

LESSTROL 20

Atorvastatine Comprimés

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

LESSTROL 20 , Atorvastatine Comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Atorvastatine calcique équivalent à Atorvastatine 20 mg

La liste intégrale des excipients est disponible à la section 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés,

Comprimés pelliculés roses, en forme de cœur, biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications Thérapeutiques:

Prévention des maladies cardiovasculaires:

Chez les patients adultes n'ayant pas une insuffisance coronarienne cliniquement évidente, mais ayant plusieurs facteurs de risque pour la maladie coronarienne tels que l'âge, le tabagisme, l'hypertension, HDL-C basse, ou un antécédent familial de maladie coronarienne précoce, LESSTROL est indiqué pour :
Réduire le risque d'infarctus du myocarde.

Réduire le risque d'attaque,

Réduire le risque des procédures de revascularisation et l'angine.

Chez les patients ayant le diabète de type 2, n'ayant pas une insuffisance coronarienne cliniquement évident, mais ayant plusieurs facteurs de risque pour la maladie coronarienne tels que la rétinopathie, l'albuminurie, le tabagisme, ou l'hypertension, LESSTROL est indiqué pour :

Réduire le risque d'infarctus du myocarde.

Réduire le risque d'attaque

Hypercholestérolémie:

LESSTROL est indiqué :

1. Comme un adjuvant au régime pour réduire le C total élevé, le LDL-C, l'apo B et les taux de TG et pour augmenter le HDL-C chez les patients ayant l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familial et non familial) et la dyslipidémie mixte (Types IIa et IIb de Frederickson);

2. Comme un adjuvant au régime pour le traitement des patients ayant le taux élevé de sérum TG (type IV de Fredrickson);
3. Pour le traitement des patients ayant la dysbétalipoprotéïnémie primaire (type III de Fredrickson) qui ne répond pas adéquatement au régime diététique ;
4. Pour réduire le total-C et LDL-C chez les patients ayant l'hypercholestérolémie familiale homozygote comme un adjuvant à d'autres traitements hypolipidémiants (par exemple, l'aphérèse LDL) ou si de tels médicaments sont indisponibles.
5. Comme adjuvant au régime pour réduire les taux de C total, de LDL-C et d'apo B chez les garçons et les filles postménarchal, de 10 à 17 ans, ayant l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote si après un essai adéquat de thérapie diététique les constats suivants restent présente :
 - a. LDL-C reste $\geq 190\text{mg/dL}$
 - b. LDL-C reste $\geq 160\text{mg/dL}$ et :

Il y a un antécédent familial positif de maladie cardiovasculaire prématurée ou présence de deux et plus d'autres risques de maladie cardiovasculaire chez le patient pédiatrique. La la thérapie avec les agents modifiants lipidiques doit être un composant d'intervention du facteur de risque multiple chez les individus ayant un risque élevé pour la maladie vasculaire athérosclérotique due à l'hypercholestérolémie. Les agents modifiants de lipides doivent être utilisé en plus au régime sans graisse saturée et sans cholestérol seulement lorsque la réponse au régime et d'autres mesures non pharmacologiques ont été insuffisantes.

Référence NCEP aux directives de traitement : les buts de LDL-C et les valeurs seuils pour les changements thérapeutiques du style de vie et la thérapie médicamenteuse dans différentes catégories de risque.

Lorsque le but de LDL-C est atteint, si la TG reste au dessus de 200 mg/dL, le non-HDL-C (C total moins HDL-C) devient le deuxième objectif de la thérapie. Les buts de non-HDL-C sont fixé à 30 mg/dL plus élevé que les buts de LDL-C pour chaque catégorie de risque. Avant d'initier la thérapie avec LESSTROL, les causes secondaires d'hypercholestérolémie (exemple : diabète sucré mal maîtrisé, hypothyroïdisme, syndrome néphrotique, dysprotéïnémie, maladie hépatique obstructive, autre thérapie médicamenteuse, et alcoolisme) doivent être exclus, et un profil lipidique effectué pour mesurer le total-C, LDL-C, HDL-C, et TG. Pour les patients ayant une TG $<400\text{ mg/dL}$ ($<4,5\text{ mmol/L}$), cette équation est moins précise et les concentrations de LDL-C doivent être déterminées par ultracentrifugation.

