

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Note: Les présents RCP, étiquetage et notice correspondent à la version valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes des États membres, en liaison avec l'État membre de référence, mettront à jour les informations sur le produit si nécessaire. Par conséquent, les présents RCP, étiquetage et notice ne représentent pas nécessairement le texte actuel.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 10 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 20 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

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

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

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Excipients :

[À compléter au niveau national.]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

[À compléter au niveau national.]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

{NOM DU PRODUIT} est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour la diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les patients 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.

{NOM DU PRODUIT} est également indiqué pour la diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiantes (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients 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 {NOM DU PRODUIT}, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par {NOM DU PRODUIT}.

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

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

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

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

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le traitement par {NOM DU PRODUIT} 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 biliars peut être également prescrit en association avec une posologie de 40mg d'atorvastatine par jour.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les données disponibles sont limitées.(voir rubrique 5.1).

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

Prévention des maladies cardiovasculaires

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

{NOM DU PRODUIT} doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). {NOM DU PRODUIT} 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

L'utilisation en pédiatrie doit être réservée aux spécialistes.

L'expérience en pédiatrie est limitée à un faible nombre de patients (âgés de 4 à 17 ans) atteints d'une dyslipidémie sévère, telle qu'une hypercholestérolémie familiale homozygote. La posologie initiale recommandée dans cette population est de 10 mg d'atorvastatine par jour. La posologie peut être augmentée à 80 mg par jour en fonction de la réponse du patient et de la tolérance au traitement. L'impact du traitement sur le développement (données de sécurité) n'a pas été étudié dans cette population.

Mode d'administration

{NOM DU PRODUIT} 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

{NOM DU PRODUIT} est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament
- atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieure 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 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 {NOM DU PRODUIT} devra être arrêté (voir rubrique 4.8).

{NOM DU PRODUIT} 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 limite supérieure de la normale LSN), une myoglobémie et une myoglobinurie 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 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 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 les autres fibrates, l'érythromycine, la niacine et 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 concomitant 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.

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).

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.

Excipients

{NOM DU PRODUIT} 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 sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine

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

Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télichromycine, 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 initiale 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 à 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

Les inhibiteurs des transporteurs (telle 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 surveillé (voir Tableau 1).

Gemfibrozil /dérivés de l'acide fibrique

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

Ézétimibe

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

Colestipol

L'association de NOM DU PRODUIT} 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 {NOM DU PRODUIT} 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.

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 de {NOM DU PRODUIT} 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 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.

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 la SSC ^{&}	Recommandations cliniques [#]
Tipranavir 500 mg 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 1er jour, 10 mg le 20ème jour	↑ 9,4 fois	Dans le cas où l'association datorvastatine est 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 5-18, 30 min 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 [^]	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.
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours	10 mg, DU	↑ 33 % [^]	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 4 semaines	↓ moins de 1 % [^]	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 % [^]	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	40mg DU	↑ 35 %	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.
Fénofibrate 160 mg 1x/jour, 7 jours	40mg DU	↑ 3 %	Une dose initiale plus faible et un suivi clinique des patients sont recommandés.

& 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 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 SSC 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 SSC de l'atorvastatine et celle des substances actives (atorvastatine et métabolites).

** Prélèvement unique 8 à 16 heures après la prise.

[^] Activité totale en équivalent atorvastatine.

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

1x/jour = une fois par jour ; DU = dose unique ; 2x/jour = deux 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 la SSC &	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

& Les résultats sont 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

4.6 Fécondité, 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

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

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

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

Allaitement

L'excrétion de l'atorvastatine ou de ses métabolites actifs dans le lait maternel n'est pas établie. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites sont similaires à celles retrouvées dans le lait (voir rubrique 5.3). En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par {NOM DU PRODUIT} ne doivent pas allaiter leur nourrisson (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fécondité

Aucun effet de l'atorvastatine sur la fertilité n'a été mise en évidence lors d'études conduites chez l'animal mâle ou femelle 1 (voir rubrique 5.3).

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

{NOM DU PRODUIT} n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo.

Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($\leq 1/10000$).

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 : 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, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture.

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 {NOM DU PRODUIT}. 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 {NOM DU PRODUIT}. 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 {NOM DU PRODUIT}, 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 {NOM DU PRODUIT} (voir rubrique 4.4).

