

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notable : chaque comprimé contient 54,50 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, rond de 7,1 mm de diamètre, avec « 20 » gravé sur une face et « ATV » sur l'autre face.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

###### **Hypercholestérolémie**

ORBEOS est indiqué en complément d'un régime alimentaire pour réduire les taux élevés de cholestérol total (chol-T), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

ORBEOS est aussi indiqué pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL-C) ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

###### **Prévention des maladies cardiovasculaires**

Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter 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

###### **Posologie**

Avant de commencer un traitement par ORBEOS, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard. Ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par ORBEOS.

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

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

###### **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)**

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

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1).

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

### Prévention des maladies cardiovasculaires

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

### Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance hépatique

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

### Utilisation chez le sujet âgé

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

## **Population pédiatrique**

### Hypercholestérolémie :

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

Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0.5 mg/kg, sont limitées.

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

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

## **Mode d'administration**

ORBEOS est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en une seule prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

## **4.3. Contre-indications**

ORBEOS est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament.
- atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable (voir rubrique 4.6).

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

##### Effets hépatiques

Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées avant le début du traitement puis régulièrement après l'instauration de celui-ci. Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés chez les patients développant des signes ou symptômes évoquant une altération 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 myoglobinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

##### Avant l'initiation du traitement

L'atorvastatine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Avant de débuter 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 bénéfique/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 débuter.

##### 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 inexplicable, 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 et l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.

Dans le cas où l'association de ces médicaments est nécessaire, le 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.

#### 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.

## 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 <sup>&amp;</sup>	Recommandations cliniques <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2x/jour/ Ritonavir 200 mg 2x/jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le 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.
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.
Clarithromycine 500 mg 2x/jour, 9 jours	80 mg 1x/jour pendant 8 jours	↑ 4,4 fois	A des doses d'atorvastatine > à 20 mg, une surveillance clinique des patients est recommandée.

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 5 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 <sup>^</sup>	Pas de recommandation spécifique.
Jus de pamplemousse, 240 ml 1x/jour *	40 mg, DU	↑ 37 %	La consommation d'importantes quantités de jus de pamplemousse n'est pas recommandée au cours d'un traitement par atorvastatine
Diltiazem 240 mg 1x/jour, 28 jours	40 mg, DU	↑ 51 %	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée à la suite de l'instauration du traitement ou d'une adaptation posologique du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4x/jour, 7 jours	10 mg, DU	↑ 33 % <sup>^</sup>	Une dose maximale plus faible et un suivi clinique de ces patients sont recommandés.
Amlodipine 10 mg, DU	80 mg, DU	↑ 18 %	Pas de recommandation spécifique.
Cimétidine 300 mg 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 4 semaines	↓ moins de 1 % <sup>^</sup>	Pas de recommandation spécifique.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4x/jour, 2 semaines	10 mg 1x/jour pendant 4 semaines	↓ 35 % <sup>^</sup>	Pas de recommandation spécifique.
Efavirenz 600 mg 1x/jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓ 41 %	Pas de recommandation spécifique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 7 jours (prises simultanées)	40 mg DU	↑ 30 %	Si l'association s'avère nécessaire, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec suivi clinique.
Rifampicine 600 mg 1x/jour, 5 jours (prises séparées)	40 mg DU	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2x/jour, 7 jours	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.

<sup>^</sup> 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

\* 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

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

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

### **Grossesse**

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

Le taux fœtal de mévalonate, précurseur de la biosynthèse du cholestérol, peut être réduit en cas de traitement de la mère par l'atorvastatine.

L'athérosclérose est un processus chronique et, généralement, l'arrêt des médicaments hypolipémiants pendant la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à une hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, ORBEOS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par ORBEOS doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été déterminé que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

## **Allaitement**

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

## **Fécondité**

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

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

ORBEOS n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

Dans les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 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 : rhinopharyngite.

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

### **Affections du système nerveux**

Fréquent : céphalées.

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent : douleur abdominale.

### **Investigations**

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

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

Les 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).

#### 4.9. Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage en ORBEOS. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) se forment à partir des VLDL et sont essentiellement catabolisées au niveau des récepteurs à forte affinité pour les LDL (récepteurs des LDL).

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

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

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de chol-T (30 % à 46 %), de LDL-C (41 % à 61 %), de l'apolipoprotéine B (34 % à 50 %) et des triglycérides (14 % à 33 %) et augmentait celles du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

Il a été démontré que les diminutions du chol-T, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B diminuaient le risque d'évènements cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire.

