ANSM - Mis à jour le : 08/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATORVASTATINE TEVA SANTE 40 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé blanc à blanchâtre, ovale et biconvexe au pelliculage homogène et de dimensions approximative 15,6 mm x 8,3 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

L'atorvastatine est indiquée en complément d'un régime alimentaire adapté pour réduire les taux élevés de cholestérol total (Chol-T), de LDL- cholesterol (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 les hyperlipidémies mixtes (de type IIA, IIb selon la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non-pharmacologiques est inadéquate.

L'atorvastatine est également indiquée pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément à d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL-C) ou si de tels traitements sont indisponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

L'atorvastatine est indiquée dans la prévention des évènements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en association aux traitements correctifs des autres facteurs de risques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif et de la réponse thérapeutique au traitement de chaque 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 sera débuté par une prise quotidienne de 10 mg d'atorvastatine. La posologie sera ensuite adaptée individuellement toutes les 4 semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite la dose d'atorvastatine peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour. Un chélateur des acides biliaires peut être prescrit en association à une posologie de 40 mg d'atorvastatine par jour.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1).

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie entre 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse du LDL-C) 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 par jour. Une posologie plus élevée peut s'avérer nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL-C fixés par les recommandations en vigueur.

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).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

L'atorvastatine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'atorvastatine est contre-indiquée 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 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/dosage peuvent être plus appropriées pour cette population.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

L'atorvastatine est contre-indiquée 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 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN),
- chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6),
- traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Des 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 élévation du taux sérique des transaminases, doivent être surveillés jusqu'à normalisation.

En cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de 3 fois la LSN, la posologie devra être diminuée ou l'atorvastatine devra être arrêtée (voir rubrique 4.8).

L'atorvastatine doit être utilisée 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 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 de rares cas, il a été signalé que les statines induisaient *de novo* ou aggravaient une myasthénie grave ou une myasthénie oculaire préexistante (voir rubrique 4.8). Le traitement par atorvastatine doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récidives ont été rapportées lors de la (ré)administration de la même statine ou d'une statine différente.

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'affections hépatiques et/ou en cas de consommation excessives 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 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 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 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 musculaires sont sévères et entrainent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé même si le taux des 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 à la dose la plus faible peut être envisagée sous étroite surveillance.

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

Association avec d'autres médicaments

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de

l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (par ex., ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et 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.

Dans le cas où l'association de ces médicaments s'avère 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 envisagée et une surveillance clinique étroite de ces patients, 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 de 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.

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

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

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

Pneumopathies interstitielles

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération générale de l'état de santé (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 certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. 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/m², 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).

Excipient

Sodium

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

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

Effet des médicaments co-administrés sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments susceptibles d'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 des 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 (par exemple érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter la concentration plasmatique 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'amiodorane et 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 plus faible dose maximale doit donc être envisagée, et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée en cas de traitement concomitant avec un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A4 (par exemple éfavirenz, rifampicine, 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 3A4 et inhibition du transporteur hépatique OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car une administration séparée dans le temps de l'atorvastatine après 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 hépatocytaireà 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/fibrates

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 augmenter en cas d'utilisation concomitante d'un fibrate 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 être augmenté en cas de traitement concomitant par ézétimibe et atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol

L’association d’atorvastatine et de colestipol entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d’atorvastatine et de ses métabolites actifs (ratio de la concentration en atorvastatine : 0,74).

Les effets hypolipidémiants 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 incluant la rhabdomyolyse peut être augmenté par l’administration concomitante d’acide fusidique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) n’est pas connu. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas mortels) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique par voie systémique est nécessaire, le traitement par pravastatine doit être arrêté 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 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 des médicaments administrés en association

Digoxine

A l’état d’équilibre, les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées en cas d’administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d’atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent 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 noréthindrone et d’éthinylestradiol.

Warfarine

Lors d’une étude clinique menée chez des patients recevant un traitement chronique par la warfarine, l’administration concomitante de 80 mg/jour d’atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution d’environ 1,7 secondes du temps de prothrombine au cours des quatre premiers jours du traitement, avec un retour à la normale dans les 15 premiers jours du traitement par l’atorvastatine.

Bien que seuls de très rares cas d’interaction significative avec un anticoagulant aient été décrits, 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 régulièrement en début du traitement afin de s’assurer qu’aucune modification significative du

temps de prothrombine ne survient.