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).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage en {NOM DU PRODUIT}. 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. PROPRIÉTÉS 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 %) et augmentait celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulinodépendant.

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

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

Athérosclérose

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

La modification du volume athéromateux total en pourcentage (médiane) par rapport à la valeur basale (critère principal de l'étude) a été de -0,4 % (p = 0,98) dans le groupe atorvastatine et de +2,7 % (p = 0,001) dans le groupe pravastatine (n = 249). L'effet obtenu dans le groupe atorvastatine comparativement à celui obtenu dans le groupe pravastatine est significatif (p = 0,02). Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier l'effet d'un traitement hypolipémiant intensif sur la survenue des 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 ± 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 ± 26 mg/dl) par rapport à la valeur basale de $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) (p < 0,0001).

L'atorvastatine a également significativement réduit le taux moyen de cholestérol total de 34,1 % (groupe pravastatine : -18,4 %, p < 0,0001), les taux moyens de triglycérides de 20 % (groupe pravastatine : -6,8 %, p < 0,0009) et les taux moyens d'apolipoprotéine B de 39,1 % (groupe pravastatine : -22,0 %, p < 0,0001).

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

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

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

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

Syndrome coronarien aigu

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (1538 patients dans le groupe atorvastatine; 1548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable).

Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatal, des arrêts cardiaques réanimés ou d'un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. La réduction du risque a été de 16 % (p = 0,048). Ceci a été principalement dû à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatifs (placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

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

Prévention de maladies cardiovasculaires

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

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

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

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

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

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

Des analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81% d'hommes, 19% de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes; ceci pouvant être expliqué peut être par le faible nombre d'évènement dans le groupe des femmes.

La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 versus 30 et 17 versus 12), mais sans atteindre la significativité statistique.

Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseurs initial a été observée.

L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les évènements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabète Study (CARDS). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires, présentant un taux de LDL-C \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 moyenne de 3,9 ans. L'effet de l'atorvastatine sur la réduction du risque relatif et absolu a été:

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

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

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

Récidive des accidents vasculaires cérébraux

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récurrence des AVC a été évalué chez 4 731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours de 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 moyenne du suivi était de 4,9 ans.

En comparaison à un placebo, 80 mg d'atorvastatine a diminué de 15% le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (Intervalle de confiance à 95%: 0,72-1,00; p=0,05) ou de 0,84 (IC à 95%: 0,71-0,99; p=0,03) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1% (216/2 365) chez les patients traités à atorvastatine versus 8,9% (211/2 366) chez les patients traités par placebo.

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait la fréquence des accidents ischémiques de 9,2% (218/2365) versus 11,6 % (274/2366) sous placebo (p=0,01), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2365) versus 1,4 % (33/2366) sous placebo (p=0,02).

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (Intervalle de Confiance à 95% ou IC 95%: 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 %: 0,27-9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine versus 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 %: 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo); soit un risque relatif de 0,76 (IC 95%: 0,57-1,02). Il

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.

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 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.

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* : Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible pour la population pédiatrique.
- *Sexe* : Les concentrations de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (chez les femmes : C_{max} environ 20 % plus élevée et SSC environ 10 % plus basse). Ces différences n'ont pas de signification clinique, aucune différence cliniquement significative sur les paramètres lipidiques n'étant observée entre les hommes et les femmes.
- *Insuffisance rénale* : l'insuffisance rénale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques ou sur l'effet de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sur les paramètres lipidiques.

- *Insuffisance hépatique* : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont très augmentées (environ 16 fois pour la C_{max} et environ 11 fois pour la SSC) chez des patients présentant une insuffisance chronique due à l'alcool (classe B de Child-Pugh).
- *Polymorphisme SLOC1B1* : Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLOC1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national.]

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national.]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

< {Tél.}>

< {Fax}>

< {E-mail}>

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

[À compléter au niveau national.]

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

[À compléter au niveau national.]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter au niveau national.]

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**BOÎTE EN CARTON
ÉTIQUETAGE DU CONDITIONNEMENT HOSPITALIER**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 10 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 20 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

Atorvastatine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

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

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

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national.]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national.]

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

[À compléter au niveau national.]

