

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 20,73 mg d'atorvastatine calcique).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, elliptique, biconvexe, avec une barre de sécabilité sur une face et «20» embossé sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

L'atorvastatine est indiquée, en complément d'un régime alimentaire adapté, pour réduire les taux élevés de cholestérol total (C-total), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et des triglycérides chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 10 ans présentant une hypercholestérolémie primaire, y compris familiale (variante hétérozygote) ou mixte (correspondant aux Types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime alimentaire seul ou à d'autres mesures non pharmacologiques est insuffisante.

L'atorvastatine est également indiquée dans la réduction des taux de C-total et LDL-C chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-C) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients considérés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en association aux traitements correctifs des autres facteurs de risque.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Il convient d'avaler les comprimés en entier, sans les croquer ni les écraser.

Avant de commencer un traitement par atorvastatine, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard et doit le poursuivre pendant toute la durée du traitement par atorvastatine.

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

La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'ajustement de la posologie se fera à intervalles d'au moins 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour.

Chaque dose quotidienne d'atorvastatine est administrée en prise unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

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

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Dans une étude d'usage compassionnel portant sur 64 patients, l'information concernant le LDL récepteur était disponible chez 46 d'entre eux. Chez ces 46 patients, la baisse moyenne du LDL-C était d'environ 21%. L'atorvastatine était administrée à une dose allant jusqu'à 80 mg/jour.

La posologie d'atorvastatine chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10 à 80 mg par jour. L'atorvastatine sera utilisée chez ces patients en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-C) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Dans les études de prévention primaire, la dose était de 10 mg/jour. Une augmentation de la posologie peut être nécessaire pour atteindre le taux de LDL-C fixés par les recommandations en vigueur.

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Une atteinte rénale n'a aucun impact sur les concentrations plasmatiques d'atorvastatine, ni sur les effets lipidiques de l'atorvastatine ; il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il convient d'utiliser l'atorvastatine avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 et 5.2). L'atorvastatine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

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

Population pédiatrique

Hypercholestérolémie

L'utilisation pédiatrique doit être réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès.

Pour les enfants 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 d'enfants âgés de moins de 10 ans.

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

4.3. Contre-indications

L'atorvastatine est contre indiquée chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament.
- une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexplicquée des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- une myopathie.
- en cas de grossesse, au cours de l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement, puis régulièrement après l'instauration de celui-ci, ainsi qu'en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une altération hépatique. En cas d'élévation du taux sérique des transaminases, une surveillance s'impose jusqu'à normalisation. En cas d'augmentation persistante des transaminases dépassant 3 fois la LSN, la posologie devra être diminuée ou l'atorvastatine devra être arrêtée (voir rubrique 4.8).

L'atorvastatine doit être utilisée avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou présentant des antécédents d'affection hépatique.

Prévention des AVC par diminution agressive des taux de cholestérol (Etude SPARCL)

Dans une analyse à 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.

L'augmentation du risque est particulièrement observé chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire à l'inclusion dans l'étude. Pour les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou un infarctus lacunaire, le rapport bénéfice/ risque de l'atorvastatine 80 mg est incertain et le risque potentiel de survenue d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant le début du traitement (voir rubrique 5.1).

Effets sur les muscles squelettiques

L'atorvastatine comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, peut, dans de rares cas, affecter les muscles squelettiques et entraîner des myalgies, des myosites et des myopathies qui peuvent évoluer vers une rhabdomyolyse potentiellement fatale, caractérisée par des taux élevés de créatine phosphokinase (CPK) (> 10 fois la LSN), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

Avant 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 contrôlé dans les situations suivantes:

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire lors d'un traitement par une statine ou un fibrate.
- Antécédents d'affection hépatique et/ou de consommation excessive d'alcool.
- Chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité de contrôler le taux de CPK sera évaluée en fonction de la présence d'autres facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse.

Dans ces situations, une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, de même, qu'une surveillance clinique régulière sont recommandées.

Si le taux basal de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement ne doit pas débiter.

Mesure de la créatine phosphokinase

La mesure du taux de CPK ne doit pas être effectuée après un exercice physique important ni en présence de facteurs susceptibles d'en augmenter le taux, car cela rendrait difficile l'interprétation des résultats. En cas d'élévation significative de la CPK (> 5 fois la LSN) avant le traitement, celle-ci devra être systématiquement recontrôlée dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Pendant le traitement

- Il faut demander aux patients de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicable, crampe ou faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre.
- Si ces symptômes apparaissent alors qu'un patient est sous traitement, un dosage de CPK doit être effectué; si le taux de CPK est significativement élevé (> 5 fois la LSN), le traitement doit être interrompu.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si le taux de CPK est \leq 5 fois la LSN, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
- Si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK redevient normal, la reprise du traitement par l'atorvastatine ou par une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible sous étroite surveillance.
- L'atorvastatine doit être interrompue en cas d'augmentation cliniquement significative des taux de CPK (>10 fois la LSN) ou si une rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique d'atorvastatine comme la ciclosporine, l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, l'acide nicotinique, le gemfibrozil, d'autres fibrates ou les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Le risque de myopathie peut également être majoré en cas d'association à l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.

