

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Atorvastatine	40,00 mg
Sous forme d'atorvastatine calcique amorphe	41,44 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, ovale biconvexe, avec marqué « 40 » sur un côté et « A » sur l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Indications biologiques

- Réduction des hypercholestérolémies pures (type IIa) incluant l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou mixtes (type IIb) chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus, en complément d'un régime adapté et assidu,
- Réduction des hypercholestérolémies mixtes (type III) en complément d'un régime adapté et assidu chez l'adulte.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte, en addition à d'autres traitements hypolipémiants (notamment LDL aphérese) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Indications basées sur des études cliniques d'intervention

- Réduction des événements coronaires chez des patients adultes hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée ([voir rubrique 5.1](#)).
- Prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients adultes diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée ([voir rubrique 5.1](#)).

4.2. Posologie et mode d'administration

- L'atorvastatine est prescrite en association avec le régime ([voir rubrique 4.1](#)), en prise unique à tout moment de la journée, indépendamment des repas.
- La posologie initiale est de 10 mg/jour. La réponse thérapeutique s'observe en 2 semaines et est habituellement maximale après 4 semaines. Cette dose permet un contrôle satisfaisant chez la majorité des patients.
Si nécessaire, l'adaptation posologique se fera à intervalles d'au moins 4 semaines, en fonction de l'évolution de la cholestérolémie.
La posologie usuelle est de 10 voire 20 mg/j dans les hypercholestérolémies modérées.
Des posologies plus élevées peuvent être nécessaires dans les formes sévères, notamment dans les formes familiales homozygotes.
La dose maximale recommandée est de 80 mg.

Chez l'insuffisant rénal

Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale ([voir rubrique 5.2](#)).

Chez le sujet âgé

Il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé ([voir rubrique 5.2](#)).

Population pédiatrique

Hypercholestérolémie:

L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès.

Pour les patients 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.

Traitements associés

L'atorvastatine peut être associée aux chélateurs des acides biliaires.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE PRESCRIT dans les cas suivants:

- hypersensibilité à l'un des constituants du médicament,
- affection hépatique évolutive, élévation prolongée des transaminases sériques ([voir rubrique 4.4/Surveillance des tests hépatiques](#)),
- en association avec l'itraconazole, le kétoconazole, la télithromycine, le stiripentol et la delavirdine ([voir rubrique 4.5](#)),
- chez la femme qui allaite ([voir rubrique 4.6](#)).

Ce médicament EST GENERALEMENT DECONSEILLE en cas d'association aux fibrates ([voir rubrique 4.5](#)).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La découverte d'une grossesse survenue sous traitement par ATORVASTATINE EVOLUGEN nécessite d'interrompre le traitement ([voir rubrique 4.6](#)).

Surveillance hépatique

- Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être pratiquées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci, ainsi qu'en cas de signes ou de symptômes évocateurs d'une altération hépatique. La surveillance des transaminases sera plus fréquente en cas de prescription des doses les plus élevées.
- En cas d'élévation des transaminases ALAT ou ASAT, une surveillance s'impose jusqu'à résolution de l'anomalie. En cas d'augmentation persistante au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale, il est nécessaire d'interrompre le traitement.
- L'atorvastatine doit être utilisée avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou présentant des antécédents d'affection hépatique.

Effets musculaires:

L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, peut affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies. Ces atteintes musculaires peuvent rarement évoluer vers une rhabdomyolyse, caractérisée par des taux élevés de CPK (plus de 10 fois la limite supérieure de la normale), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale, et être fatale dans certains cas.

Un dosage régulier des taux de CPK ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques traités par statine. Cependant, le dosage des CPK est recommandé avant toute initiation d'un traitement par une statine chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse ainsi que chez ceux présentant des symptômes musculaires pendant un traitement par une statine (voir ci-dessous).