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national.]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

< {Tél.} >

< {Fax} >

< {E-mail} >

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national.]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[À compléter au niveau national.]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national.]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 10 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 20 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

Atorvastatine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]
{Nom}

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

{Pour les plaquettes thermoformées de 7 comprimés, le nom abrégé des jours de la semaine peut être imprimé sur la feuille aluminium pour chaque comprimé (LUN, MAR, MER, JEU, VEN, SAM, DIM).}

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 10 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 20 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

Atorvastatine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

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

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

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national.]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national.]

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national.]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

< {Tél.}>

< {Fax}>

< {E-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national.]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[À compléter au niveau national.]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national.]

NOTICE

NOTICE INFORMATION DE L'UTILISATEUR

LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 10 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 20 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 40 mg, comprimés pelliculés
LIPITOR et noms associés (voir annexe I) 80 mg, comprimés pelliculés

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

Atorvastatine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que {NOM DU PRODUIT} et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre {NOM DU PRODUIT}
3. Comment prendre {NOM DU PRODUIT}
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver {NOM DU PRODUIT}
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE {NOM DU PRODUIT} ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

{NOM DU PRODUIT} appartient à un groupe de médicament appelés statines, qui interviennent dans la régulation des lipides (graisses).

{NOM DU PRODUIT} est utilisé pour diminuer le taux sanguin des lipides appelés cholestérol et triglycérides lorsqu'un régime pauvre en graisses associé à des modifications du mode de vie ne sont pas suffisantes. Si vous présentez des facteurs de risque de survenue de maladie du cœur, {NOM DU PRODUIT} peut également être utilisé pour réduire ce risque même si votre taux de cholestérol est normal. Vous devez continuer à poursuivre un régime alimentaire standard pauvre en cholestérol pendant toute la durée du traitement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE {NOM DU PRODUIT}

Ne prenez jamais {NOM DU PRODUIT}

- si vous êtes hypersensible (allergique) à {NOM DU PRODUIT} ou à un autre médicament similaire utilisé pour diminuer les lipides dans le sang, ou à l'un des composants contenus dans ce médicament – voir la rubrique 6 pour plus d'informations
- si vous avez ou avez eu une maladie du foie
- si vous avez eu des résultats d'analyse des tests de votre fonction hépatique anormaux et inexplicables
- si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants et que vous n'utilisez pas une méthode de contraception fiable
- si vous êtes enceinte ou essayez de l'être
- si vous allaitez.

Faites attention avec {NOM DU PRODUIT}

Si vous présentez l'une des situations suivantes, {NOM DU PRODUIT} peut ne pas être adapté pour vous:

- si vous avez précédemment eu un accident vasculaire cérébral avec saignement dans le cerveau, ou si vous avez de petites poches de liquide dans le cerveau suite à un accident vasculaire cérébral
- si vous avez des problèmes aux reins
- si l'activité de votre glande thyroïde est insuffisante (hypothyroïdie)
- si vous avez présenté dans le passé des courbatures ou des douleurs musculaires répétées et inexpliquées, ou si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de problèmes musculaires
- si vous avez eu des problèmes musculaires pendant un traitement avec d'autres médicaments diminuant les lipides du sang (par exemple une autre statine ou un fibrate)
- si vous buvez régulièrement d'importantes quantités d'alcool
- si vous avez des antécédents de maladie du foie
- si vous êtes âgés de plus de 70 ans.

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre {NOM DU PRODUIT}

- si vous avez une insuffisance respiratoire sévère.

Si vous présentez l'une des situations ci-dessus, votre médecin vous prescrira une analyse de sang avant, et peut-être pendant, votre traitement par {NOM DU PRODUIT} afin de d'évaluer votre risque de survenue d'effets indésirables musculaires. En effet, le risque d'effets indésirables musculaires, notamment de rhabdomyolyse, peut-être majoré en cas de prise simultanée de certains médicaments avec {NOM DU PRODUIT} (voir rubrique 2 « Prise d'autres médicaments »).

