

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Non modifié

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 de la fonction 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 LSN, la posologie devra être diminuée ou ORBEOS devra être arrêté (voir rubrique 4.8).

ORBEOS doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - Etude SPARCL).

Dans une analyse a posteriori réalisée dans des sous-groupes de patients ayant fait un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) récent mais ne présentant pas d'insuffisance coronarienne, une fréquence plus élevée d'AVC hémorragique a été observée chez les patients traités par 80 mg d'atorvastatine par rapport aux patients sous placebo.

Ce risque élevé est particulièrement observé chez des patients ayant déjà fait un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion de l'étude.

Chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, la balance bénéfique/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertaine. De ce fait, le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique devra être soigneusement évalué avant toute initiation de traitement (voir rubrique 5.1).

Effets sur les muscles squelettiques

L'atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies qui peuvent évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale caractérisée par des taux élevés de créatine phosphokinase (CPK) (> 10 fois la LSN), une 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 fibraté.
- 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 rapport bénéfice/risque du traitement sera effectuée, ainsi qu'une surveillance clinique régulière, sont recommandées.

Si le taux initial de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN) le traitement ne doit pas 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 à d'autres traitements médicamenteux

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, l'ézétimibe, le telaprevir ou la combinaison tipranavir/ritonavir. 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 rapport bénéfice / risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué.

Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. De même, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'atorvastatine et d'acide fusidique est déconseillée, ainsi, une suspension temporaire du traitement par l'atorvastatine peut être envisagée au cours d'un traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.5).

Utilisation pédiatrique

La sécurité relative à la croissance n'est pas établie dans la population pédiatrique.

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant les troubles héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase 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 de transporteur protéique peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec 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 maximale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tel 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 (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir Tableau 1).

Gemfibrozil /Fibrates

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

Ézétimibe

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

Colestipol

L'association d'ORBEOS 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 lorsqu'ORBEOS et le colestipol sont administrés simultanément par rapport à une administration séparée.

Acide fusidique

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

Colchicine

Bien que les études d'interaction entre l'atorvastatine et la colchicine n'aient pas été réalisées, des cas de myopathie ont été rapportés lors d'une co-administration d'atorvastatine et de colchicine. Des précautions doivent être prises lors de la prescription d'atorvastatine avec de la colchicine.

Effet de l'atorvastatine sur les médicaments administrés en association

Digoxine

À l'état d'équilibre les concentrations plasmatiques de digoxine sont légèrement augmentées lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante d'ORBEOS 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 quatre premiers jours du traitement, ce temps se normalisant dans les 15 premiers jours du traitement par atorvastatine.

Bien que seulement de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine, puis au début du traitement à une fréquence suffisante pour s'assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'apparaît. Dès que la stabilité du temps de prothrombine est atteinte, le temps de prothrombine pourra être suivi à la fréquence habituellement pratiquée chez les patients traités par anticoagulants dérivés de la coumarine. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée.

Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses ont été seulement réalisées chez l'adulte. L'importance des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte et les précautions d'emploi de la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

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

Médicament administré en association et posologie	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Modification de 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 avec l'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/jour d'atorvastatine. Un suivi clinique adéquat de ces patients est recommandé.
Telaprevir 750 mg, toutes les 8h, 10 jours	20 mg DU	↑ 7,9 fois	
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 2 fois/jour pour les jours 5 à 7, puis 400 mg 2 fois/jour le jour 8), Pour les jours 4 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine	40 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 3,9 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 40 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.
Darunavir 300 mg 2x/jour/ Ritonavir 100 mg 2x/jour, 9 jours	10 mg 1x/jour pendant 4 jours	↑ 3,3 fois	
Itraconazole 200 mg 1x/jour, 4 jours	40 mg DU	↑ 3,3 fois	
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 1250 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, DU	80 mg, DU	↑ 18 %	Pas de recommandation spécifique.
Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 2 semaines	↓ moins de 1 % [^]	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).