Avant 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 créatine phosphokinase (CPK) doit être mesuré dans les situations suivantes:

- Insuffisance rénale;
- Antécédent personnel ou familial de maladies musculaires génétiques;
- Antécédent personnel de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate;
- Abus d'alcool;
- Hypothyroïdie;
- Patients âgés (> 70 ans), d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

Dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer le bénéfice/risque du traitement et de bien surveiller le patient au plan clinique.

Si le taux initial de CPK est significativement élevé (plus de 5 fois la limite supérieure de la normale), le traitement ne sera pas instauré.

Mesure de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être mesurée après un exercice physique important ni en présence d'une autre cause possible d'augmentation de la CPK, car cela rendrait difficile l'interprétation des résultats. En cas d'élévation significative de la CPK (plus de 5 fois la limite supérieure de la normale) avant le traitement, celle-ci devra être systématiquement recontrôlée dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats. Si le taux initial de CPK > 5 fois la normale est confirmé, le traitement ne devra pas être initié.

Pendant le traitement

- Il est recommandé de demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicquée, crampes ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si les symptômes apparaissent alors qu'un patient est sous traitement, un dosage de CPK doit être effectué; si le taux de CPK est significativement élevé (plus de 5 fois la limite supérieure de la normale), le traitement doit être interrompu;
- Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK ne dépasse pas 5 fois la limite supérieure de la normale;
- Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK redevient normal, la réintroduction de l'atorvastatine ou d'une autre statine à la dose la plus faible peut être envisagée sous surveillance étroite.
- Le traitement par atorvastatine doit être interrompu en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK (plus de 10 fois la limite supérieure de la normale) ou de diagnostic ou de suspicion de rhabdomyolyse.

Dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes, il n'existe à l'heure actuelle que peu de données chez l'enfant.

Utilisation pédiatrique

La sécurité relative à la croissance n'est pas établie dans la population pédiatrique ([voir rubrique 4.8](#)).

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

Associations contre-indiquées

+ Itraconazole, kétoconazole (par extrapolation à partir de l'itraconazole)

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine) ([voir rubrique 4.3](#)).

+ Stiripentol

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine) ([voir rubrique 4.3](#)).

+ Delavirdine

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).

Utiliser une autre statine.

+ Télithromycine

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine) ([voir rubrique 4.3](#)).

Associations déconseillées

+ Fibrates, gemfibrozil

Risque d'addition d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse ([voir rubrique 4.4](#)).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ Vérapamil, diltiazem

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine.

Utiliser des doses plus faibles d'atorvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Erythromycine, clarithromycine

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine.

Utiliser des doses plus faibles d'atorvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Ciclosporine

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine.

Utiliser des doses plus faibles d'atorvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Inhibiteurs de protéases

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).

Utiliser des doses plus faibles d'atorvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Associations à prendre en compte

+ Jus de pamplemousse

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'hypolipémiant, avec risque de survenue d'effets indésirables, notamment musculaires.

Par ailleurs

Il n'a pas été observé d'interaction significative avec le propranolol et la digoxine, lors d'études effectuées chez le volontaire sain.

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.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'atorvastatine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Il n'y a pas d'indication à la prescription d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours de la grossesse, et la découverte fortuite d'une grossesse survenue en cours de traitement nécessite l'interruption de celui-ci. L'athérosclérose est un processus chronique, l'arrêt de l'hypocholestérolémiant durant la grossesse a peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

Allaitement

L'atorvastatine passant dans le lait maternel, le traitement est contre-indiqué en période d'allaitement ([voir rubrique 4.3](#)).

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les événements indésirables ci-dessous, sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquences:

Très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$).

Les effets indésirables sont généralement discrets et transitoires.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: Thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: Réaction d'hypersensibilité (urticaire).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents: Hypoglycémie, hyperglycémie, anorexie, prise de poids.

Affections psychiatriques

Fréquent: Insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquents: Hypoesthésie, paresthésie, vertiges, céphalées.

Peu fréquents: Neuropathie périphérique, amnésie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents: Acouphènes.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: Nausées, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, flatulences.