4.2 Posologie, voie et mode d'administration:

Le patient doit être placé sur un régime hypocholestérolémiant avant de recevoir LESSTROL et doit continuer ce régime pendant le traitement avec LESSTROL.

L'hypercholestérolémie (hétérozygote familiale et non-familiale) et la dyslipidémie mixte (Types IIa et IIb de Fredrickson) :

La dose recommandée de départ de LESSTROL est de 10 ou 20 mg une fois par jour. Les patients qui exigent une grande réduction en LDL-C (plus de 45%) peuvent commencer avec 40 mg une fois par jour. La gamme de dosage de LESSTROL est de 10 à 80 mg une fois par jour. LESSTROL peut être administré en dose unique à tout moment de la journée, avec ou sans aliment. La dose d'attaque et les doses de maintenance de LESSTROL doivent être individualisées selon les caractéristiques du patient comme le but de la thérapie et la réponse. nAprès l'initiation et/ou sur titrage de LESSTROL, les taux de lipides doivent être analysés dans un délai de 2 à 4 semaines et la dose ajustée en conséquence.

Puisque le but du traitement est de baisser le LDL-C, le NCEP recommande que les taux de LDL-C soient utilisés pour initier et évaluer la réponse au traitement. Seulement si le taux de LDL-C n'est pas disponible, le total-C doit être utilisé pour contrôler la thérapie.

L'hypercholestérolémie hétérozygote familiale chez les patients pédiatriques (10-17 ans) :

La dose initiale recommandée de LESSTROL est de 10 mg/jour ; la dose maximale recommandée est de 20 mg/jour. Les doses doivent être individualisées selon le but recommandé de la thérapie. Les ajustements doivent être effectués à intervalle de 4 semaines ou plus.

Hypercholestérolémie homozygote familiale :

La dose de LESSTROL chez les patients ayant l'Hypercholestérolémie homozygote familiale est de 10 à 80 mg par jour. LESSTROL doit être utilisé comme un adjuvant à d'autres traitements hypolipidémiants (exemple : LDL-aphérèse) chez ces patients ou si de tels traitements ne sont pas disponibles.

Thérapie concomitante :

L'atorvastatine peut être utilisée en combinaison avec une résine ayant l'affinité pour les sels biliaries pour l'effet additif. La combinaison des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et des fibrates doit généralement être évitée.

4.3 Contre-indications

Maladie hépatique active ou élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques.
Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.

Grossesse et allaitement

L'athérosclérose est un processus chronique et l'interruption des médicaments hypolipidémiants pendant la grossesse aura peu d'impact sur l'issue de la thérapie à long terme de l'hypercholestérolémie primaire. Le cholestérol et d'autres produits de biosynthèse du cholestérol sont des constituants essentiels pour le développement foetal (y compris la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). Puisque les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase baissent la synthèse du cholestérol et probablement la synthèse d'autres substances biologiquement actives dérivés du cholestérol, ils peuvent causer un dommage foetal lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. En conséquence, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase sont contre-indiqués pendant la grossesse et chez la mère qui allaite.

