires à l'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (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 évènements musculaires, tels que les rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces évènements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié (voir rubrique 4.4).

Ézétimibe

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

Colestipol

L'association d'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 hypolipémiants 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 augmenté par la co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique 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 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 exemple atorvastatine) et de daptomycine. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, une surveillance clinique appropriée est recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet de l’atorvastatine sur les médicaments administrés en association

Digoxine

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

Contraceptifs oraux

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

Warfarine

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

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

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses 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

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de la ASC[&]	Recommandations cliniques[#]
Tipranavir 500 mg 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1er jour, 10 mg le 20ème 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.
Télaprevir 750 mg toutes les 8h, 10 jours	20 mg, DU	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	8,7	
Glécaprévir 400 mg 1x/jour/ Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours	10 mg 1x/jour pendant 7 jours	8,3	L’association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de la ASC[&]	Recommandations cliniques[#]
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	
Fosamprénavir 700 mg 2x/jour/ ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,5	
Fosamprénavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	1,74	Pas de recommandation spécifique.
Jus de pamplemousse, 240 mL 1x/jour *	40 mg, DU	1,37	La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine
Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours	40 mg, DU	1,51	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours	10 mg, DU	1,33	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18	Pas de recommandation spécifique.
Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 2 semaines	1,00	Pas de recommandation spécifique.
Colestipol 10 g 2x/jour, 24 semaines	40 mg 1x/jour pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation spécifique.

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de la ASC[&]	Recommandations cliniques[#]
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4x/jour, 17 jours	10 mg 1x/jour pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg DU	1,12	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours	40 mg DU	1,35	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40 mg DU	1,03	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Bocéprévir 800 mg 3x/jour, 7 jours	40 mg DU	2,3	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. 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.

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

[#] Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence clinique.

* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et 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 l'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 l'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 et 16h 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 - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 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 pendant 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprenavir 1400 mg 2x/jour/ pendant 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprenavir 700 mg 2x/jour/ritonavir 100 mg 2x/jour pendant 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.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

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

Grossesse

ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). La sécurité d'emploi de l'atorvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé chez des femmes enceintes traitées par atorvastatine. Suite à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des anomalies congénitales ont rarement été rapportées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Pour ces raisons, ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable 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

On ignore si l’atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. 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 de la possibilité d’effets indésirables graves, les femmes traitées par ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir rubrique 4.3). L’atorvastatine est contre-indiquée pendant l’allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

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

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

ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable n’a qu’un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Dans les études cliniques contrôlées ayant comparé l’effet de l’atorvastatine à un placebo chez 16066 patients (8755 patients traités par atorvastatine ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d’effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo.

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

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

Infections et infestations

Fréquent : nasopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquent : réactions allergiques.

Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hyperglycémie.

Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : cauchemars, insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Peu fréquent : vertiges, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie.

Rare : neuropathie périphérique.

Fréquence indéterminée : myasthénie.

Affections oculaires

Peu fréquent : vision floue.

Rare : troubles visuels.

Fréquence indéterminée : myasthénie oculaire.

Affections de l’oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : acouphènes.

Très rare : perte d'audition

Affections vasculaires

Rare : vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

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

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

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : hépatite.

Rare : cholestase.

Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

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

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale.

Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire.

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

Très rare : syndrome lupoïde.

Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

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

Investigations

Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.

Peu fréquent : leucocyturie.

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

Une augmentation du taux sérique de la CPK de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des concentrations de plus de dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatées chez 0,4 % des patients traités par atorvastatine (voir rubrique 4.4).

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 clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 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.

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 risques (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux 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 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 doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

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

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

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

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

Athérosclérose

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

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

survenue d’infarctus du myocarde non fatal, ou les décès d’origine coronarienne).

Dans le groupe atorvastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,04 ± 0,8 mmol/l (78,9 ± 30 mg/dl) par rapport à la valeur basale de 3,89 ± 0,7 mmol/l (150 ± 28 mg/dl). Dans le groupe pravastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,85 ± 0,7 mmol/l (110 ± 26 mg/dl) par rapport à la valeur basale de 3,89 ± 0,7 mmol/l (150 ± 26 mg/dl) (p 0,0001).

L’atorvastatine a également significativement réduit le taux moyen de cholestérol total de 34,1 % (groupe pravastatine : – 18,4 %, p 0,0001), les taux moyens de triglycérides de 20 % (groupe pravastatine : – 6,8 %, p 0,0009) et les taux moyens d’apolipoprotéine B de 39,1 % (groupe pravastatine : – 22,0 %, p 0,0001). L’atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (groupe pravastatine : +5,6 %, p = NS). Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de PCR a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (p 0,0001).

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

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

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

Syndrome coronarien aigu

Dans l’étude MIRACL, une dose de 80 mg d’atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (1538 patients dans le groupe atorvastatine ; 1548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde 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 de maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, « The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentaient des taux de CT ? 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge (? 55 ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C > 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n’étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier évènement cardiovasculaire.

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

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

Événement	Réduction du risque relatif (%)	Nb. d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu [1] (%)	Valeur de p
Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals	36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
Total des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation	20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Total des événements coronariens	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

[1] Sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3 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 antihypertenseurs initial a été observée. L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les évènements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabètes 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=1428) soit un placebo (n=1410) pendant une période moyenne de 3,9 ans.

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

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

[1] 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 ou de l'âge des patients ou du taux de C-LDL à l'inclusion. Une tendance favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo versus 61 dans le groupe atorvastatine, p = 0,0592).

Récidive des accidents vasculaires cérébraux

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récidive des AVC a été évalué chez 4 731 patients ayant présenté un AVC ou un AIT au cours de 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients était des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.

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

Une analyse réalisée *a posteriori* a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2365) versus 11.6 % (274/2366) sous placebo (p=0,01), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2.3 % (55/2365) versus 1.4 % (33/2366) sous placebo (p=0,02).

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (Intervalle de Confiance à 95 % ou IC 95 % : 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27-9,82),

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine versus 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4.99 (IC 95 % : 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo), soit un risque relatif de 0,76 (IC 95 % : 0,57-1,02). Il est possible que le risque net d'accident vasculaire cérébral soit augmenté chez les patients ayant des antécédents d'infarctus lacunaire et recevant 80 mg d'atorvastatine par jour.

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

Population pédiatrique

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

Une étude en ouvert de 8 semaines pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée génétiquement et avec un taux initial de LDL-C ? 4 mmol/L. Un total de 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, ont été inclus. La Cohorte A a inclus 15 enfants, âgés de 6 à 12 ans et étant au stade 1 de Tanner. La Cohorte B a inclus 24 enfants, âgés de 10 à 17 ans et étant à un stade de Tanner ? 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, total-C, 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 total-C 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 ? 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 (écart-type)#
J0	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)***

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-ménarchie, 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 total-C, 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 entrainé une réduction significative du LDL-C à la semaine 26 (p0,05) par rapport au colestipol (N=31).

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes en 1 à 2 heures.

L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante.

Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % en comparaison à une solution orale.

La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % ; la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase étant d'environ 30 %.

La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

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

Biotransformation

L’atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de bêta-oxydation. A l’exception d’autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuroconjugaison. 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.

Elimination

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

L’atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, 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

Sujet âgé :

Les concentrations plasmatiques de l’atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez le sujet âgé sain que chez l’adulte jeune sain, l’effet hypolipémiant étant cependant comparable à celui observé chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique :

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) étant au stade 1 de Tanner (N=15) ou à un stade de Tanner ? 2 (N=24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial ? 4 mmol/L, ont été traités respectivement avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour. Le poids corporel a été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la population de l'atorvastatine. La clairance apparente après administration orale de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Une diminution constante du LDL-C et du total-C a été observée quelle que soit l'exposition à l'atorvastatine et à l'o-hydroxyatorvastatine.

Sexe :

Les concentrations de l’atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (chez les femmes : C_{max} environ 20 % plus élevée et SSC environ 10 % plus basse). Ces différences n’ont pas de signification clinique, aucune différence cliniquement significative sur les paramètres lipidiques n’étant observée entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

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

Polymorphisme SLCO1B1 :

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet mutagène ou clastogène potentiel n'a été observé avec l'atorvastatine dans 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat, mais de fortes doses chez la souris (conduisant à une $SSC_{0\text{-}24h}$ 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 :

Cellulose microcristalline, carbonate de calcium, lactose (sous forme monohydratée), croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, polysorbate 80, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes :

2 ans.

Flacon PEHD :

2 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du flacon : 6 mois.

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

Les comprimés pelliculés sont présentés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium ou PVC/PE/PVDC/Aluminium) et insérés dans un étui en carton ou présentés en flacon PEHD muni d'un bouchon avec dessiccant intégré.

Tailles de boîte :

Plaquette (Aluminium/Aluminium) : 7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés.

Plaquette PVC/PE/PVDC/aluminium : 7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 comprimés pelliculés.

Flacon PEHD : 100 et 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

SANDOZ

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 415 311 4 9 : 10 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 415 312 0 0 : 15 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 415 313 7 8 : 20 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 415 314 3 9 : 28 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 415 316 6 8 : 30 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 302 177 7 1 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 415 317 2 9 : 50 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 415 318 9 7 : 90 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 302 177 8 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 415 319 5 8 : 100 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).

- 34009 415 320 3 0 : 100 comprimés en flacon (PEHD).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.