Dans le cas où l'association de ces médicaments est nécessaire, le bénéfice/risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Une dose initiale plus faible est recommandée pour les patients recevant d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique d'atorvastatine. Dans le cas de la ciclosporine, de la clarithromycine et de l'itraconazole, une dose maximale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée. Les patients concernés doivent bénéficier d'une surveillance clinique rapprochée (voir rubrique 4.5). L'interruption temporaire du traitement à l'atorvastatine peut être indiquée pendant le traitement à l'acide fusidique (voir rubrique 4.5).

Pneumopathie interstitielle

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

Population 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

Le risque de myopathie lors d'un traitement avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase augmente en cas d'association avec la ciclosporine, les fibrates, les antibiotiques de type macrolides y compris l'érythromycine, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du VIH ou l'acide nicotinique. Dans de rares cas, ces associations ont provoqué une rhabdomyolyse accompagnée d'une dysfonction rénale secondaire à une myoglobinurie. Dans les cas où l'association de ces agents avec l'atorvastatine est nécessaire, les bénéfices et les risques d'un traitement simultané doivent être soigneusement évalués. Une dose initiale plus faible est recommandée pour les patients recevant d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique d'atorvastatine. Dans le cas de la ciclosporine, de la clarithromycine et de l'itraconazole, une dose maximale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée (voir ci-dessous et rubrique 4.2). Les patients concernés doivent bénéficier d'une surveillance clinique étroite (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Des interactions peuvent se produire lorsque l'atorvastatine est administrée avec d'autres inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (tels que la ciclosporine, les antibiotiques de type macrolides y compris l'érythromycine, la télichromycine et la clarithromycine ; les antifongiques azolés y compris l'itraconazole et le kétoconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH). L'administration concomitante de ces médicaments peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Par conséquent, l'association de l'atorvastatine avec ces médicaments doit se faire sous surveillance étroite (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs des transporteurs

L'atorvastatine et ses métabolites sont des substrats du transporteur OATP1B1. L'administration concomitante d'atorvastatine 10 mg et de ciclosporine 5,2 mg/kg/jour entraîne une multiplication par 8,7 de l'exposition à l'atorvastatine. Dans les cas où l'administration concomitante d'atorvastatine et de ciclosporine est nécessaire, la dose d'atorvastatine ne doit pas excéder 10 mg.

Érythromycine, clarithromycine

L'érythromycine et la clarithromycine sont des inhibiteurs connus du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante d'atorvastatine 10 mg une fois par jour et d'érythromycine 500 mg quatre fois par jour entraîne une augmentation de 33% de l'exposition à l'activité totale de l'atorvastatine. L'administration concomitante d'atorvastatine 80 mg une fois par jour et de clarithromycine 500 mg deux fois par jour entraîne une multiplication par 4,4 de l'exposition à l'atorvastatine. Dans les cas où l'association de la clarithromycine et de l'atorvastatine est nécessaire, il est recommandé de prescrire des doses d'entretien plus faibles d'atorvastatine. Les patients nécessitant des doses supérieures à 40 mg doivent bénéficier d'une surveillance clinique étroite.

Itraconazole

L'administration concomitante d'atorvastatine 20 à 40 mg et d'itraconazole 200 mg par jour entraîne une multiplication de l'exposition à l'atorvastatine de 1,5 à 2,3 fois. Dans les cas où l'association d'itraconazole et d'atorvastatine est nécessaire, des doses initiales plus faibles d'atorvastatine sont recommandées. Les patients nécessitant une dose supérieure à 40 mg doivent bénéficier d'une surveillance clinique étroite.

Inhibiteurs de la protéase

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'inhibiteurs de la protéase, connus pour être des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

Diltiazem hydrochloride

L'administration concomitante d'atorvastatine 40 mg et de diltiazem 240 mg entraîne une augmentation de 51% de l'exposition à l'atorvastatine. Les patients concernés doivent bénéficier d'une surveillance clinique après le début du traitement au diltiazem ou après un ajustement de la dose.

Ézétimibe

L'utilisation de l'ézétimibe seul est associée à des cas de myopathies. Le risque de myopathies peut donc être majoré en cas d'utilisation concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine.

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse contient une ou plusieurs substances qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les taux plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La consommation d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse entraîne une augmentation de l'ASC de l'atorvastatine de 37% et une baisse de l'ASC de 20,4% pour le métabolite actif orthohydroxy. Néanmoins, de grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 l par jour pendant 5 jours) multiplie l'ASC de l'atorvastatine par 2,5 et l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase actifs (l'atorvastatine et ses métabolites) par 1,3. Par conséquent, la consommation de grandes quantités de jus de pamplemousse lors d'un traitement par atorvastatine n'est pas recommandée.