#### **Hypercholestérolémie familiale homozygote**

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

#### **Athérosclérose**

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

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

Dans le groupe atorvastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à  $2,04 \pm 0,8$  mmol/l ( $78,9 \pm 30$  mg/dl) par rapport à la valeur basale de  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  mg/dl). Dans le groupe pravastatine, le taux moyen de LDL-C a été réduit à  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) par rapport à la valeur basale de  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  mg/dl) (p < 0,0001).

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

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

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

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

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

### **Syndrome coronarien aigu**

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été évaluée chez 3 086 patients (1538 patients dans le groupe atorvastatine; 1548 patients dans le groupe placebo) présentant un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde non à onde Q ou angor instable). Le traitement a été instauré au cours de la phase aiguë après hospitalisation et a été poursuivi pendant 16 semaines. Le traitement par atorvastatine 80 mg/jour a augmenté le temps de survenue du critère composite principal, qui combinait la survenue des décès de toute cause, des infarctus du myocarde non fatal, des arrêts cardiaques réanimés ou d'un angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. La réduction du risque a été de 16 % (p = 0,048). Ceci a été principalement dû à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie du myocarde (p = 0,018). Les différences observées pour les critères secondaires n'étaient pas statistiquement significatifs (placebo : 22,2 %, atorvastatine : 22,4 %).

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

### **Prévention de maladies cardiovasculaires**

L'effet de l'atorvastatine sur les événements coronaires mortels et non mortels a été évalué dans une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, « The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm » (ASCOT-LLA), chez des patients hypertendus âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde ni d'angor traité, et présentant des taux de CT  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfinis suivants : sexe masculin, âge ( $\geq 55$  ans), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, CT/HDL-C > 6, artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie. Tous les patients inclus n'étaient pas considérés comme présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire.

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

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

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

<sup>1</sup> Sur la base de la différence des taux d'évènements survenus après une durée moyenne de suivi de 3,3ans.

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

L'effet de l'atorvastatine a également été évalué sur les évènements cardiovasculaires mortels et non mortels dans l'étude Collaborative Atorvastatin 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 ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) et un taux de TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl).

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

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

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

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

<sup>1</sup> sur la base de la différence des taux d'évènements survenu après une durée moyenne de 3,9 ans.

IDM : infarctus du myocarde ; PAC : pontage aorto-coronarien ; ACTP : angioplastie coronarienne transluminale percutanée, AVC : accident vasculaire cérébral.

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

## Récidive des accidents vasculaires cérébraux

Dans l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), l'effet de 80 mg d'atorvastatine ou d'un placebo sur la récidive des AVC a été évalué chez 4 731 patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) au cours de 6 mois précédents et sans antécédents de cardiopathie coronarienne. 60% des patients étaient des hommes, âgés de 21 à 92 ans (âge moyen: 63 ans) ayant des taux initiaux de LDL-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 ont diminué de 15% le risque de survenue d'AVC mortel ou non mortel (critère principal), soit un risque relatif de 0,85 (Intervalle de confiance à 95%: 0,72-1,00; p=0,05) ou de 0,84 (IC à 95%: 0,71-0,99; p=0,03) après ajustement en fonction des valeurs initiales. Le taux de mortalité (toutes causes confondues) était de 9,1% (216/2 365) chez les patients traités 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 diminuaient la fréquence des accidents ischémiques de 9,2% (218/2365) versus 11,6 % (274/2366) sous placebo (p=0,01), et augmentaient la fréquence des AVC hémorragiques de 2,3 % (55/2365) versus 1,4 % (33/2366) sous placebo (p=0,02).

Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'AVC hémorragiques (7/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 4,06 (IC 95%: 0,84-19,57). Le risque d'AVC ischémique était similaire dans les deux groupes (3/45 sous atorvastatine versus 2/48 sous placebo), soit un risque relatif de 1,64 (IC 95 %: 0,27-9,82).

Le risque d'AVC hémorragique était plus élevé chez les patients inclus ayant des antécédents d'infarctus lacunaire (20/708 sous atorvastatine versus 4/701 sous placebo), soit un risque relatif de 4,99 (IC 95 %: 1,71-14,61). Le risque d'AVC ischémique était plus faible chez ces patients (79/708 sous atorvastatine versus 102/701 sous placebo); soit un risque relatif de 0,76 (IC 95%: 0,57-1,02). Il est possible que le risque absolu d'AVC soit plus élevé chez les patients traités par 80 mg 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. Un total de 39 enfants et adolescents, âgés de 6 à 17 ans, ont été inclus. La Cohorte A a inclus 15 enfants, âgés de 6 à 12 ans et étant au stade 1 de Tanner. La Cohorte B a inclus 24 enfants, âgés de 10 à 17 ans et étant à un stade de Tanner  $\geq$  2.