Peu fréquents: Vomissements.

Rare: Pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Rares: Hépatite, ictère cholestatique.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquents: Prurit, éruption.

Peu fréquent: Alopécie,

Rare: Eruption bulleuse.

Très rares: œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents: Myalgie, arthralgie, douleur dorsale ([voir rubrique 4.4](#)).

Rares: Myosite, crampes musculaires ([voir rubrique 4.4](#)).

Très rares: Rhabdomyolyse, myopathie, tendinopathies parfois compliquées de rupture ([voir rubrique 4.4](#)).

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent: Impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: Asthénie, douleurs thoraciques.

Peu fréquent: Malaise.

Rares: Œdème, œdème périphérique.

Investigations

Fréquents: Elévation des enzymes hépatiques: ASAT, ALAT (principalement en relation avec une cholestase), augmentation des CPK ([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.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. La prise en charge d'un patient ayant absorbé une quantité excessive d'atorvastatine doit être, selon les besoins, symptomatique et faire appel aux mesures de support. En raison de l'importante liaison du produit aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse n'est vraisemblablement pas à même d'augmenter significativement la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

HYPOCHOLESTEROLEMIANT ET HYPOTRIGLYCERIDEMIAN/INHIBITEUR DE L'HMG-CoA REDUCTASE.

Code ATC: **C10AA05**.

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

Les triglycérides et le cholestérol synthétisés dans le foie sont incorporés aux 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 haute affinité pour les LDL.

L'atorvastatine abaisse la cholestérolémie et les taux plasmatiques de lipoprotéines par le biais d'une inhibition de la HMG-CoA réductase et de la synthèse hépatique du cholestérol. Elle accroît 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 marquée et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL.

Une réduction significative des taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (définie par l'absence de récepteurs aux LDL) a été observée sous atorvastatine.

Au cours d'études contrôlées testant les doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg administrées en prise unique quotidienne pendant 6 semaines chez le sujet dyslipidémique, l'atorvastatine a réduit en moyenne les taux de cholestérol total (de 29 à 45 %), de LDL-C (de 39 à 60 %), d'apolipoprotéine B (de 32 à 50 %) et de triglycérides (de 19 à 37 %). Des augmentations variables du HDL-C et de l'apolipoprotéine A ont été observées.

Ces résultats s'avèrent valables en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, d'hypercholestérolémie non familiale ou d'hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients ayant un diabète non insulino-dépendant.

Dans deux études cliniques portant sur 64 patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote, dont seulement 9 patients âgés de moins de 14 ans, la baisse moyenne du LDL-C était de 22 %. Cependant 5 patients n'ont pas répondu au traitement.

Prévention des complications cardiovasculaires

Dans le bras hypolipémiant de l'étude Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-LLA), l'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué chez 10 305 patients

hypertendus âgés de 40 à 79 ans (5168 dans le groupe atorvastatine; 5137 dans le groupe placebo), sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité et avec des taux de CT ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Par ailleurs, tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants: sexe masculin, âge ≥ 55 ans, tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL ≥ 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie.

Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, les patients recevaient un traitement antihypertenseur (objectifs tensionnels: < 140/90 mmHg pour les patients non diabétiques et < 130/80 mmHg pour les diabétiques) auquel était ajouté soit de l'atorvastatine à la dose de 10 mg/jour (n = 5168), soit un placebo (n = 5137). L'effet du traitement par atorvastatine ayant dépassé par rapport au placebo le seuil de significativité prévu lors d'une analyse intermédiaire, ASCOT-LLA a été arrêté prématurément au bout de 3,3 ans au lieu de 5 ans. Par ailleurs, la pression artérielle était bien équilibrée et similaire chez les patients sous atorvastatine et sous placebo.

Ces modifications ont persisté pendant toute la durée de l'étude.