Inducteurs du cytochrome P450 3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine et des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (comme l'éfavirenz, la rifampicine et le millepertuis) peut entraîner des réductions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A4 et inhibition du transporteur hépatocytaire d'absorption 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.

Vérapamil et amiodarone

Aucune étude d'interactions entre l'atorvastatine et le vérapamil ou l'amiodarone n'a été réalisée. Le vérapamil et l'amiodarone sont des inhibiteurs connus de l'activité du CYP3A4 et l'association de ces substances avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine.

Autres traitements concomitants

Gemfibrozil / fibrates

L'utilisation de fibrates seuls est occasionnellement associée à des cas de myopathies. Le risque de myopathie induite par l'atorvastatine peut augmenter en cas d'administration concomitante de fibrates (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de gemfibrozil 600 mg deux fois par jour entraîne une augmentation de 24% de l'exposition à l'atorvastatine.

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de doses répétées de digoxine et d'atorvastatine 10 mg, les concentrations plasmatiques de digoxine à l'état d'équilibre ne sont pas modifiées. Cependant, les concentrations de digoxine augmentent d'environ 20% après administration de digoxine avec 80 mg d'atorvastatine par jour. Cette interaction peut s'expliquer par l'inhibition de la protéine de transport transmembranaire ou glycoprotéine-P. Les patients traités par digoxine doivent être surveillés de façon adéquate.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un contraceptif oral entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de noréthindrone et d'éthinylestradiol. Cet effet devra être pris en compte lors du choix des doses de contraceptifs oraux.

Colestipol

L'administration concomitante d'atorvastatine et de colestipol conduit à une diminution (d'environ 25%) des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs. Toutefois, les effets hypolipidémisants sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés ensemble par rapport à chacun des médicaments administrés seul.

Anti-acides

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'une suspension orale d'anti-acide contenant de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium diminue les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs d'environ 35% ; toutefois, la diminution du taux de LDL-C n'est pas modifiée.

Warfarine

L'administration concomitante d'atorvastatine et de warfarine provoque pendant les premiers jours du traitement une légère diminution du temps de prothrombine, qui revient à la normale dans les 15 jours de traitement à l'atorvastatine. Les patients traités par la warfarine doivent toutefois, être étroitement surveillés lorsque l'atorvastatine est associée à leur traitement.

Phénazone

L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine avec la phénazone entraîne un effet limité ou indétectable sur la clairance de la phénazone.

Cimétidine

Une étude d'interaction entre l'atorvastatine et la cimétidine a été conduite et n'a montré aucune interaction.

Amlodipine

Dans une étude d'interaction réalisée sur des sujets sains, l'administration concomitante d'atorvastatine 80 mg et d'amlodipine 10 mg a entraîné une augmentation de 18% de l'exposition à l'atorvastatine.

Acide fusidique

Bien qu'aucune étude d'interaction entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'ait été réalisée, des troubles musculaires sévères, comme la rhabdomyolyse, ont été rapportés après la commercialisation de cette association médicamenteuse. Une surveillance étroite des patients doit être mise en place et le traitement par atorvastatine devrait être temporairement suspendu.

Autres

Lors des études cliniques au cours desquelles l'atorvastatine était administrée avec des médicaments antihypertenseurs ou hypoglycémisants, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'importance des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Il convient de tenir compte des interactions concernant les adultes mentionnées ci-dessus et des mises en garde de la rubrique 4.4 pour la population pédiatrique.

4.6. Grossesse et allaitement

L'atorvastatine est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures de contraception adéquates. La sécurité d'emploi de l'atorvastatine pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été démontrée (voir rubrique 4.3).

Des études chez l'animal ont démontré que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pouvaient modifier le développement des embryons ou des fœtus. Chez le rat, le développement de la progéniture a été retardé et la survie postnatale a été diminuée après exposition des femelles à des doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg/kg/jour (correspondant à une exposition clinique systémique).

Chez les rats, les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs dans le lait sont identiques à celles retrouvées dans leur plasma. L'excrétion de ce médicament ou de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est pas démontrée.

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

L'atorvastatine a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16066 patients (8755 patients sous atorvastatine ; 7311 patients recevant un placebo), traités pendant une durée moyenne de 53 semaines. 5,2% des patients traités par atorvastatine ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0% des patients recevant un placebo.

Les paragraphes ci-après présentent le profil des effets indésirables de l'atorvastatine sur la base des données issues des études cliniques et d'une large expérience acquise depuis la commercialisation du produit.

Les fréquences estimées des événements sont classées de la façon suivante : fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1,000$) ; très rares ($\leq 1/10000$).

Infections et infestations

Fréquents : rhinopharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rares : thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquents : réactions allergiques.