L'ATORVASTATINE NE DOIT ETRE ADMINISTREE CHEZ LES FEMMES EN AGE DE MATERNITE QUE LORSQU'IL EST TRES IMPROBABLE A DE TELLES PATIENTES DE CONCEVOIR ET QU'ELLES ONT ETE INFORMEES DES POTENTIELS RISQUES. Si la patiente devient enceinte pendant la prise du médicament, le traitement doit être interrompu et la patiente avertie du risque potentiel pour le fœtus.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dysfonction hépatique

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, comme d'autres traitements hypolipémiants, ont été associés aux anomalies biochimiques de la fonction hépatique. **Les élévations persistantes (>3 fois la limite supérieure de [ULN] normal survenant sur 2 occasions ou plus) dans les transaminases sériques survenant chez 0,7% de patients qui reçoivent l'atorvastatine. L'incidence de ces anomalies ont été de 0,2%, 0,2%, 0,6% et 2,3% pour les doses de 10, 20, 40 et 80 mg, respectivement.**

Un patient a développé la jaunisse. Les hausses dans les tests fonctionnels hépatiques (TFH) chez d'autres patients n'étaient pas associées à la jaunisse ou autres symptômes ou signes cliniques. Après réduction de dose, interruption du médicament ou arrêt, les taux de transaminase reviennent ou sont proche des taux d'avant le traitement sans laisser de séquelle.

Il est à la fois recommandé que les tests fonctionnels hépatiques soient effectués avant et 12 semaines après l'initiation du traitement et à chaque élévation de dose, et périodiquement (exemple, semestriellement) par la suite. Les changements d'enzyme du foie surviennent dans les 3 premiers mois du traitement avec atorvastatine. Les patients qui développent une augmentation des taux de transaminase doivent être surveillés jusqu'à la résolution de l'anomalie. En cas d'augmentation de ALT OU AST de >3 fois ULN persistant, la réduction de dose ou le retrait d'atorvastatine est recommandé. L'atorvastatine doit être utilisée avec prudence chez les patients consommant les quantités substantielles d'alcool et/ou ayant un antécédent de maladie du foie. La maladie active du foie ou les élévations continues inexpliquées des transaminases sont des contre-indications à l'utilisation d'atorvastatine.

Muscle squelettique :

Les cas rares de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie ont été signalés avec l'atorvastatine et avec d'autres médicaments de cette classe thérapeutique.

La myalgie non compliquée a été rapportée chez les patients traités avec l'atorvastatine. La myopathie, définie comme douleur du muscle ou faiblesse musculaire en conjonction avec l'augmentation des valeurs de créatine phosphokinase (CPK) >10 fois ULN, doit être pris en compte chez tout patient ayant la myalgie diffuse, la fragilité ou faiblesse du muscle et/ou l'élévation prononcée de CPK. Les patients doivent être conseillés à signaler sans délai la douleur, fragilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, surtout si elles sont accompagnées de malaise ou de fièvre. La thérapie d'atorvastatine doit être

interrompue si les taux d'élévation prononcée de CPK surviennent ou la myopathie diagnostiquée ou suspectée.

Le risque de myopathie pendant le traitement avec les médicaments de cette classe est accru avec l'administration simultanée de cyclosporine, dérivés d'acide fibrique, érythromycine, niacine, ou antifongiques azolés. Les médecins en considérant la thérapie combinée avec atorvastatine et les dérivés d'acide fibrique, érythromycine, médicaments immunodépresseurs, antifongiques azolés, ou les doses hypolipémiants de niacine, doivent soigneusement soupeser les potentiels de bénéfices et de risques et doivent soigneusement contrôler les patients pour les signes et symptômes de douleur musculaire, fragilité ou faiblesse, surtout pendant les premiers mois du traitement et pendant chaque période de titrage de dose à la hausse de chaque médicament. Les déterminations périodiques de créatine phosphokinase (CPK) peuvent être considérées dans de telles situations, mais il n'y a aucune assurance qu'un tel contrôle empêchera l'occurrence de myopathie sévère.

La thérapie d'atorvastatine doit être temporairement différée ou interrompue chez tout patient ayant un état aiguë et suggestif grave d'une myopathie ou ayant un facteur de risque le prédisposant au développement à l'insuffisance rénale secondaire à la rhabdomyolyse (exemple, infection aiguë sévère, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, troubles métaboliques sévères d'endocrine et d'électrolyte, et crises incontrôlées).

PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Générale :

Avant d'instituer la thérapie avec atorvastatine, une tentative doit être faite pour maîtriser l'hypercholestérolémie avec un régime approprié, l'exercice, et la baisse de poids chez les patients obèses, et pour traiter d'autres problèmes médicaux sous-jacents.

Carcinogénèse, mutagenèse, déficience de fertilité :

Aux doses de 10, 30, et 100 mg/kg/jour, 2 tumeurs rares ont été découvertes dans le muscle des rates ayant reçus les doses élevées : chez l'une, il y avait un rhabdomyosarcome et, chez une autre, il y avait un fibrosarcome. Chez les souris ayant reçu 100, 200, ou 400 mg/kg/jour, une augmentation significative de l'adénome hépatique chez les mâles hautement dosés et le carcinome hépatique chez les femelles hautement dosées ont été observés.

Il y avait aplasie et aspermie dans l'épididyme des rats traités avec 100 mg/kg/jour d'atorvastatine pour 3 mois (16 fois AUC humain à la dose de 80 mg) ; le poids des testicules était considérablement diminué à 30 et 100 mg/kg et le poids de l'épididyme était diminué à 100 mg/kg. Les rats mâles ayant reçus 100 mg/kg/jour pendant 11 semaines avant l'accouplement ont eu baisse de motilité de sperme, de concentration de la tête spermatide, et augmentation anormale de sperme.

Grossesse :

La sûreté chez les femmes enceintes n'a pas été établie. LESSTROL ne doit être administré chez les femmes en âge de maternité que lorsqu'il est très improbable a de telles patientes de concevoir et qu'elles ont été informées des potentiels risques. Si la patiente devient enceinte pendant la prise de **LESSTROL**, le traitement doit être interrompu et la patiente avertie du risque potentiel pour le fœtus.

Mères qui allaitent :

A cause de potentielles réactions indésirables chez les nourrissons qui allaitent, les femmes qui prennent **LESSTROL** ne doivent pas allaiter.

Utilisation pédiatrique :

Les doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées chez cette tranche de la population. Les adolescentes doivent être consultées sur les méthodes contraceptives appropriées lorsqu'elles sont sous thérapie de LESSTROL. L'atorvastatine n'a pas été étudiée chez les patientes prépubères ou les patients plus jeunes que 10 ans d'âge.

Utilisation gériatrique :

Les taux d'interruption dus aux effets indésirables ont été similaires entre les deux groupes d'âge. Il n'y avait pas de différence cliniquement pertinente des anormalités de laboratoire entre les groupes d'âge.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Le risque de myopathie pendant le traitement avec les médicaments de cette classe est élevé avec l'administration simultanée de cyclosporine, dérivés d'acide fibrique, niacine (acide nicotinique), érythromycine, antifongiques azolés.

Antiacide :

Lorsque l'atorvastatine et le calcium carbonate en suspension sont administrés ensemble, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine diminue d'environ 35%. Toutefois, la réduction de LDL-C n'est pas modifiée.

Antipyrine :

Puisque l'atorvastatine n'affecte pas la pharmacocinétique d'antipyrine, les interactions avec les autres médicaments métabolisés via les mêmes isoenzymes cytochromes ne sont pas probables.

Colestipol :

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine diminuent d'environ 25% lorsque colestipol et atorvastatine sont co-administrés. Néanmoins, la réduction de LDL-C était plus élevée lorsque

atorvastatine et colestipol étaient administrés ensembles que lorsque chaque médicament était administré seul.

Cimétidine :

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et la réduction de LDL-C n'ont pas été modifiées par la coadministration de cimétidine.

Digoxine :

Lorsque les doses multiples d'atorvastatine et de digoxine étaient coadministrées, l'état stable des concentrations plasmatiques de digoxine a augmenté d'environ 20%. Les patients prenant digoxine doivent être contrôlés de façon appropriée..