Prise d'autres médicaments

Certains médicaments peuvent modifier l'effet de {NOM DU PRODUIT}, ou l'effet de ces médicaments peut aussi être modifié en cas d'association avec {NOM DU PRODUIT}. Ces interactions peuvent diminuer l'efficacité de l'un des médicaments ou des deux. Dans d'autres cas, cette interaction pourrait augmenter le risque de survenue ou la sévérité d'effets indésirables, y compris une dégradation importante des muscles appelé rhabdomyolyse, décrits à la rubrique 4 :

- Des médicaments utilisés pour modifier le fonctionnement du système immunitaire, telle que la ciclosporine.
- Certains médicaments antibiotiques ou antifongiques, tel que l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le fluconazole, le posaconazole, la rifampicine, l'acide fusidique
- D'autres médicaments utilisés pour réguler les taux de lipides, tels que le gemfibrozil, d'autres fibrates ou le colestipol
- Certains inhibiteurs calciques utilisés en cas d'angine de poitrine ou d'hypertension artérielle, tels que l'amlodipine, le diltiazem ; ou des médicaments utilisés pour contrôler le rythme cardiaque, tels que la digoxine, le vérapamil ou l'amiodarone
- Des médicaments utilisés pour le traitement de l'infection à VIH, tels que le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, ou le darunavir, etc.
- D'autres médicaments connus pour interagir avec {NOM DU PRODUIT} tels que l'ézétimibe (qui diminue le cholestérol), la warfarine (qui diminue la coagulation sanguine), contraceptifs oraux, stiripentol (un anticonvulsivant utilisé pour le traitement de l'épilepsie), cimétidine (utilisée pour les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac), phénazone (un antidouleur) et antiacides (contenant de l'aluminium ou du magnésium, utilisé pour soulager les problèmes d'estomac)
- Médicaments obtenus sans prescription médicale : le millepertuis.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Voir également la rubrique 3 relatives aux instructions sur la façon de prendre {NOM DU PRODUIT}. Vous devez prendre en compte les informations suivantes :

Jus de pamplemousse

Ne consommez pas plus d'un ou deux petits verres de jus de pamplemousse par jour, car de grandes quantités de jus de pamplemousse peuvent modifier les effets de {NOM DU PRODUIT}.

Alcool

Évitez de boire trop d'alcool lors de votre traitement par ce médicament. Pour plus d'informations Voir également la rubrique 2 « Faites attention avec {NOM DU PRODUIT} ».

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas {NOM DU PRODUIT} si vous êtes enceinte ou tentez de l'être.

Ne prenez pas {NOM DU PRODUIT} si vous êtes en âge d'avoir des enfants, sauf si vous utilisez une méthode de contraception fiable.

Ne prenez pas {NOM DU PRODUIT} si vous allaitez.

La sécurité d'emploi de {NOM DU PRODUIT} pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas encore été établie. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'affecte normalement pas votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Cependant, ne conduisez pas si ce médicament affecte votre aptitude à conduire. N'utilisez pas d'appareils ou de machines si votre capacité à les utiliser est affectée par ce médicament

Informations importantes concernant certains composants de {NOM DU PRODUIT}

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE {NOM DU PRODUIT}

Avant que vous ne commenciez le traitement, votre médecin vous prescrira un régime pauvre en cholestérol, que vous devrez poursuivre pendant toute la durée de votre traitement par {NOM DU PRODUIT}.

La dose initiale habituelle de {NOM DU PRODUIT} est de 10 mg en une prise par jour. Si nécessaire, la posologie peut-être augmentée par votre médecin jusqu'à la posologie dont vous avez besoin. La posologie sera adaptée par votre médecin à intervalles d'au moins 4 semaines. La dose maximale de {NOM DU PRODUIT} est de 80 mg une fois par jour.

Les comprimés de {NOM DU PRODUIT} doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et peuvent être pris à tout moment de la journée, avec ou sans aliments. Essayez cependant de prendre votre comprimé tous les jours à la même heure.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La durée du traitement par {NOM DU PRODUIT} est déterminée par votre médecin.

Si vous pensez que l'effet de {NOM DU PRODUIT} est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus de {NOM DU PRODUIT} que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus de comprimés de {NOM DU PRODUIT} que vous n'auriez dû (plus que votre dose quotidienne habituelle), contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour avis.

Si vous oubliez de prendre {NOM DU PRODUIT}

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez simplement la prochaine dose prévue à l'heure normale. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre {NOM DU PRODUIT}

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament ou souhaitez arrêter de prendre votre traitement, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, {NOM DU PRODUIT} est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet..