L'atorvastatine a réduit significativement:

- la fréquence des événements coronaires (critère composite associant les décès de cause coronaire et les infarctus non mortels) de 36 % (p = 0,0005), (placebo 3,0 %, atorvastatine 1,9 %).
- un critère associant les AVC mortels et non mortels de 26 % (p = 0,033), (placebo 2,3 %, atorvastatine 1,7 %).
- la fréquence des événements cardiovasculaires et procédures de revascularisation de 20 % (p = 0,0008), (placebo 9,5 %, atorvastatine 7,6 %)
- la fréquence des événements coronaires de tous types de 29 % (p = 0,0006), (placebo 4,8 %, atorvastatine 3,5 %).

La mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas été réduites de façon significative bien qu'une tendance favorable ait été observée.

Dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), l'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires et cérébrovasculaires mortels et non mortels a été évalué chez 2838 patients atteints de diabète de type 2 âgés de 40 à 75 ans, sans antécédent de maladies cardiovasculaires et avec un taux de LDL ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) et de TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl).

Par ailleurs, tous les patients avaient au moins un des facteurs de risque cardiovasculaire suivants: hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Dans cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo, les patients recevaient soit de l'atorvastatine à la dose de 10 mg/jour (n = 1428) soit un placebo (n = 1410) durant une période moyenne de 3,9 ans. L'effet du traitement par atorvastatine sur le critère primaire ayant atteint le seuil d'arrêt de l'étude prédéfini pour l'efficacité, CARDS a été arrêtée 2 ans avant la date prévue.

L'atorvastatine a réduit significativement:

- la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs (critère composite associant l'infarctus du myocarde sévère mortel et non mortel, l'infarctus du myocarde asymptomatique, la mort d'origine coronaire aiguë, l'angor instable, le pontage coronarien par greffe, l'angioplastie transluminale percutanée, la revascularisation, l'AVC) de 37 % (p = 0,0010), (placebo 9,0 %, atorvastatine 5,8 %);
 - la fréquence des infarctus du myocarde sévères mortels et non-mortels et des infarctus du myocarde asymptomatiques de 42 % (p = 0,0070) (placebo 4,5 %, atorvastatine 2,7 %);
 - la fréquence des AVC mortels et non mortels de 48 % (p = 0,0163), (placebo 2,8 %, atorvastatine 1,5 %).
- L'incidence globale des effets indésirables ou des effets indésirables sévères était similaire dans les deux groupes.

Population pédiatrique

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

Une étude en ouvert de 8 semaines pour évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et la tolérance de l'atorvastatine a été menée chez des enfants et des adolescents atteints d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée génétiquement et avec un taux initial de LDL-C ≥ 4 mmol/L. Un total de 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, ont été inclus. La Cohorte A a inclus 15 enfants, âgés de 6 à 12 ans et étant au stade 1 de Tanner. La Cohorte B a inclus 24 enfants, âgés de 10 à 17 ans et étant à un stade de Tanner ≥ 2.

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

Les valeurs moyennes de LDL-C, Chol-T, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la Semaine 2 chez tous les sujets. Pour les sujets chez qui la dose a été doublée, une diminution supplémentaire a été observée dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de dose. Les pourcentages moyens de diminution des paramètres lipidiques ont été similaires dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à leur dose initiale ou qu'ils aient eu leur dose initiale doublée.

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

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, suivie par une phase en ouvert, 187 garçons et filles post-ménarchie, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen 14,1 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou une hypercholestérolémie sévère ont été randomisés et ont reçu soit de l'atorvastatine (n=140) soit un placebo (n=47) pendant 26 semaines puis ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. La dose d'atorvastatine (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines puis a été augmentée à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,36 mmol/l. L'atorvastatine a réduit significativement les taux plasmatiques de Chol-T, LDL-C, triglycérides, et apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne du LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/l (intervalle: 1,81 - 6,26 mmol/l) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/l (intervalle: 3,93 - 9,96 mmol/l) dans le groupe placebo durant la phase en double aveugle de 26 semaines.

