RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATROVAST 10 mg
Comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

COMPOSITION POUR UN COMPRIME PELLICULE
Atorvastatine .....10,00 mg
Excipient q.s.p…… un comprimé pelliculé.
Excipients à effet notoire : lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie
ATROVAST est indiqué en complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total (Chol-T), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.
ATROVAST est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipidémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires
Prévention des évènements 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 risque.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie
Avant de commencer un traitement par ATROVAST, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard. Ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par ATROVAST.
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'ATROVAST 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 ATROVAST 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 hypolipidémiants (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 cibles du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur.

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

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

Co-administration avec d'autres médicaments
Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir ou létermovir en prophylaxie d'une infection au cytomégalovirus de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).
L'utilisation d'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Hypercholestérolémie

L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre 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
ATROVAST est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en une prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications
ATROVAST 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 ATROVAST devra être arrêté (voir rubrique 4.8).
ATROVAST 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 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.

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 initial 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 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 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 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 des transporteurs protéiques (par ex. 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.
Dans le cas où l'association de ces médicaments est nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. De même, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.5).
L'atorvastatine ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où 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 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'ATROVAST 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, 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.

Myasthénie
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). ATROVAST 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.

Excipients
ATROVAST contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par comprimé, 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 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 susceptibles d'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 qu'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 hépatocytaire 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 de ATROVAST 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 ATROVAST 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.

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'ATROVAST 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 co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de la 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 supérieures 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 supérieures 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 1 400 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	2,3	
Elbasvir 50 mg 1x/jour/ Grazoprévir 200 mg 1x/jour, 13 jours	10 mg DU	1,95	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Létermovir 480 mg 1x/jour, 10 jours	20 mg DU	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant du létermovir.
Nelfinavir 1 250 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	1,74	Pas de recommandation spécifique.
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 la ASC du métabolite actif orthohydroxy. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant cinq jours) ont augmenté de 2,5 fois la ASC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites) et de 1,3 fois celle des inhibiteurs de l’HMG-CoA réductase.
** Ratio basé sur un seul échantillon prélevé entre 8 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, 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique.
10 mg, 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2x/jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique.

10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	0,99	Pas de recommandation spécifique.

[&] Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine *versus* atorvastatine 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 âges 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
ATROVAST 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 de mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et l'interruption d'un médicament hypolipidémiant pendant une grossesse devrait généralement avoir peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.
Pour ces raisons, ATROVAST 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 ATROVAST 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 ATROVAST 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
ATROVAST 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 16 066 patients (8 755 patients traités par ATROVAST *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 sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation de'ATROVAST.
Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations
Fréquent : nasopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Rare : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire
Fréquent : réactions allergiques.
Très rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : hyperglycémie.
Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie.

Affections psychiatriques
Peu fréquent : cauchemars, insomnie.

Affections du système nerveux
Fréquent : céphalées.
Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie.
Rare : neuropathie périphérique.
Fréquence indéterminée : myasthénie.

Affections oculaires
Peu fréquent : vision floue.
Rare : troubles visuels.
Fréquence indéterminée : myasthénie oculaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Peu fréquent : acouphènes.
Très rare : perte d'audition.

Affections 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 et syndrome de Lyell.

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 ATROVAST. 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 ATROVAST. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.
Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous ATROVAST, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par ATROVAST (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 réactions indésirables sont similaires chez l'enfant et l'adulte.
Les évènements 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/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 le centre national de pharmacovigilence.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage en ATROVAST. 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 hypolipidémiants.
Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de Chol-T (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 Chol-T, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B diminuaient le risque d'évènements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

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

Athérosclérose
L'étude REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study), a étudié l'effet sur l'athérosclérose coronaire d'un traitement hypolipidémiant intensif par 80 mg d'atorvastatine à celui d'un traitement hypolipidémiant standard par 40 mg de pravastatine évalué par échographie intravasculaire (IVUS) réalisée au cours d'une angiographie chez des patients atteints de coronaropathie. Dans cet essai multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé, une IVUS a été réalisée à l'inclusion et 18 mois après chez 502 patients. Aucune progression de l'athérosclérose n'a été observée dans le groupe atorvastatine (n = 253).
La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de -0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). L'effet obtenu dans le groupe atorvastatine comparativement à celui obtenu dans le groupe pravastatine est significatif (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipidémiant intensif sur la survenue des évènements cardiovasculaires (tels que le recours à la revascularisation, la survenue des infarctus du myocarde non fatals, ou les décès d'origine coronarienne).
Dans le groupe atorvastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à 2,04 ± 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 hypolipidémiant intensif sur la survenue des évènements 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 évènements cardiovasculaires n'est pas établie.