Très rares : anaphylaxie.

Affections endocriniennes

Fréquents : hyperglycémie.

Peu fréquents : alopecie, hypoglycémie, pancréatite.

Affections psychiatriques

Fréquents : perte de mémoire.

Peu fréquents : amnésie, cauchemars, insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquents : céphalées.

Peu fréquents : vertiges, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie.

Rares : neuropathie périphérique.

Affections oculaires

Peu fréquents : vision trouble.

Rares : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents : acouphènes.

Très rares : perte de l'audition.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents : douleur pharyngolaryngée, épistaxis.

Affections gastro-intestinales

Fréquents : constipation, flatulence, dyspepsie, nausées, diarrhées.

Peu fréquents : anorexie, vomissements, inconfort abdominal, éructation.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquents : hépatite.

Rares : cholestase.

Très rares : insuffisance hépatique.

Affections de la peau et des tissu sous-cutané

Peu fréquents : urticaire, éruption cutanée, prurit.

Rares : œdème angioneurotique.

Très rares : dermatose bulleuse (y compris érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : myalgie, arthralgie, douleurs des extrémités, douleurs musculo-squelettiques, spasmes musculaires, œdème des articulations.

Peu fréquents : douleurs cervicales, fatigue musculaire.

Rares : myopathie, myosite, rhabdomyolyse.

Très rares : rupture des tendons.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquents : dysfonctionnement sexuel.

Très rares : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : dorsalgie, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue.

Peu fréquent : malaise, prise de poids, fièvre.

Investigations

Fréquents : anomalie des tests hépatiques, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

Peu fréquents : leucocyturie.

Une augmentation des transaminases sériques a été constatée chez certains patients prenant de l'atorvastatine. Ces augmentations sont habituellement mineures et transitoires, et ne requièrent pas l'interruption du traitement. Des augmentations des transaminases sériques cliniquement significatives (>3 fois la LSN) ont été observées chez 0,8% des patients traités par atorvastatine. Elles étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Des augmentations des taux de CPK (> 3 fois la LSN) ont été observées chez 2,5% des patients traités par atorvastatine.

Des concentrations de plus de 10 fois la LSN ont été rapportées chez 0,4% des patients traités par atorvastatine (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés avec certaines statines :

- dépression.
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La base de données de sécurité clinique contient des données pour 249 patients pédiatriques qui ont reçu de l'atorvastatine, 7 d'entre eux avaient moins de 6 ans, 14 patients avaient entre 6 et 9 ans et 228 patients avaient entre 10 et 17 ans.

Affections du système nerveux

Fréquents : céphalées.

Affections gastro-intestinales

Fréquents : douleur abdominale.

Investigations

Fréquents : 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 pas de traitement spécifique du surdosage de l'atorvastatine. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins.

La fonction hépatique et les taux de CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importante liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipémiants : inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, code ATC : C10AA05

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

L'atorvastatine abaisse la cholestérolémie et les taux plasmatiques de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et la synthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL.

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

Au cours d'une étude dose-réponse, l'atorvastatine a réduit les taux de C-total (30% - 46%), de LDL-C (41% - 61%), d'apolipoprotéine B (34% - 50%) et de triglycérides (14% - 33%) et a entraîné des augmentations variables du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

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

Athérosclérose

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

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

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

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

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

Prévention des maladies cardiovasculaires

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

Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge \geq 55 ans, tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C $>$ 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients n'étaient pas considérés comme ayant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

Les patients recevaient un traitement antihypertenseur (à base d'amlodipine ou d'aténolol) associé soit à de 10 mg/jour d'atorvastatine (n=5 168), soit à un placebo (n = 5 137).

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

Evénement	Réduction du risque relatif (%)	Nbre d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu ¹ (%)	Valeur de P
Décès d'origine coronaire et infarctus du myocarde non fatals	36%	100 vs. 154	1.1%	0.0005
Total des événements cardiovasculaires et procédures de revascularisation	20%	389 vs. 483	1.9%	0.0008
Total des événements coronariens	29%	178 vs 247	1.4%	0.0006

¹ sur la base de la différence des taux d'évènements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3 ans

La diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire n'était pas significative (185 versus 212 événements, $p=0,17$ et 74 versus 82 événements, $p=0,51$). Des analyses en sous-groupes en fonction du sexe (81 % d'hommes, 19 % de femmes) ont montré un bénéfice de l'atorvastatine chez les hommes mais pas chez les femmes; ceci pouvant être expliqué peut être par le faible nombre d'évènement dans le groupe des femmes. La mortalité totale et cardiovasculaire était numériquement plus élevée dans le groupe des femmes (38 versus 30 et 17 versus 12), mais sans atteindre la significativité statistique. Une interaction significative en fonction du traitement antihypertenseur initial a été observée. L'atorvastatine diminue le nombre de « décès d'origine coronaire et IDM non fatal » (critère principal) chez les patients traités par amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), contrairement à ceux traités par aténolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les événements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin Diabètes Study (CARDS). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2, âgés de 40 à 75 ans, sans antécédents de maladies cardiovasculaires, présentant un taux de LDL-C \leq 4,14 mmol/l (160 mg/dl) et un taux de TG \leq 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Tous les patients avaient au moins 1 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : hypertension, tabagisme, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie.