Une étude pédiatrique supplémentaire évaluant l'atorvastatine *versus* colestipol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie âgés de 10 à 18 ans a démontré que l'atorvastatine (N=25) a entraîné une réduction significative du LDL-C à la semaine 26 (p<0,05) par rapport au colestipol (N=31).

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en 1 à 2 heures.

L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine inchangée est d'environ 12 % et la biodisponibilité systémique de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase est de l'ordre de 30 %. La faible biodisponibilité systémique est attribuée à une dégradation pré-systémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à un effet de premier passage hépatique.

Distribution

Le volume de distribution de l'atorvastatine est très élevé (de l'ordre de 600 litres) et la liaison aux protéines plasmatiques forte (de l'ordre de 95 %).

Métabolisme

Sous l'effet du cytochrome P450 3A4, l'atorvastatine est métabolisée en dérivés ortho- et para-hydroxylés et en différents produits de bêta-oxydation. L'inhibition *in vitro* de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et para-hydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Les métabolites actifs sont responsables d'environ 70 % de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase circulante.

Élimination

L'atorvastatine est essentiellement éliminée par voie biliaire, après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Le produit ne semble toutefois pas subir un cycle entéro-hépatique significatif. La demi-vie moyenne d'élimination de l'atorvastatine inchangée est d'environ 14 heures chez l'homme. La demi-durée d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures, en raison de la contribution des métabolites actifs, et celle associée à la radio-activité totale peut atteindre 62,5 heures.

Populations particulières

Sujets âgés: les concentrations plasmatiques et les aires sous courbes d'atorvastatine sont plus élevées chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans) que chez les adultes jeunes. Les effets hypolipémiants sont similaires à ceux observés pour les plus jeunes.

Population pédiatrique: Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) étant au stade 1 de Tanner (N=15) ou à un stade de Tanner ≥ 2 (N=24), atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et présentant un LDL-C initial ≥ 4 mmol/L, ont été traités respectivement avec 5 ou 10 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé à croquer ou 10 ou 20 mg d'atorvastatine sous forme de comprimé pelliculé, une fois par jour. Le poids corporel a été la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de la population de l'atorvastatine. La clairance apparente après administration orale de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques est apparue similaire à celle des adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Une diminution constante du LDL-C et du Chol-T a été observée quelle que soit l'exposition à l'atorvastatine et à l'o-hydroxyatorvastatine.

Population féminine: les paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine sont différents selon le sexe (concentrations maximales supérieures d'environ 20 % et aires sous courbe inférieures d'environ 10 % chez la femme). Ces différences n'ont toutefois pas de retentissement clinique significatif.

Insuffisants rénaux: l'altération de la fonction rénale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine mais allonge sa demi-vie d'élimination terminale. Aucune répercussion clinique n'a été observée.

Insuffisants hépatiques: les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine sont considérablement accrues en cas d'hépatopathie alcoolique chronique ([voir rubrique 4.3](#))

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol 60, cellulose microcristalline, polyplasdone XL, carbonate de sodium anhydre, povidone, L-méthionine, stéarate de magnésium.

Pelliculage : opaglos 2 blanc 97W18453 (carboxyméthylcellulose sodique, maltodextrine, monohydrate de dextrose, dioxyde de titane, acide stéarique).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200, 500 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EVOLUPHARM
RUE IRENE CARON
Z.I. D'AUNEUIL
60390 AUNEUIL

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

- 417 234-7 ou 34009 417 234 7 6 : 4 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 235-3 ou 34009 417 235 3 7 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 237-6 ou 34009 417 237 6 6 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 238-2 ou 34009 417 238 2 7 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 239-9 ou 34009 417 239 9 5 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 240-7 ou 34009 417 240 7 7 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 241-3 ou 34009 417 241 3 8 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 243-6 ou 34009 417 243 6 7 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 244-2 ou 34009 417 244 2 8 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 245-9 ou 34009 417 245 9 6 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 246-5 ou 34009 417 246 5 7 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 247-1 ou 34009 417 247 1 8 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 417 248-8 ou 34009 417 248 8 6 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 579 829-6 ou 34009 579 829 6 6 : 200 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 579 830-4 ou 34009 579 830 4 8 : 500 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé

Atorvastatine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Atorvastatine 40,00 mg

Sous forme d'atorvastatine calcique amorphe 41,44 mg

Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîte de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200, 500 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

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

Sans objet.