Dès l'atteinte d'une stabilité du temps de prothrombine, il pourra être surveillé à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par des 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 l'atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou à des modifications du temps de prothrombine chez des 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 de 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 l'ASC[&]	Recommandations cliniques[#]
Glécaprévir 400 mg 1x/jour/ Pibrentasvir 120 mg 1x/jour, 7 jours	10 mg 1x/jour pendant 7 jours	8,3	L'association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Tipranavir 500 mg 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 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.
Télaprévir 750 mg toutes les 8h, 10 jours	20 mg, DU	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	8,7	
Lopinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	20 mg 1x/jour pendant 4 jours	5,9	Dans le cas où l'association avec l'atorvastatine est nécessaire, une diminution de la dose d'entretien de l'atorvastatine est recommandée. A des doses d'atorvastatine > à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée
Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours	80 mg 1x/jour pendant 8 jours	4,5	

Saquinavir 400 mg 2x/jour/ Ritonavir (300 mg 2x/jour 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	
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 1250 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	1,74	Pas de recommandation spécifique.
Jus de pamplemousse, 240 ml 1x/jour*	40 mg, DU	1,37	La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine.
Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours	40 mg, DU	1,51	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours	10 mg, DU	1,33	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18	Pas de recommandation spécifique.

Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 2 semaines	1,00	Pas de recommandation spécifique.
Colestipol 10 g 2x/jour, 24 semaines	40 mg 1x/jour pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation spécifique.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4x/jour, 17 jours	10 mg 1x/jour pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg DU	1,12	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours	40 mg DU	1,35	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40 mg DU	1,03	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Bocéprévir 800 mg 3x/jour, 7 jours	40 mg DU	2,3	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour durant l'administration concomitante de bocéprévir.

[&] 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 l'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 ?g	1,28 1,19	Pas de recommandation spécifique.
80 mg 1x/jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	1,03	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/jour/Ritonavir 200 mg 2x/jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 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.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives fiables pendant le traitement (voir rubrique 4.3)

Grossesse

L'atorvastatine est contre-indiquée 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 avec l'atorvastatine n'a été réalisé chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales suite à l'exposition intra-utérine à un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ont été reportés. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le taux fœtal de mévalonate, précurseur de la biosynthèse du cholestérol, peut être réduit en cas de traitement de la mère par l'atorvastatine. L'athérosclérose est un processus chronique, et l'interruption d'un médicament hypolipidémiant pendant la grossesse devrait avoir normalement 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 en cas de grossesse suspectée. Le traitement par l’atorvastatine doit être suspendu pendant la durée de la grossesse ou tant qu’il n’a pas été confirmé 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 du risque d’effets indésirables graves, les femmes traitées par 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).

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

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

4.8. Effets indésirables

Dans les essais cliniques contrôlés ayant comparé l’effet de l’atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8 755 patients traités par atorvastatine versus 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 après la commercialisation de la molécule.

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

Infections et infestations

Fréquent : rhinopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : 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 : sensations vertigineuses, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie.
Rare : neuropathie périphérique,
Fréquence indéterminée : myasthénie grave.

Affections oculaires

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : acouphènes
Très rare : perte auditive
Affections vasculaires
Rare : Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

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

Affections hépatobiliaires

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : myalgies, arthralgies, extrémités douloureuses, contractures musculaires, tuméfaction articulaire, dorsalgies.

Peu fréquent : cervicalgies, fatigue musculaire.

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

Très rare : syndrome de type lupus

Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation immunitaire (voir 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 : exploration fonctionnelle hépatique anormale, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.

Peu fréquent : leucocytes urinaires positifs

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations des taux sériques des transaminases ont été rapportées chez des patients traités par l'atorvastatine. Ces augmentations étaient généralement légères et transitoires, et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement. Des augmentations des transaminases sériques cliniquement significatives (> 3 fois la LSN) 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 créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la LSN a été observée chez 2,5 % des patients traités par l'atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase lors d'essais cliniques. Des taux sériques supérieurs à 10 fois la LSN ont été rapportés 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 le plus fréquemment observés dans les deux groupes étaient des infections, indépendamment de l'évaluation de la causalité. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturation sexuelle n'a été observé au cours d'une étude de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturation et du développement globaux, l'évaluation selon la classification de Tanner et la mesure de la taille et du poids. Le profil de sécurité et de tolérance chez les patients pédiatriques était similaire au profil de sécurité connu de l'atorvastatine chez les patients adultes.

La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 121 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 392 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires chez l'enfant et l'adulte.

Les évènements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Dysfonction sexuelle,

- Dépression,

- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse, en particulier avec les traitements de longue durée (voir rubrique 4.4),

- Diabète : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ? 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents 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 aucun traitement spécifique en cas de surdosage en atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique ; des mesures d'accompagnement adaptées aux besoins doivent être mises en œuvre selon les besoins.

La fonction hépatique et les taux de CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importante liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse n'est vraisemblablement pas à même d'augmenter significativement la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipidémiants, Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, code ATC : C10A A05.