Si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants, arrêtez de prendre vos comprimés et contactez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Rare : affecte 1 à 10 patients sur 10000 :

- Réaction allergique sévère entraînant un gonflement du visage, de la langue et de la gorge pouvant provoquer d'importantes difficultés à respirer.
- Pathologie sévère avec pelade et gonflement graves de la peau, cloques sur la peau, dans la bouche, sur la zone génitale et autour des yeux et une fièvre. Eruption cutanée de taches roses-rouges, particulièrement sur la paume des mains ou la plante des pieds, qui peuvent former des cloques.
- Faiblesse musculaire, endolorissement ou douleurs musculaires, associées à une sensation de malaise ou de fièvre, pouvant être causé par une atteinte musculaire anormale qui peut engager le pronostic vital et entraîner des problèmes aux reins.

Très rare : affecte moins de 1 patient sur 10.000

- La présence inattendue ou inhabituelle de saignements ou d'hématomes peut être le signe d'anomalies du fonctionnement de votre foie. Dans ce cas, consultez votre médecin dès que possible.

Autres effets indésirables éventuels de {NOM DU PRODUIT}

Effets indésirables fréquents (affectent 1 à 10 patients sur 100) :

- inflammation des cavités nasales, maux de gorge, saignement de nez
- réactions allergiques
- augmentation du taux de sucre dans le sang (si vous êtes diabétique, continuez à surveiller attentivement votre glycémie), augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang
- maux de tête
- nausées, constipation, flatulence, indigestion, diarrhée
- douleurs articulaires, douleur musculaires et maux de dos
- résultats d'analyse de sang montrant l'apparition d'une anomalie de la fonction du foie

Effets indésirables peu fréquents (affectent 1 à 10 patients sur 1000) :

- anorexie (perte d'appétit), prise de poids, diminution du taux de sucre dans le sang (si vous êtes diabétique, vous devez continuer à surveiller attentivement votre glycémie)
- cauchemars, insomnie
- sensations vertigineuses, engourdissement ou picotements dans les doigts et les orteils, diminution de la sensibilité à la douleur ou au toucher, modification du goût, perte de mémoire
- vision floue
- bourdonnements d'oreilles et/ou de tête
- vomissements, éructation, douleur abdominale haute et basse, pancréatite (inflammation du pancréas provoquant des maux d'estomac)
- hépatite (inflammation du foie)
- éruptions, éruptions et démangeaisons cutanées, urticaire, perte de cheveux
- douleur dans le cou, fatigue musculaire
- fatigue, sensation de malaise, faiblesse, douleur dans la poitrine, gonflement en particulier des chevilles (œdèmes), augmentation de la température
- présence de globules blancs dans les urines

Effets indésirables rares (affectent 1 à 10 patients sur 10.000) :

- troubles visuels
- saignement ou ecchymose inattendu
- cholestase (jaunissement de la peau et du blanc des yeux)
- lésion des tendons

Effets indésirables très rares (affectent moins de 1 patient sur 10000) :

- une réaction allergique : les symptômes peuvent inclure une respiration bruyante, une douleur ou oppression dans la poitrine, un gonflement de la paupière, du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, une difficulté à respirer, une perte de conscience
- perte d'audition
- gynécomastie (augmentation de la taille de la poitrine chez l'homme et la femme)

Effets indésirables éventuels rapportés avec certaines statines (médicaments du même type) :

- Troubles sexuels
- Dépression
- Troubles respiratoires, dont toux et/ou essoufflement persistant ou fièvre.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER {NOM DU PRODUIT}

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser {NOM DU PRODUIT} après la date de péremption mentionnée sur l'emballage intérieur et l'emballage extérieur après {EXP}. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient {NOM DU PRODUIT}

– La substance active est l'atorvastatine.

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

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

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

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

– Les autres composants sont :

[À compléter au niveau national.]

Qu'est ce que {NOM DU PRODUIT} et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national.]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

< {Tél.} >

< {Fax} >

< {E-mail} >

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'Espace Économique Européen sous les noms suivants :

Autriche, Bulgarie, République Tchèque, Estonie, Allemagne, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Roumanie, Slovaquie, Slovénie	Sortis
Belgique, Chypre, Finlande, Grèce, Irlande, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Suède, Royaume-Uni	Lipitor
Danemark, Grèce, Islande, Portugal, Espagne	Zarator
Finlande	Orbeos
France	Tahor
Allemagne	Atorvastatin Pfizer , Liprimar
Grèce	Edovin
Hongrie	Obradon
Italie	Torvast, Totalip, Xarator
Portugal	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Espagne	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[À compléter au niveau national]