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

Titulaire

EVOLUPHARM
RUE IRENE CARON
Z.I. D'AUNEUIL
60390 AUNEUIL

Exploitant

EVOLUPHARM
RUE IRENE CARON
Z.I. D'AUNEUIL
60390 AUNEUIL

Fabricant

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquette (Aluminium/Aluminium).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé

Atorvastatine

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

Titulaire

EVOLUPHARM

Exploitant

Sans objet

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé

Atorvastatine

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ?
3. COMMENT PRENDRE ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

1. QU'EST-CE QUE ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

HYPOCHOLESTEROLEMIANT ET HYPOTRIGLYCERIDEMIAN/INHIBITEUR DE L'HMG-Co A REDUCTASE

Indications thérapeutiques

Ce médicament est un hypocholestérolémiant qui abaisse la quantité de cholestérol dans votre sang. Il est habituellement prescrit lorsque les activités physiques, la perte de poids et les modifications de votre régime alimentaire n'ont pas permis d'abaisser suffisamment ce taux de cholestérol.

Ce médicament est préconisé dans le traitement de certaines hypercholestérolémies, lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant.

Ce médicament est également préconisé dans certaines formes d'hypercholestérolémies familiales en addition ou non à d'autres traitements.

Il est également indiqué en:

- Réduction des événements coronaires chez des patients hypertendus traités avec 3 facteurs de risque en prévention primaire, avec ou sans hyperlipidémie associée.
- Prévention des événements coronaires et cérébrovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque, avec ou sans hyperlipidémie associée.

La poursuite du régime est toujours indispensable.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants:

- allergie connue à l'un de ses composants ([voir Que contient ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ?](#)),
- affection hépatique en cours d'évolution, augmentation prolongée des enzymes du foie,
- en cas d'association à l'itraconazole, kétoconazole (*médicaments traitant certaines infections à champignons*), au stiripentol (*traitement de l'épilepsie*), à la télithromycine, à la delavirdine (*traitement d'une infection par le VIH*),
- chez la femme qui allaite ([voir Grossesse et allaitement](#)).

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ, sauf avis contraire de votre médecin, en cas d'association à un autre médicament prescrit pour le cholestérol, un fibrate ([voir Prise ou utilisation d'autres médicaments](#)).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé:

Mises en garde

- Dans le traitement des hypercholestérolémies, le respect scrupuleux du régime alimentaire prescrit par le médecin est indispensable.
- Un bilan hépatique sera effectué avant traitement et régulièrement sous traitement.
- Si vous présentez l'un des symptômes suivants: douleur musculaire, crampes ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre: arrêtez de prendre ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé et consultez votre médecin immédiatement ([voir Quels sont les effets indésirables éventuels ?](#)).

Précautions d'emploi

Utiliser ce médicament AVEC PRECAUTION dans le cas suivant:

- si vous consommez d'importantes quantités d'alcool ou si vous avez eu une maladie hépatique.
- si vous avez des problèmes rénaux, une insuffisance en hormones thyroïdiennes, un antécédent personnel ou familial de la maladie musculaire, si vous avez eu des problèmes musculaires lors d'un traitement précédent abaissant le taux de cholestérol (par exemple une autre «statine» ou un «fibrate»). Dans tous ces cas, votre médecin peut avoir besoin d'effectuer des analyses de sang avant et pendant votre traitement par ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé.
- si vous êtes âgé de plus de 70 ans.
- la consommation du jus de pamplemousse doit être évitée.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

AFIN D'ÉVITER D'ÉVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MÉDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTÉMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN. Il est particulièrement important que votre médecin sache si vous prenez un fibrate (un autre médicament qui baisse le cholestérol sanguin), ou si vous êtes traité pour une infection due à un champignon ou au VIH.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Ce médicament n'a pas d'indication pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin: lui seul pourra adapter le traitement à votre état.