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

Les valeurs moyennes de LDL-C, Chol-T, VLDL-C et Apo B étaient diminuées à la Semaine 2 chez tous les sujets. Pour les sujets chez qui la dose a été doublée, une diminution supplémentaire a été observée dès 2 semaines, lors de la première mesure suivant l'augmentation de dose. Les pourcentages moyens de diminution des paramètres lipidiques ont été similaires dans les deux cohortes, que les sujets soient restés à leur dose initiale ou qu'ils aient eu leur dose initiale doublée. A la Semaine 8, en moyenne, les pourcentages de modification par rapport aux taux initiaux de LDL-C et de Chol-T étaient d'environ 40 % et 30 % respectivement, quelle que soit la dose.

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

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

phase en double aveugle de 26 semaines. La valeur moyenne du LDL-C atteinte était de 3,38 mmol/l (intervalle : 1,81 - 6,26 mmol/l) dans le groupe atorvastatine et de 5,91 mmol/l (intervalle : 3,93 - 9,96 mmol/l) dans le groupe placebo durant la phase en double aveugle de 26 semaines.

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

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

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

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

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### **Absorption**

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmiqes maximales ( $C_{max}$ ) étant atteintes en 1 à 2 heures.

L'importance de l'absorption de l'atorvastatine est dose-dépendante.

Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95% à 99% en comparaison à une solution orale.

La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12%; la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase étant d'environ 30%.

La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance dans la muqueuse gastro-intestinale précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique.

### **Distribution**

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

### **Biotransformation**

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

### **Elimination**

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

### **Populations particulières**

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

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

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

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

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

**Polymorphisme SLCO1B1 :** Le captage hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients ayant un polymorphisme SLCO1B1, il y a un risque de surexposition à l'atorvastatine, qui peut entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme au niveau du gène OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine 2,4 fois (SSC) supérieure à celle observée chez les individus sans ce variant génotypique (c.521TT). Une altération génétique du captage hépatique de l'atorvastatine est également possible chez ces patients. Les conséquences éventuelles sur l'efficacité sont inconnues.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet mutagène ou clastogène potentiel n'a été observé avec l'atorvastatine dans 4 tests *in vitro* et 1 test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas montré d'effet carcinogène chez le rat, mais de fortes doses chez la souris (conduisant à une  $SSC_{0-24h}$  6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme aux doses recommandées les plus élevées) ont été associées à des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et à des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Il a été montré lors d'études chez l'animal que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a exercé aucun effet sur la fécondité et n'a pas été tératogène mais une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour les mères. Un retard du développement des portées et une réduction de la survie postnatale ont été observés au cours d'expositions à une dose élevée d'atorvastatine chez la rate. Des données ont indiqué un transfert transplacentaire chez la rate. Les concentrations de l'atorvastatine dans le plasma et le lait ont été similaires chez la rate. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

## 6. 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 (polyéthylène glycol, tristéarate de sorbitane, stéarate de polyéthoxylate), épaississants (méthylcellulose, gomme xanthane), acide benzoïque, acide sorbique.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

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

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).

Boîte à usage hospitalier de 200 (10 x 20) ou 500 comprimés pelliculés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).

90 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) avec un bouchon sécurité-enfant contenant un dessiccant.

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

### PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75668 PARIS CEDEX 14

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

- 223 714-3 ou 34009 223 714 3 6 : 28 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 223 716-6 ou 34009 223 716 6 5 : 30 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 223 717-2 ou 34009 223 717 2 6 : 50 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 223 718-9 ou 34009 223 718 9 4 : 100 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

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

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur.

Flacon.

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé**

**Atorvastatine**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

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

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire : lactose.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé.

Boîtes de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 ou 500.

*Pour le flacon :*

Boîte de 90.

#### **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**

Emballage scellé.

Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

#### **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 MARCHÉ

### Titulaire

**PFIZER HOLDING FRANCE**  
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE  
75668 PARIS CEDEX 14

### Exploitant

**PFIZER**  
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE  
75668 PARIS CEDEX 14

### Fabricant

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

## 13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

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

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquette.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé

Atorvastatine

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

Titulaire

PFIZER HOLDING FRANCE

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

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

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

##### Classe pharmacothérapeutique

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

##### Indications thérapeutiques

ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé est utilisé pour diminuer le taux sanguin des lipides appelés cholestérol et triglycérides lorsqu'un régime pauvre en graisses associé à des modifications du mode de vie ne sont pas suffisants. Si vous présentez des facteurs de risque de survenue de maladie du cœur, ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé peut également être utilisé pour réduire ce risque même si votre taux de cholestérol est normal. Vous devez continuer à poursuivre un régime alimentaire standard pauvre en cholestérol pendant toute la durée du traitement.