Les patients recevaient soit de l'atorvastatine à la dose de 10 mg/jour (n = 1428) soit un placebo (n = 1410) pendant une période moyenne de 3,9 ans.

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

Evénement	Réduction du risque relatif (%)	Nbre d'événements (atorvastatine vs placebo)	Réduction du risque absolu ¹ (%)	Valeur de P
Evénements cardiovasculaires majeurs (IDM aigu fatal et non fatal, IDM asymptomatique, décès d'origine coronaire, angor instable, pontage aorto-coronarien, ACTP, revascularisation, AVC)	37%	83 vs. 127	3.2%	0.0010
IDM (IDM aigus fatals et non-fatals, asymptomatique)	42%	38 vs. 64	1.9%	0.0070

<i>Evénement</i>	<i>Réduction du risque relatif (%)</i>	<i>Nbre d'événements (atorvastatine vs placebo)</i>	<i>Réduction du risque absolu¹ (%)</i>	<i>Valeur de P</i>
Accidents vasculaires cérébraux (fatal et non-fatal)	48%	21 vs 39	1.3%	0.0163

¹ sur la base de la différence des taux d'évènements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,9 ans

IDM = infarctus du myocarde ; ACTP = angioplastie coronarienne transluminale percutanée ;

Aucune différence de l'effet du traitement en fonction du sexe, de l'âge ou du taux de LDL-C initial du patient n'a été observée. Concernant le taux de mortalité, une tendance favorable a été observée (82 décès versus 61 dans les groupes placebo et atorvastatine respectivement, p=0,0592).

Récidive des accidents vasculaires cérébraux

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récurrence des AVC a été évalué chez 4 731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours des 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60 % des patients étaient des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen : 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL-C de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Le taux moyen de LDL-C était de 73 mg/dl (1,9 mmol/l) sous atorvastatine et de 129 mg/dl (3,3 mmol/l) sous placebo. La durée moyenne du suivi était de 4,9 ans.

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

Une analyse réalisée a posteriori a montré que 80 mg d'atorvastatine diminuait la fréquence des accidents ischémiques de 9,2 % (218/2 365) versus 11,6 % (274/2366) sous placebo (p=0,01), et augmentait la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2 365) versus 1,4 % (33/2 366) sous placebo (p=0,02).

- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (IC à 95 % : 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : 0,27-9,82).
- Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine versus 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC à 95 % : 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo) ; soit un risque relatif de 0,76 (IC à 95 % : 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80mg d'atorvastatine par jour ayant un antécédent d'infarctus lacunaire.

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

Population pédiatrique

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

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

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, C-total, 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 C-total 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-ménarche, 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 C-total, 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 taux de LDL-C a été diminué de 36 %.

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

L'Agence Européenne du Médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats des études avec l'atorvastatine chez les enfants âgés de 0 à 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 dans la prévention des événements cardiovasculaires (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante. Après administration orale, les comprimés pelliculés d'atorvastatine ont une biodisponibilité de 95% à 99% en comparaison à une solution orale. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % ; la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase étant d'environ 30 %. La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

Le volume moyen de distribution de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ≥ 98%.

Métabolisme

L'atorvastatine est largement métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en divers produits de bêta-oxydation. A l'exception d'autres voies métaboliques, ces produits sont ultérieurement métabolisés par glucuroconjugaison. L'inhibition *in vitro* de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité inhibitrice circulante de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs.

Élimination

L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir un cycle entéro-hépatique important. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

Populations particulières

Sujet âgé : Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez le sujet âgé sain que chez le jeune adulte sain alors que les effets sur les paramètres lipidiques sont comparables à ceux observés chez les adultes 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 était la seule covariable significative dans le modèle pharmacocinétique de 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 C-total a été observée quelle que soit l'exposition à l'atorvastatine et à l'o-hydroxyatorvastatine.

Sexe : Les concentrations de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (chez les femmes : C_{max} environ 20 % plus élevée et ASC environ 10 % plus basse). Ces différences n'ont pas de significativité clinique, aucune différence cliniquement significative sur les paramètres lipidiques n'étant observée entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques ou sur l'effet de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sur les paramètres lipidiques.

Insuffisance hépatique : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont très augmentées (environ 16 fois pour la C_{max} et environ 11 fois pour l'ASC) chez des patients présentant une insuffisance chronique due à l'alcool (classe B de Childs-Pugh).