Syndrome coronarien aigu
Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (1 538 patients dans le groupe atorvastatine ; 1 548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le

temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatals, 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 évènements 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 = 5 168) soit à un placebo (n = 5 137).
L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :

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

[1]Sur la base de la différence des taux d'évènements 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'événement dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 *versus* 30 et 17 *versus* 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement 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 un des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.
Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour (n = 1 428) soit un placebo (n = 1 410) pendant une période moyenne de 3,9 ans.
L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été :

Evènement	**Réduction du risque relatif (%)**	**Nb. d'évènements (atorvastatine vs placebo)**	**Réduction du risque absolu[1] (%)**	**Valeur de p**
Évènements 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 (aigu fatal et non fatal, asymptomatique)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Accidents vasculaires cérébraux (aigus fatals et non fatals)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

[1] Sur la base de la différence des taux d'évènements survenus après une durée moyenne de 3,9 ans. IDM : infarctus du myocarde ; PAC : pontage aorto-coronarien ; ACTP : angioplastie coronarienne transluminale percutanée ; AVC : accident vasculaire cérébral.
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 LDL-C à l'inclusion. Une tendance favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo *versus* 61 dans le groupe atorvastatine, p = 0,0592).

<u>Récidive des accidents vasculaires cérébraux</u>
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 antécédent de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients étaient des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL-C de 133 mg/dl (3,4 mmol/L). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/L) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/L) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.
En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine ont diminué de 15 % le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (Intervalle de confiance à 95 % : 0,72-1,00 ; p = 0,05) ou de 0,84 (IC à 95 % : 0,71-0,99 ; p = 0,03) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes

confondues) était de 9,1 % (216/2 365) chez les patients traités 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 diminuaient la fréquence des accidents ischémiques de 9,2% (218/2 365) *versus* 11,6 % (274/2 366) sous placebo (p = 0,01), et augmentaient la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2 365) *versus* 1,4 % (33/2 366) sous placebo (p=0,02).

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (Intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % : 0,84-19,57).

Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27-9,82).

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

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

Population pédiatrique

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans
Une étude en ouvert de 8 semaines pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée génétiquement et avec un taux initial de LDL-C ≥ 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= cholesterol 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 Chol-T, LDL-C, triglycérides, et apolipoprotéine B au cours de la phase

en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne du LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/L (intervalle : 1,81 - 6,26 mmol/L) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/L (intervalle : 3,93 - 9,96 mmol/L) dans le groupe placebo durant la phase en double aveugle de 26 semaines.
Une étude pédiatrique supplémentaire évaluant l'atorvastatine *versus* colestipol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie âgés de 10 à 18 ans a démontré que l'atorvastatine (N = 25) a entraîné une réduction significative du LDL-C à la semaine 26 ($p < 0,05$) par rapport au colestipol (N = 31).
Une étude d'usage compassionnel chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie sévère (incluant l'hypercholestérolémie homozygote) a inclus 46 patients pédiatriques traités avec de l'atorvastatine, la dose était adaptée en fonction de la réponse (certains sujets ont reçu 80 mg d'atorvastatine par jour). L'étude a duré 3 ans : le LDL-C 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 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 évènements 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.
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. En plus d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuronidation. L'inhibition *in vitro* de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité circulante inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

Élimination
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

Personnes âgées
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 hypolipidémiant 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 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 ASC 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 ASC) chez des patients présentant une insuffisance 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 SLCO1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1

(SLCO1B c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (ASC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet mutagène ou clastogène potentiel n'a été observé avec l'atorvastatine dans 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat, mais de fortes doses chez la souris (conduisant à une $ASC_{0\text{-}24h}$ 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 du comprimé :
Cellulose microcristalline, Lactose monohydraté, Hydrogène phosphate de calcium dihydraté Croscarmellose sodique, Stéarate de magnésium.

Pelliculage :
Opadry Blanc 03F28446 :
- Hypromellose
- Dioxyde de titane
- Polyéthylène glycol / macrogol

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

ATROVAST 10 mg B/30 : Etui en carton contenant 30 comprimés : 06 plaquettes

thermoformées en (aluminium/aluminium) de 5 comprimés pelliculés.

ATROVAST 10 mg B/90 : Etui en carton contenant 90 comprimés : 18 plaquettes thermoformées en (aluminium/aluminium) de 5 comprimés pelliculés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

NOM : Laboratoires PHARMACARE
ADRESSE : Route de Mahdia Km 29 BP 20 Z.I. El Amra 3036 Sfax Tunisie
CODE POSTAL : 3036
TEL : 216 74 899 777
FAX : 216 74 899 555
E-MAIL : contact@pharmacare.tn
SITE WEB : www.pharmacare.com.tn

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ATROVAST 10 mg B/30 : 934 332 1
ATROVAST 10 mg B/90 : 934 332 5

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

ATROVAST 10 mg B/30 : 23/04/2019
ATROVAST 10 mg B/90 : 25/04/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A