En cas de désir de grossesse ou si vous souhaitez allaiter votre enfant, prévenez votre médecin.

L'atorvastatine passant dans le lait maternel, ce traitement ne doit pas être utilisé si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Sans objet.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

La dose initiale habituelle est de 10 mg une fois par jour chez les adultes et enfants âgés de 10 ans ou plus.

Si nécessaire, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum chez les adultes et jusqu'à 20 mg une fois par jour chez les enfants.

Dans tous les cas, se conformer strictement à la prescription de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Mode d'administration

Voie orale.

Fréquence d'administration

A prendre en une seule fois (indifféremment avant, pendant ou après le repas).

Durée du traitement

En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement devant être très prolongé et régulièrement surveillé.

Pour une bonne utilisation de ce médicament, il est indispensable de vous soumettre à une surveillance médicale régulière, qui comporte des contrôles sanguins réguliers du cholestérol. Les enzymes du foie (transaminases) seront aussi surveillés régulièrement.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Sans objet.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- Fréquents (plus d'un patient sur 100): insomnie, céphalées, vertiges, diminution de la sensibilité cutanée, sensation de picotement, de fourmillements, nausées, douleurs abdominales, digestion difficile, diarrhées, constipation, flatulences, éruption ou démangeaison au niveau de la peau, douleur musculaire, du dos ou des articulations, fatigue, douleurs au niveau du thorax;
- Peu fréquents (entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1000): diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopenie), perte d'appétit, augmentation ou diminution du taux de sucre dans le sang, troubles de l'humeur, tremblements, modification du goût, atteinte des nerfs des membres, perte de la

mémoire, troubles de la vue, bourdonnements dans les oreilles et/ou la tête, vomissements, perte des cheveux, réaction allergique de type urticaire, impuissance, malaise, prise de poids;

- Rares ou très rares (moins de 1 patient sur 1000): œdème, atteintes du foie (hépatite, jaunisse, augmentation du taux des enzymes du foie) ou du pancréas, réactions cutanées sévères pouvant parfois se manifester par un brusque gonflement du visage et du cou d'origine allergique, éruption bulleuse, décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre de façon très grave à tout le corps, tendinopathies (atteinte des tendons) parfois compliquées de rupture de tendons, inflammation des muscles, douleurs ou crampes musculaires intenses qui, très rarement ont évolué vers une rhabdomyolyse (destruction des cellules musculaires).

Si vous ressentez des douleurs musculaires, une sensibilité musculaire ou une faiblesse musculaire, contactez immédiatement votre médecin car les problèmes musculaires peuvent être grave dans de rares cas.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

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 SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est:

Atorvastatine 40,00 mg
Sous forme d'atorvastatine calcique amorphe 41,44 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Les autres composants sont:

Mannitol 60, cellulose microcristalline, polyplasdone XL, carbonate de sodium anhydre, povidone, L-méthionine, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opaglos 2 blanc 97W18453 (carboxyméthylcellulose sodique, maltodextrine, monohydrate de dextrose, dioxyde de titane, acide stéarique).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, ovale biconvexe, avec marqué « 40 » sur un côté et « A » sur l'autre côté

Boîte de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200, 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

EVOLUPHARM
RUE IRENE CARON
Z.I. D'AUNEUIL
60390 AUNEUIL

Exploitant

EVOLUPHARM
RUE IRENE CARON
Z.I. D'AUNEUIL
60390 AUNEUIL

Fabricant

ACTAVIS HF
REYKJAVIKURVEGUR 78
220 HAFNARFJORDUR
ISLANDE
ou

ACTAVIS LTD
BLB 016 BULEBEL INDUSTRIAL ESTATE
ZEJTUN ZTN 3000
MALTE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.