[^] 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
10 mg DU	Tipranavir 500 mg 2x/jour /ritonavir 200 mg 2x/jour, 7 jours	Pas de changement	Pas de recommandation spécifique

10 mg 1x/jour Pendant 4 jours	Fosamprenavir 1400 mg 2x/jour, 14 jours	↓ 27%	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1x/jour Pendant 4 jours	Fosamprenavir 700 mg 2x/jour / ritonavir 100 mg 2x/jour, 14 jours	Pas de changement	Pas de recommandation spécifique

[&] Les résultats présentés en % représentent la différence en % par rapport au médicament seul (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. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Dans les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16066 patients (8755 patients traités par atorvastatine versus 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 ORBEOS sont issues d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation de la molécule.

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, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : hépatite.

Rare : cholestase.

Très rare : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, 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 ORBEOS. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la LSN) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par ORBEOS. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la LSN a été observée chez 2,5 % des patients sous ORBEOS, 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 LSN ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par ORBEOS (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale.

Investigations

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

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

Les évènements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- troubles sexuels.
- dépression.
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).
- Diabète : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : Carbonate de calcium, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, polysorbate 80, hypromellose, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane, talc.

Emulsion anti-mousse : siméticone, stéarates émulsifiants, épaississants, acide benzoïque, acide sorbique, acide sulfurique, eau.

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

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

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

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

Non modifié

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

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

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé :

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé.

Si vous présentez l'une des situations suivantes, ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé 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 fibraté).
- 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 ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé

- 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 ORBEOS 10 mg, comprimé pelliculé afin 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 ORBEOS 10 mg, comprimé pelliculé (voir rubrique 2 « Prise d'autres médicaments »).

Au cours de votre traitement avec ce médicament, si vous êtes diabétique ou si vous présentez un risque de survenue d'un diabète, vous serez suivi attentivement par votre médecin. Vous pouvez débiter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée.

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé :

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent modifier l'effet de ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé, ou l'effet de ces médicaments peut aussi être modifié en cas d'association avec ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé. 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 appelée rhabdomyolyse, décrits à la rubrique 4 :

- Des médicaments utilisés pour modifier le fonctionnement du système immunitaire, tels que la ciclosporine.
- Certains médicaments antibiotiques ou antifongiques, tels 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 au VIH, tels que le ritonavir, le lopinavir, l'atazanavir, l'indinavir, ou le darunavir, la combinaison de tipranavir/ritonavir etc.
- Certains médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite C, ex : télaprévir.
- D'autres médicaments connus pour interagir avec ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé tels que l'ézétimibe (qui diminue le cholestérol), la warfarine (qui diminue la coagulation sanguine), les contraceptifs oraux, le stiripentol (un anticonvulsivant utilisé pour le traitement de l'épilepsie), la cimétidine (utilisée pour les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac), la phénazone (un antidouleur), la colchicine (utilisé pour traiter la goutte) et les antiacides (contenant de l'aluminium ou du magnésium, utilisés pour soulager les problèmes d'estomac).
- Des 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.

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié

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

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

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

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

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

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé 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 : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000

- 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 tâches 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 : peut affecter jusqu'à 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 ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé

Effets indésirables fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- inflammation des fosses 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, douleurs musculaires et maux de dos.
- résultats d'analyse de sang montrant l'apparition d'une anomalie de la fonction hépatique.

Effets indésirables peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- 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 (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) :

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

Effets indésirables très rares (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- 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.
- diabète : vous pouvez débuter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée. Vous serez suivi attentivement par votre médecin au cours de votre traitement avec ce médicament.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.anism.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

5. COMMENT CONSERVER ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

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

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est : l'atorvastatine.

Chaque comprimé contient 20 mg d'atorvastatine équivalent à 21,70 mg d'atorvastatine calcique trihydratée.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : Carbonate de calcium, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, polysorbate 80, hyprolose, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane, talc.

Emulsion anti-mousse : siméticone, stéarates émulsifiants, épaississants, acide benzoïque, acide sorbique, acide sulfurique, eau.

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

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

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié