

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SERASTOR 10 mg, comprimé pelliculé

SERASTOR 20 mg, comprimé pelliculé

SERASTOR 40 mg, comprimé pelliculé

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### SERASTOR 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'atorvastatine (équivalent à 10,36 mg d'atorvastatine calcique).

#### SERASTOR 20 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 20,72 mg d'atorvastatine calcique).

#### SERASTOR 40 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'atorvastatine (équivalent à 41,44 mg d'atorvastatine calcique).

#### Excipient à effet notoire :

##### SERASTOR 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 119,44 mg de lactose monohydraté.

##### SERASTOR 20 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 238,88 mg de lactose monohydraté.

##### SERASTOR 40 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé de 40 mg contient 477,76 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

SERASTOR 10 mg, comprimé pelliculé : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, légèrement biconvexe, avec un « E » et un « 541 » stylisés sur une face et rien sur l'autre face.

SERASTOR 20 mg, comprimé pelliculé : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, légèrement biconvexe, avec un « E » et un « 542 » stylisés sur une face et rien sur l'autre face.

SERASTOR 40 mg, comprimé pelliculé : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, oblong, légèrement biconvexe, avec une ligne de sécabilité sur une face et un « E » et un « 543 » stylisés sur l'autre face.

SERASTOR 40 mg, comprimé pelliculé : peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Hypercholestérolémie

SERASTOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie

primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrikson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate.

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

#### Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de 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 SERASTOR, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard. Ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par SERASTOR.

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 de SERASTOR 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 SERASTOR doit débiter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine par jour.

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1).

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

## Prévention des maladies cardiovasculaires

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

### Insuffisance rénale

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

### Insuffisance hépatique

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

### Utilisation chez le sujet âgé

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 oeuvre 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 âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées.

L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans.

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

### Mode d'administration

SERASTOR est destiné à la voie orale.

La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

## **4.3 Contre-indications**

SERASTOR 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 inexplicables 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 méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6).

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

##### Effets hépatiques

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 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 SERASTOR devra être arrêté (voir rubrique 4.8).

SERASTOR 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 (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 bénéfique/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 myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

##### Avant l'initiation du traitement

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

- insuffisance rénale ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires ;
- antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate ;
- antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool ;
- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de ces mesures doit être évaluée en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse ;
- situations où une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire, du fait des interactions (voir rubrique 4.5) et de l'utilisation dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement ainsi qu'une surveillance clinique régulière sont recommandées. Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN) le traitement ne doit pas débiter.

#### 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, crampe ou faiblesse au niveau 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 les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est égal ou inférieur à 5 fois la LSN.
- Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK se normalise, la reprise du traitement par atorvastatine ou par une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible sous étroite surveillance.
- Le traitement par atorvastatine doit être interrompu en cas d'augmentation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

#### Association avec d'autres médicaments

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et autres fibrates, le bocéprévir, l'érythromycine, la niacine, l'ézétimibe, le téléprévir ou l'association tipranavir/ritonavir. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire ont été signalés pendant ou après un traitement par statines, y compris par atorvastatine. Sur le plan clinique, la myopathie nécrosante à médiation immunitaire se caractérise par une faiblesse musculaire proximale persistante et une augmentation de la concentration sérique en créatine kinase, qui persiste malgré l'arrêt des statines.

Dans le cas où l'association de ces médicaments avec l'atorvastatine 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'utilisation concomitante d'atorvastatine et d'acide fusidique est déconseillée, ainsi, une suspension temporaire du traitement par l'atorvastatine peut être envisagée au cours d'un traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.5).

### Population pédiatrique

La sécurité relative à la croissance n'est pas établie dans la population pédiatrique (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 anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

### Excipients

SERASTOR contient du lactose. Les patients présentant les troubles héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp et le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

### *Effet de certains médicaments concomitants sur l'atorvastatine*

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 et est un substrat des transporteurs protéiques tels que le transporteur hépatocytaire OATP1B1. L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

### Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec 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, et les 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 doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (voir Tableau 1).

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

l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. C'est pourquoi une dose maximale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4.

#### 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 protéiques

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir Tableau 1).

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

Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que les rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'association s'avère nécessaire, une dose d'atorvastatine plus faible pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et le patient doit faire l'objet d'un suivi approprié (voir rubrique 4.4).

#### Ézétimibe

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

#### Colestipol

L'association d'atorvastatine et de colestipol entraîne une diminution d'environ 25 % des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs. Les effets hypolipémiants sont cependant plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.

#### Acide fusidique

Aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'a été réalisée. Comme avec les autres statines, en cas d'association d'atorvastatine et d'acide fusidique, des événements musculaires, incluant des rhabdomyolyses, ont été rapportés depuis la commercialisation. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Une surveillance étroite des patients doit être mise en place et le traitement par atorvastatine devrait être temporairement suspendu.

### 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'atorvastatine et d'un contraceptif oral, a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol.