5.3. Données de sécurité préclinique

L'atorvastatine ne s'est pas montrée carcinogène chez le rat. La dose maximale utilisée chez le rat était 63 fois supérieure à la dose maximale humaine (80 mg/jour) sur la base d'un rapport pondéral en mg/kg et 8 à 16 fois supérieure sur base des valeurs de l'ASC (0 - 24 heures) déterminées par l'activité inhibitrice totale. Au cours d'une étude de deux ans chez la souris, les incidences d'adénome hépatocellulaire chez le mâle et de carcinome hépatocellulaire chez la femelle ont été augmentées à la dose maximale utilisée, celle-ci étant 250 fois supérieure à la dose maximale utilisée chez l'homme, sur la base d'un rapport pondéral en mg/kg. L'exposition systémique était de 6 à 11 fois supérieure, sur base des ASC (0 - 24). L'atorvastatine n'a démontré aucun effet mutagène ou clastogène potentiel lors de 4 tests *in vitro* (avec ou sans activation métabolique) et d'un test *in vivo*. Lors des études chez l'animal, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité des mâles ou des femelles à des doses allant jusqu'à 175 et 225 mg/kg/jour respectivement et ne s'est pas montrée tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, maltose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose, citrate de triéthyle (E1505), polysorbate 80, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 ou 112 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/Aluminium/PVC-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

BIOKANOL PHARMA GMBH
KEHLER STR. 7
76437 RASTATT
ALLEMAGNE

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

- 217 409-8 ou 34009 217 409 8 1 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 217 410-6 ou 34009 217 410 6 3 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 217 411-2 ou 34009 217 411 2 4 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 217 412-9 ou 34009 217 412 9 2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 217 413-5 ou 34009 217 413 5 3 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 217 414-1 ou 34009 217 414 1 4 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 217 415-8 ou 34009 217 415 8 2 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 217 416-4 ou 34009 217 416 4 3 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 217 417-0 ou 34009 217 417 0 4 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 580 905-4 ou 34009 580 905 4 7 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-Aluminium).
- 580 906-0 ou 34009 580 906 0 8 : 112 comprimés sous plaquettes thermoformées (PA/ Aluminium /PVC-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

Boîte en carton pliante.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé

Atorvastatine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 20,73 mg d'atorvastatine calcique)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîte de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, ou 112 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

Sans objet.

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 MARCHE

Titulaire

BIOKANOL PHARMA GMBH
KEHLER STR. 7
76437 RASTATT
ALLEMAGNE

Exploitant

BIOKANOL PHARMA GMBH
KEHLER STR. 7
76437 RASTATT
ALLEMAGNE

Fabricant

Sans objet.

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

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 THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé

Atorvastatine

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

Titulaire

BIOKANOL PHARMA GMBH

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

SPUMENIE 20 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 SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

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

Classe pharmacothérapeutique

SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé appartient à un groupe de médicaments appelés statines ; ce sont des médicaments qui interviennent dans la régulation des lipides (graisses).

Indications thérapeutiques

SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé est utilisé pour diminuer la quantité de lipides, appelés cholestérol et triglycérides, dans le sang lorsqu'un régime pauvre en graisses et des modifications de mode de vie ne sont pas suffisantes. Si vous présentez des facteurs de risque de survenue de maladie cardiaque, SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé pour réduire ce risque, même si vos taux de cholestérol sont normaux. Un régime standard pour diminuer le taux de cholestérol doit être maintenu pendant le traitement.

Le cholestérol est une substance naturelle de l'organisme et est nécessaire pour une croissance normale. Cependant, s'il y a trop de cholestérol dans le sang, il peut se déposer sur les parois des vaisseaux sanguins, qui peuvent à la longue être obstrués. Ceci est une des causes les plus fréquentes de maladie cardiaque. Il est reconnu que des taux élevés de cholestérol augmentent le risque de maladie cardiaque. D'autres facteurs augmentent également le risque de maladie cardiaque, notamment, une tension artérielle élevée, un diabète, un poids corporel élevé, un manque d'exercice, le tabagisme ou un antécédent familial de maladie cardiaque.

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'atorvastatine ou à un autre médicament similaire utilisé pour diminuer les lipides dans le sang ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament - voir rubrique 6 pour plus d'informations.
- si vous avez ou avez déjà eu une maladie qui affecte le foie.
- si vous avez eu des résultats d'analyse des tests de votre fonction hépatique anormaux et inexplicables.
- si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants et que vous n'utilisez pas de moyen de contraception fiable.
- si vous êtes enceinte, essayez de le devenir ou si vous allaitez.
- si vous souffrez d'une affection des muscles appelée myopathie (douleurs musculaires ou courbatures répétées ou inexplicables).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé :

Si vous présentez l'une des situations suivantes, SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé peut ne pas être adapté pour vous :

- si vous avez des problèmes aux reins.
- si vous avez une glande thyroïde qui ne fonctionne pas suffisamment (hypothyroïdie).
- si vous avez souffert de courbatures ou de douleurs musculaires répétées ou inexplicables, ou si vous avez un antécédent personnel ou familial de problèmes aux muscles.
- si vous avez déjà eu des problèmes aux muscles pendant un traitement avec des médicaments pour diminuer les lipides (par exemple d'autres « statines » ou des « fibrates »).
- si vous buvez régulièrement de grandes quantités d'alcool.
- si vous avez un antécédent de maladie du foie.
- si vous êtes âgé de plus de 70 ans.

Si vous avez une insuffisance respiratoire sévère, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre l'atorvastatine.

Si vous présentez l'une des situations présentée ci-dessus, votre médecin devra réaliser un contrôle sanguin avant, et éventuellement pendant, votre traitement avec SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé afin de d'évaluer votre risque de survenue d'effets indésirables musculaires. En effet, le risque d'effets indésirables musculaires peut-être majoré en cas de prise simultanée de certains médicaments avec SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé (voir rubrique 2 « Prise d'autres médicaments »).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments :

Certains médicaments peuvent modifier l'effet de SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé, ou l'effet de ces médicaments peut aussi être modifié en cas d'association avec SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé. Ce type d'interaction peut réduire l'efficacité de l'un des médicaments, ou des deux. Cela peut aussi augmenter le risque de survenue et la sévérité des effets indésirables, y compris la destruction musculaire rare, mais grave appelée rhabdomyolyse (voir ci-dessous) :

- médicaments utilisés pour modifier le fonctionnement de votre système immunitaire, par exemple la ciclosporine.
- certains médicaments antibiotiques ou antifongiques, par exemple l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, la rifampicine, l'acide fusidique.
- d'autres médicaments utilisés pour réguler les taux de lipides, par exemple le gemfibrozil, d'autres fibrates, l'acide nicotinique, les produits dérivés, le colestipol, l'ézétimibe.
- certains inhibiteurs du canal calcique utilisés en cas d'angine de poitrine ou de tension artérielle élevée, par exemple la nifédipine ; des médicaments utilisés pour contrôler le rythme cardiaque, comme la digoxine ou l'amiodarone.
- les inhibiteurs de la protéase utilisés dans le traitement du VIH, comme le nelfinavir.
- d'autres médicaments connus pour interagir avec l'atorvastatine, incluant la warfarine (qui diminue la coagulation du sang), les contraceptifs oraux, la phénazone (un antidouleur) et les anti-acides (produits contre l'indigestion contenant de l'aluminium et du magnésium).

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

Aliments et boissons

Consultez la rubrique 3 pour obtenir des instructions relatives à la prise du SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé. Vous devez tenir compte des informations ci-dessous :

Jus de pamplemousse

Ne prenez pas plus d'un ou deux petits verres de jus de pamplemousse par jour car de grandes quantités de jus de pamplemousse peuvent modifier les effets de l'atorvastatine.

Alcool

Évitez de boire trop d'alcool pendant que vous prenez ce médicament (voir rubrique 2 « Faites attention avec SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé » pour plus de détails).

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous essayez de le devenir. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent prendre des mesures de contraception adéquates.

Ne prenez pas SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé si vous allaitez.

La sécurité d'emploi de l'atorvastatine pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été démontrée.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Ne conduisez pas si ce médicament affecte votre capacité de conduite. N'utilisez pas d'appareils ou de machines si votre capacité à les utiliser est affectée par ce médicament.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE SPUMENIE 20 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

La dose initiale habituelle de SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé est de 10 mg une fois par jour chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 10 ans. Cette posologie pourra être augmentée par votre médecin si nécessaire, jusqu'à la posologie dont vous avez besoin. Votre médecin adaptera la posologie à intervalles d'au moins 4 semaines. La dose maximale de SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé est de 80 mg une fois par jour pour les adultes et de 20 mg une fois par jour pour les enfants.

Les comprimés de SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé doivent être avalés en entier avec un peu d'eau et peuvent être pris à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture. Cependant, essayez de toujours prendre votre comprimé au même moment de la journée.

Prenez toujours SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé exactement comme indiqué par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avant de commencer le traitement, votre médecin vous prescrira un régime pauvre en cholestérol, que vous devrez suivre tout au long du traitement avec SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé.

La durée de traitement avec SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé sera déterminée par votre médecin.

Veillez consulter votre médecin si vous pensez que les effets de SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé sont trop forts ou trop faibles.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés de SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé (plus que votre dose quotidienne habituelle), contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour demander conseil.

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

Si vous oubliez de prendre SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé :

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

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé :

N'arrêtez pas de prendre l'atorvastatine sans demander l'avis de votre médecin au préalable.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les effets indésirables suivants sont importants et requièrent une action immédiate si vous les constatez :

- Œdème angioneurotique (gonflement du visage, de la langue et de la trachée qui peut provoquer une grande difficulté de respiration). C'est une réaction très rare, qui peut être sévère lorsqu'elle apparaît. Vous devez arrêter de prendre SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé et consulter immédiatement votre médecin si cela arrive.
- Des patients ont occasionnellement développé une détérioration ou une inflammation des muscles, qui très rarement a progressé vers un état sévère, potentiellement mortel (appelé « rhabdomyolyse »). Si vous présentez une faiblesse, une sensibilité ou une douleur musculaire et particulièrement, si en même temps vous ne vous sentez pas bien ou avez de la fièvre, arrêtez de prendre SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé et prévenez immédiatement votre médecin.

Des effets très rares affectent moins de 1 patient sur 10000 prenant SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé :

- Si vous constatez des problèmes de saignements inattendus ou inhabituels, cela peut suggérer une affection du foie. Vous devez consulter votre médecin le plus vite possible.

Autres effets indésirables possibles de SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé :

Effets indésirables fréquents (se produisant dans plus d'1 cas sur 100 et moins d'1 cas sur 10) :

- Nausées, douleur abdominale, constipation, flatulence, indigestion, maux de tête, douleur musculaire, asthénie, diarrhée, réactions allergiques, douleur articulaire et dorsalgie, inflammation des voies nasales, douleur dans la gorge, saignement de nez, les résultats des tests sanguins évaluant la fonction du foie peuvent devenir anormaux, augmentation de la glycémie (si vous êtes diabétique, vous devez poursuivre la surveillance attentive de votre glycémie), augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

D'autres effets indésirables moins fréquents ont été observés chez certains patients prenant du SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé ou d'autres médicaments du même type. Tous ces effets n'ont pas forcément été reliés à l'utilisation de ces médicaments.

Effets indésirables peu fréquents (se produisant dans plus d'1 cas sur 1000 et moins d'1 cas sur 100) :

- Anorexie (perte d'appétit), vomissements, urticaire, éruption cutanée et démangeaisons, fatigue musculaire, engourdissement ou fourmillements dans les doigts et les orteils, réduction de la sensation à la douleur ou au toucher, faiblesse, douleur thoracique, gonflement (oedème), surtout des chevilles, sifflements dans les oreilles et/ ou la tête, prise de poids, perte de mémoire, sensation de malaise, fatigue, difficultés sexuelles, chute de cheveux, hépatite (inflammation du foie), pancréatite (inflammation du pancréas entraînant une douleur à l'estomac), vertiges, inconfort gastrique, éructation, altération du goût, cauchemars, insomnie, vision trouble, douleur cervicale, augmentation de la température, présence de globules blancs dans les urines, baisse de la glycémie (si vous avez du diabète, surveillez attentivement votre glycémie).

Effets indésirables rares (se produisant dans plus d'1 cas sur 10000 et moins d'1 cas sur 1000) :

- Faiblesse musculaire, troubles visuels, saignements ou hémorragies inattendues, cholestase (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), rhabdomyolyse (douleur et faiblesse musculaire sévère, souvent associée à de la fièvre), oedème angioneurotique (gonflement du visage, de la langue et de la trachée pouvant entraîner une grande difficulté de respiration).

Effets indésirables très rares (se produisant dans moins d'1 cas sur 10000) :

- Le syndrome de Stevens-Johnson (apparition de cloques sur la peau, la bouche, les yeux et les parties génitales), érythème multiforme (éruption rouge parcellaire), modifications des fonctions hépatiques, perte de l'audition, gynécomastie (grossissement des seins chez l'homme et la femme), rupture du tendon.

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

- Dépression.
- Problèmes respiratoires, y compris toux persistante et/ ou essoufflement ou fièvre.

Si des effets indésirables apparaissent, veuillez en informer votre médecin, qui prendra les mesures nécessaires.

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 SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser SPUMENIE 20 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

Pas de précautions particulières de conservation.

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 SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est : atorvastatine.

Chaque comprimé contient 20 mg d'atorvastatine équivalent à 20,73 mg d'atorvastatine calcique.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline, carbonate de sodium anhydre, maltose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose, citrate de triéthyle (E1505), polysorbate 80, dioxyde de titane (E171).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que SPUMENIE 20 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, elliptique, biconvexe, avec une barre de sécabilité sur une face et «20» embossé sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

Boîte de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 ou 112 comprimés sous plaquettes thermoformées.

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

BIOKANOL PHARMA GMBH
KEHLER STR. 7
76437 RASTATT
ALLEMAGNE

Exploitant

BIOKANOL PHARMA GMBH
KEHLER STR. 7
76437 RASTATT
ALLEMAGNE

Fabricant

TEVA PHARMA S.L.U
C/C, N. 4, POLIGONO INDUSTRIAL MALPICA
50016 ZARAGOZA
ESPAGNE

ou

HELM AG
NORDKANALSTRASSE 28
20097 HAMBURG
ALLEMAGNE

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

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

Conformément à la réglementation en vigueur.

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.