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

##### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

##### Contre-indications

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

- si vous êtes hypersensible (allergique) à ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé ou à un autre médicament similaire utilisé pour diminuer les lipides dans le sang, ou à l'un des composants contenus dans ce médicament – voir la rubrique 6 pour plus d'informations.
- si vous avez ou avez eu une maladie du foie.

- si vous avez eu des résultats d'analyse des tests de votre fonction hépatique anormaux et inexpliqués.
- si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants et que vous n'utilisez pas une méthode de contraception fiable.
- si vous êtes enceinte ou essayez de l'être.
- si vous allaitez.

### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

#### **Faites attention avec 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 20 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 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 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, etc.
- 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) 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*

### **Aliments et boissons**

Voir également la rubrique 3 relative aux instructions sur la façon de prendre ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé. Vous devez prendre en compte les informations suivantes :

#### *Jus de pamplemousse*

Ne consommez pas plus d'un ou deux petits verres de jus de pamplemousse par jour, car de grandes quantités de jus de pamplemousse peuvent modifier les effets d'ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé.

#### *Alcool*

Évitez de boire trop d'alcool lors de votre traitement par ce médicament. Pour plus d'informations voir également la rubrique 2 « Faites attention avec ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé ».

## *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

## *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé si vous êtes enceinte ou tentez de l'être.

Ne prenez pas ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé si vous êtes en âge d'avoir des enfants, sauf si vous utilisez une méthode de contraception fiable.

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

La sécurité d'emploi d'ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas encore été établie. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

## *Sportifs*

Sans objet.

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

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

## *Liste des excipients à effet notoire*

### **Informations importantes concernant certains composants de ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé :**

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

## **3. COMMENT PRENDRE ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé ?**

### *Instructions pour un bon usage*

Avant que vous ne commenciez le traitement, votre médecin vous prescrira un régime pauvre en cholestérol, que vous devrez poursuivre pendant toute la durée de votre traitement par ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé.

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

La posologie initiale habituelle d'ORBEOS est de 10 mg en une prise par jour chez les adultes et enfants âgés de 10 ans ou plus. La posologie peut être augmentée si nécessaire par votre médecin jusqu'à la posologie dont vous avez besoin. La posologie sera adaptée par votre médecin à intervalles d'au moins 4 semaines.

La dose maximale d'ORBEOS est de 80 mg une fois par jour chez les adultes et est de 20mg une fois par jour chez les enfants.

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

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

**La durée du traitement par ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé est déterminée par votre médecin.**

Si vous pensez que l'effet d'ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

**Si vous avez pris plus d'ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :**

Si vous avez pris accidentellement plus de comprimés d'ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû (plus que votre dose quotidienne habituelle), contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche pour avis.

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

**Si vous oubliez de prendre ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé :**

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

#### *Risque de syndrome de sevrage*

**Si vous arrêtez de prendre ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé :**

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS 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 :** affecte 1 à 10 patients sur 10000 :

- réaction allergique sévère entraînant un gonflement du visage, de la langue et de la gorge pouvant provoquer d'importantes difficultés à respirer.
- pathologie sévère avec pelade et gonflement graves de la peau, cloques sur la peau, dans la bouche, sur la zone génitale et autour des yeux et une fièvre. Eruption cutanée de 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 :** affecte moins de 1 patient sur 10000

- 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** (affectent 1 à 10 patients sur 100) :

- 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** (affectent 1 à 10 patients sur 1000) :

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

**Effets indésirables rares** (affectent 1 à 10 patients sur 10000) :

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

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

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

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

- troubles sexuels.
- dépression.
- troubles respiratoires, dont toux et/ou essoufflement persistant ou fièvre.

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

## 5. COMMENT CONSERVER ORBEOS 20 mg, comprimé pelliculé ?

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

### *Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après {EXP}. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce 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 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 (polyéthylène glycol, tristéarate de sorbitane, stéarate de polyéthoxylate), épaississants (méthylcellulose, gomme xanthane), acide benzoïque, acide sorbique.

### Forme pharmaceutique et contenu

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

Ce médicament se présente sous forme de comprimé blanc, rond de 7,1 mm de diamètre, gravé « 20 » sur une face et « ATV » sur l'autre face.

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

Boîte à usage hospitalier de 200 (10x20) ou 500 comprimés.

Flacon de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

#### **Titulaire**

**PFIZER HOLDING FRANCE**  
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE  
75668 PARIS CEDEX 14

#### **Exploitant**

**PFIZER**  
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE  
75668 PARIS CEDEX 14

#### **Fabricant**

**PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH**  
BETRIEBSSTÄTTE FREIBURG  
MOOSWALDALLEE 1  
79090 FREIBURG  
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'Ansm (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.