Mécanisme d'action

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

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

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

Effets pharmacodynamiques

L'atorvastatine diminue la 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 taux de 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 diminuait les concentrations de Chol-T (30 % ? 46 %), de LDL-C (41 % ? 61 %), d'apolipoprotéine B (34 % ? 50 %), et de triglycérides (14 % ? 33 %) et augmentait celles de 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 des patients présentant un diabète non insulinodépendant.

Il a été démontré que les diminutions de Chol-T, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B diminuaient le risque d'accidents cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Une étude multicentrique en ouvert d'utilisation compassionnelle menée sur huit semaines et comportant une phase d'extension de durée variable a été menée chez 335 patients, 89 étaient d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Chez ces 89 patients, la réduction 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

Dans l'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study), l'effet sur l'athérosclérose coronarienne d'un traitement hypolipidémiant intensif avec 80 mg d'atorvastatine a été comparé à celui d'un traitement hypolipémiant standard avec 40 mg de pravastatine évalué par échographie intravasculaire (IVUS) au cours d'une angiographie chez des patients atteints de coronaropathie. Dans cet essai clinique 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). Les effets de l'atorvastatine ont été statistiquement significatifs comparativement à ceux de la pravastatine (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipidémiant intensif sur la survenue des évènements cardiovasculaires (tel que le recours à la revascularisation, la survenue d'infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne).

Dans le groupe atorvastatine, le taux de LDL-C a diminué à une valeur moyenne de 2,04 ± 0,8 mmol/l (78,9 ± 30 mg/dl) par rapport à la valeur initiale 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 une valeur moyenne de 2,85 ± 0,7 mmol/l (110 ± 26 mg/dl) par rapport à la valeur initiale de 3,89 ± 0,7 mmol/l (150 ± 26 mg/dl) (*p* 0,0001).

L'atorvastatine a également significativement réduit la cholestérolémie totale moyenne de 34,1 % (pravastatine : - 18,4 %, *p* 0,0001), la triglycéridémie moyenne de 20 % (pravastatine : - 6,8 %, *p* 0,0009) et le taux moyen d'apolipoprotéine B de 39,1 % (pravastatine : - 22,0 %, *p* 0,0001).

L’atorvastatine a augmenté le taux moyen de HDL-C de 2,9 % (pravastatine : + 5,6 %, *p* = NS). Une réduction moyenne de 36,4 % du taux de CRP a été observée dans le groupe atorvastatine, contre une réduction de 5,2 % dans le groupe pravastatine (*p* 0,0001).

Les résultats de l’étude ont été obtenus avec le dosage 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 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

L’étude MIRACL a été réalisée chez 3 086 patients ayant reçu 80 mg d’atorvastatine (atorvastatine n=1 538 ; placebo n=1 548) atteint de syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde à onde non-Q ou angor instable). Le traitement a été initié au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par 80 mg/jour d’atorvastatine a augmenté le 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), principalement due à une réduction de 26 % des ré-hospitalisations pour angor avec signes d’ischémie myocardique (p = 0,018). Les différences observées pour chacun des critères secondaires n’étaient pas statistiquement significatifs (globalement, placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

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

Prévention des maladies cardiovasculaires

L’effet de l’atorvastatine sur les évènements coronaires mortels et non mortels a été évalué lors d’une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, Anglo?Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT?LLA) chez des patients hypertendus, âgés de 40 à 79 ans, sans antécédents d’infarctus du myocarde ni d’angor traité, et présentant des taux de Chol-T ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl).

Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge ≥ 55 ans, tabagisme, diabète, antécédents de coronaropathie chez un parent du premier degré, Chol-T /HDL-C > 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d’accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie.

Tous les patients inclus n’étaient pas considérés comme ayant un risque élevé de premier évènement cardiovasculaire.

Les patients recevaient un traitement 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 :

Evènement	*Réduction du risque relatif (%)*	*Nombre évènements (atorvastatine vs placebo)*	*Réduction du risque absolu [1] (%)*	*p*

Décès d'origine coronaire et IDM non fatal	36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
Total des événements cardiovasculaires et des procédures de revascularisation	20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Total des évènements coronariens	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

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

MC : Maladie coronarienne : IDM = infarctus du myocarde.

La diminution de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire n'était pas significative (185 vs 212 évènements, *p* = 0,17 et 74 versus 82 évènements, *p* = 0,51).

Les 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, peut être en raison du faible nombre d'évènements dans ce sous-groupe.

La mortalité totale et cardiovasculaire étaient numériquement plus élevées dans le groupe des femmes (38 versus 30 et 17 versus 12), mais sans 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 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 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 (%)	Nombre évènements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu [1] (%)	p
Evènements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, mort d'origine coronaire aiguë, angor instable, pontage coronarien par greffe, angioplastie transluminale percutanée, revascularisation, AVC)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010

Evènement	Réduction du risque relatif (%)	Nombre évènements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu [1] (%)	p
IDM (aigus fatals et non fatals, asymptomatiques)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
AVC (aigus fatals et non fatals)	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 ; AVC = accident vasculaire cérébral

Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe, de l'âge ou du taux de LDL-C initial du patient.