### Warfarine

Dans une étude clinique conduite chez des patients recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution, d'environ 1,7 seconde, du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine. Bien que seulement de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives ont été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou 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.

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

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Modification de l'AUC <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2x/jour Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1 <sup>er</sup> jour, 10 mg le 20 <sup>ème</sup> jour	↑ 9,4 fois	Dans le cas où l'association d'atorvastatine est

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Modification de l'AUC <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques <sup>#</sup>
Télaprévir 750 mg toutes les 8 heures, 10 jours	20 mg, DU	↑ 7,9 fois	nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	↑ 8,7 fois	
Lopinavir 400 mg 2x/jour Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	20 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 5,9 fois	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	↑ 4,4 fois	
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 minutes après la prise d'atorvastatine	40 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 3,9 fois	
Darunavir 300 mg 2x/jour Ritonavir 100 mg 2x/jour, 9 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 3,3 fois	
Itraconazole 200 mg 1x/jour, 4 jours	40 mg DU	↑ 3,3 fois	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
Fosamprénavir 700 mg 2x/jour Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 2,5 fois	
Fosamprénavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 2,3 fois	
Nelfinavir 1 250 mg 2x/jour, 14 jours	10 mg 1x/jour pendant 28 jours	↑ 1,7 fois <sup>^</sup>	Pas de recommandation spécifique
Jus de pamplemousse, 240 mL 1x/jour*	40 mg, DU	↑ 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	↑ 51 %	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Modification de l'AUC <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques <sup>#</sup>
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours	10 mg, DU	↑ 33 % <sup>^</sup>	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	↑ 18 %	Pas de recommandation spécifique
Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 2 semaines	↓ moins de 1 % <sup>^</sup>	Pas de recommandation spécifique
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 4 semaines	↓ 35 % <sup>^</sup>	Pas de recommandation spécifique
Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓ 41 %	Pas de recommandation spécifique
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg DU	↑ 30 %	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	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 35 %	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 3 %	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés
Bocéprévir 800 mg 3x/jour, 7 jour	40 mg DU	↑ 2,3 fois	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés. La dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 20 mg/jour lors d'une association avec le bocéprévir

& Les résultats présentés en multiples de (ou x-fois) sont à considérer comme le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et l'atorvastatine seule (par exemple : 1 fois = pas de modification du rapport). Les résultats présentés en % représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par exemple, 0 % = pas de modification).

# Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la significativité 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'AUC 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'AUC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites).

<sup>^</sup> Activité totale en équivalent atorvastatine.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

AUC = aire sous la courbe ; 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)	Modification de l'AUC <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques
80 mg 1x/jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1x/jour, 20 jours	↑ 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	↑ 28 % ↑ 19 %	Pas de recommandation spécifique
80 mg 1x/jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	↑ 3 %	Pas de recommandation spécifique
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2x/jour Ritonavir 200 mg 2x/jour, 7 jours	Pas de modification	Pas de recommandation spécifique
10 mg, DU pendant 4 jours	Fosamprénavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	↓ 27 %	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1x/jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2x/jour Ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	Pas de modification	Pas de recommandation spécifique

& Les résultats présentés en % représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par exemple, 0 % = pas de modification).

\* 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.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

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

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Femmes en âge d'avoir des enfants

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

##### Grossesse

SERASTOR 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 foetal du mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique, et

l'interruption d'un médicament hypolipémiant pendant une grossesse devrait généralement avoir peu d'effet sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, SERASTOR 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 SERASTOR doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été déterminé que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

L'excrétion de l'atorvastatine ou de ses métabolites actifs dans le lait maternel n'est pas établie. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites 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 SERASTOR 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 mise 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**

SERASTOR 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 (8755 patients traités par l'atorvastatine ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo.

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

Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $\leq 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Infections et infestations

Fréquent : 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.

#### Affections oculaires

Peu fréquent : vision floue.

Rare : troubles visuels.

#### 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, douleur 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, alopecie.

Rare : oedème 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, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture.

Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4).

#### Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : gynécomastie.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

#### Investigations

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

Peu fréquent : leucocyturie.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant de l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la LSN) du taux des transaminases sériques ont

été observées chez 0,8 % des patients traités par atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

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

### Population pédiatrique

La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans.

### Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

### Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale.

### Investigations

Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- troubles sexuels ;
- dépression ;
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4) ;
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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.

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage en SERASTOR. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en oeuvre 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 : Hypolipémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, code ATC : C10AA05

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en particulier du cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

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

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

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de cholestérol total (30 % à 46 %), de LDL-C (41 % à 61 %), de l'apolipoprotéine B (34 % à 50 %) et des triglycérides (14 % à 33 %) tout en entraînant des augmentations variables de 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 insulino-dépendant.

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

#### Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

#### Athérosclérose

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

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

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

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

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

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

#### Syndrome coronarien aigu

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (1538 patients dans le groupe atorvastatine ; 1548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non 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 des maladies cardiovasculaires

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée *versus* placebo, « *The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentaient des taux de CT  $\leq 6,5$  mmol/L (251 mg/dL).

Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants :

sexe masculin, âge  $\geq 55$  ans, tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C  $> 6$ , artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n'étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier évènement cardiovasculaire.

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

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

Évènement	Réduction du risque relatif (%)	Nb. d'évènements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu <sup>1</sup> (%)	Valeur de p
Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals	36	100 vs. 154	1,1	0,0005
Total des évènements 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

<sup>1</sup> 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'évènement dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 *versus* 30 et 17 *versus* 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseur initial a été observée. L'atorvastatine diminue de façon significative 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 Diabetes 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  $\leq 4,14$  mmol/L (160 mg/dL) et un taux de de TG  $\leq 6,78$  mmol/L (600 mg/dL). Tous les patients avaient au moins 1 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients recevaient soit 10 mg d'atorvastatine par jour (n = 1428) soit un placebo (n = 1410) pendant une période médiane de 3,9 ans.

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

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

<sup>1</sup> sur la base de la différence des taux d'événements survenus après une durée médiane de 3,9 ans. IDM : infarctus du myocarde ; PAC ; pontage aorto-coronarien ; ACTP : angioplastie coronarienne transluminale percutanée.

Aucune différence de l'effet du traitement n'a été observée en fonction du sexe ou de l'âge des patients ou du taux de LDL-C à l'inclusion. Une tendance favorable a été observée sur la mortalité (82 décès dans le groupe placebo *versus* 61 dans le groupe atorvastatine,  $p = 0,0592$ ).

#### Récidive des accidents vasculaires cérébraux

Dans l'étude SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), l'effet de 80 mg par jour d'atorvastatine ou d'un placebo sur les AVC a été évalué chez 4731 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 étaient des hommes âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL cholestérol de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) sous atorvastatine et de 129 mg/dL (3,3 mmol/L) sous placebo. La durée médiane 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) (HR 0,85 ; Intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,72-1,00 ;  $p = 0,05$ ) ou 0,84 (IC à 95 % : 0,71-0,99 ;  $p = 0,03$ ) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1 % (216/2 365) chez les patients traités par atorvastatine *versus* 8,9 % (211/2 366) chez les patients traités par placebo.

En comparaison à un placebo, une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuaient la fréquence des accidents ischémiques de 9,2% (218/2365) *versus* 11,6 % (274/2366) ( $p = 0,01$ ) et augmentaient la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2365) *versus* 1,4 % (33/2366) ( $p = 0,02$ ).

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus dans l'étude ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine *versus* 2/48 sous placebo) (HR 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) (HR 1,64 (IC 95 % : 0,27-9,82)).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus dans l'étude ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine *versus* 4/701 sous placebo) (HR 4,99 (IC 95 % : 1,71-14,61)). Le risque d'AVC ischémique était également plus faible chez ces

patients (79/708 sous atorvastatine *versus* 102/701 sous placebo) (HR 0,76 (IC 95 % : 0,57-1,02). Il est possible que le risque net d'AVC soit majoré chez les patients avec antécédent d'infarctus lacunaire qui reçoivent 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  $\geq 4$  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  $\geq 2$ .

La dose initiale d'atorvastatine était de 5 mg par jour sous forme de comprimé à croquer dans la Cohorte A et de 10 mg par jour sous forme de comprimé dans la Cohorte B. La dose d'atorvastatine pouvait être doublée si le sujet n'atteignait pas le taux cible de LDL-C  $< 3,35$  mmol/L à la Semaine 4 et si l'atorvastatine était bien tolérée.

Les valeurs moyennes de LDL-C, 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.

#### *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 entraîné une réduction significative du LDL-C à la semaine 26 (p < 0,05) par rapport au colestipol (N = 31).

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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmiqes 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/ou 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  $\geq 98$  %.

### Biotransformation

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de bêtaoxydation. 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.

### Populations particulières

#### Sujet âgé

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

### Population pédiatrique

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) étant au stade 1 de Tanner (N = 15) ou à un stade de Tanner  $\geq 2$  (N = 24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial  $\geq 4$  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 AUC 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 l'AUC) chez des patients présentant une insuffisance hépatique chronique due à l'alcool (classe B de Child-Pugh).

### Polymorphisme SLCO1B1

Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme 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 (AUC) 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 AUC 0-24h 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme aux doses recommandées les plus élevées) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Il a été montré lors d'études chez l'animal que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a exercé aucun effet sur la fécondité et n'a pas été tératogène mais une toxicité foetale 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 :

Lactose monohydraté (DCL 11),

Crospovidone (XL 10),

Carbonate de calcium 95MD - Ultra 250 (carbonate de calcium, maltodextrine, polysorbate 80),

Povidone (K 30),

Stéarate de magnésium.

#### Pelliculage :

Opadry-Y-1-7000 blanc (hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

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

Plaquettes en OPA/Al/PVC/Al contenant 30 ou 90 comprimés pelliculés, placées dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et 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**

Les Laboratoires Servier –France

50, rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

**Date de révision du texte : avril 2016**