Une tendance favorable a été observée sur le taux de mortalité (82 décès versus 61 dans les groupes placebo et atorvastatine respectivement, *p* = 0,0592).

Récidives des accidents vasculaires cérébraux (AVC)

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 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 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 (IC) 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 par 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, 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 ; (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 pour 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 ayant des antécédents d'infarctus lacunaire et traités par 80 mg d'atorvastatine par jour.

- Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 15,6 % (7/45) sous atorvastatine 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, Chol-T, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la Semaine 2 chez tous les sujets. Pour les sujets chez qui la dose a été doublée, une diminution supplémentaire a été observée dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de dose. Les pourcentages moyens de diminution des paramètres lipidiques ont été similaires dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à leur dose initiale ou qu'ils aient eu leur dose initiale doublée.

A la Semaine 8, en moyenne, les pourcentages de modification par rapport aux taux initiaux de LDL-C et de Chol-T étaient d'environ 40 % et 30 % respectivement, quelle que soit la dose.

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

Une étude pédiatrique supplémentaire évaluant l'atorvastatine versus colestipol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie âgés de 10 à 18 ans a démontré que l'atorvastatine (n=25) a 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 des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'atorvastatine chez des enfants âgés de 0 à moins de 6 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie hétérozygote et chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, de l'hypercholestérolémie mixte, de l'hypercholestérolémie primaire et de la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

La rapidité de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante.

Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % 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 est 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 de bêta-oxydation.

En plus d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuronidation.

L'inhibition *in vitro* de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité inhibitrice circulante de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

Élimination

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

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type glycoprotéine P (P-gp) et 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 d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez le sujet âgé sain que chez l'adulte jeune sain ; l'effet hypolipémiant étant cependant comparable à celui observé chez des patients plus jeunes.

Population pédiatrique : Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) étant au stade 1 de Tanner (n=15) ou à un stade de Tanner ? 2 (n=24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial ? 4 mmol/L, ont été traités respectivement avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour. Le poids corporel a été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la

population de l'atorvastatine. La clairance apparente après administration orale de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Une diminution constante du LDL-C et du Chol-T a été observée quelle que soit l'exposition à l'atorvastatine et à l'o-hydroxyatorvastatine.

Sexe : Les concentrations 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 signification clinique, aucune différence cliniquement significative sur les paramètres lipidiques étant observée entre les hommes et les femmes.

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

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

Polymorphisme de SLCO1B1 : La recapture hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, fait intervenir le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme de SLCO1B1, un risque de surexposition à l'atorvastatine est possible, pouvant accroître le risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène codant pour OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (ASC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT).

Une altération génétique de la recapture hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'atorvastatine n'a présenté aucun potentiel mutagène et clastogène dans une série de quatre tests *in vitro* et un *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 à la dose recommandée la plus élevée) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Des données expérimentales chez l'animal indiquent 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 fertilité et n'a pas été tératogène, mais une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour les mères. Un retard du développement des portées et une réduction de la survie postnatale ont été observés au cours d'exposition à des doses élevées d'atorvastatine chez la rate. Des données ont indiqué un transfert transplacentaire chez la rate. Les concentrations de l'atorvastatine dans le plasma et le lait ont été similaires chez le rat. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, maltose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose, hydroxypropylcellulose, citrate de triéthyle, polysorbate 80, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes Aluminium/Aluminium

ATORVASTATINE TEVA SANTE 40 mg, comprimé pelliculé est disponible en boîtes de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ou 200 comprimés pelliculés.

Flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène contenant un dessiccant.

ATORVASTATINE TEVA SANTE 40 mg, comprimé pelliculé est disponible en flacons de 50, 100 et un lot de 100 comprimés (2 flacons de 50 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 494 437 6 5 : 7 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 438 2 6 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 439 9 4 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 440 7 6 : 15 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

- 34009 276 493 1 8 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 441 3 7 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 443 6 6 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 444 2 7 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 445 9 5 : 50x1 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 446 5 6 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 447 1 7 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 448 8 5 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 449 4 6 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 450 2 8 : 98 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 494 451 9 6 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 578 303 0 4 : 200 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 541 6 8 : 50 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène contenant un dessiccant.
- 34009 550 577 6 5 : 100 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène contenant un dessiccant.
- 34009 550 577 7 2 : 100 comprimés pelliculés (2 flacons de 50 comprimés) en flacon (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène contenant un dessiccant.

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