Erythromycine :

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine augmentent d'environ 40% avec la coadministration atorvastatine et érythromycine, un inhibiteur connu du cytochrome P450 3A4.

Contraceptifs oraux:

La coadministration d'atorvastatine et d'un contraceptif oral augmente les valeurs AUC de norethindrone et d'éthinyl estradiol d'environ 30% et 20%. Ces augmentations doivent être prises en compte pendant le choix d'un contraceptif oral pour une femme qui prend l'atorvastatine.

Warfarine:

L'atorvastatine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le temps de prothrombine lorsqu'elle est administrée chez les patients recevant un traitement chronique avec warfarine.

Fonction endocrinienne:

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase interfèrent avec la synthèse du cholestérol et peuvent théoriquement émousser la production de stéroïde surrénal et/ou gonadique. La précaution doit être prise si l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase est administré concomitamment avec les médicaments pouvant diminuer les taux ou l'activité des hormones stéroïdes endogènes, tels que kétoconazole, spironolactone, et cimétidine.

Toxicité du SNC

L'hémorragie cérébrale a été constatée sur une chienne traitée à dose de 120 mg/kg/jour. L'hémorragie cérébrale et la vacuolation du nerf optique ont été constatées sur une autre chienne avec les doses intensifiées jusqu'à 280 mg/kg/jour. Une seule convulsion tonique a été constatée sur chacun des 2 chiens (l'un traité à 10 mg/kg/jour et l'autre à 120 mg/kg/jour). Les lésions vasculaires du SNC, caractérisées par

les hémorragies périvasculaires, oedème et infiltration mononucléaire cellulaire des espaces périvasculaires, ont été observées sur les chiens traités avec d'autres membres de cette classe. Un médicament chimiquement similaire à cette classe a produit une dégénérescence du nerf optique (dégénérescence Wallérienne des fibres rétino-géniculées) sur les chiens cliniquement sains d'une manière doses dépendantes et à une dose produisant les taux plasmatiques du médicament d'environ 30 fois plus élevé que le taux moyen du médicament chez les humains prenant la plus élevée des doses recommandées.

4.6 Fécondité, Grossesse et Allaitement

La sûreté chez les femmes enceintes n'a pas été établie. **LESSTROL** ne doit être administré chez les femmes en âge de maternité que lorsqu'il est très improbable a de telles patientes de concevoir et qu'elles ont été informées des potentiels risques. Si la patiente devient enceinte pendant la prise de **LESSTROL**, le traitement doit être interrompu et la patiente avertie du risque potentiel pour le fœtus.

Mères allaitantes :

A cause de potentielles réactions indésirables chez les nourrissons qui allaitent, les femmes qui prennent **LESSTROL** ne doivent pas allaiter.

4.7 Effets sur la capacité à conduire ou manipuler les machines

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

4.8 Effets indésirables

LESSTROL est généralement bien toléré. Les réactions indésirables ont habituellement été légères et transitoires. Les plus fréquents effets indésirables qu'on pense être liés à l'atorvastatine sont la constipation, la flatulence, la dyspepsie et la douleur abdominale.

Les effets indésirables rapportés sur $\geq 2\%$ de patients traités avec **atorvastatine**: Tout l'organisme : infection, céphalée, dommage accidentel, syndrome de grippe, douleur abdominale, mal de dos, réactions allergiques, asthénie ;

Système digestif: constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence ;

Système respiratoire : sinusite, pharyngite ;

Peau et appendices: rash ;

Système musculo-squelettique : arthralgie, myalgie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patient's traités avec atorvastatine.

Les effets en italiques surviennent sur $\geq 2\%$ de patients et les effets de type ordinaire surviennent sur $<2\%$ de patients:

Tout l'organisme : mal de poitrine, oedème facial, fièvre, rigidité du cou, malaise, réaction de photosensibilité, oedème généralisé.

Système digestif : nausée, gastroentérite, tests de fonction hépatique anormal, colite, vomissement, gastrite, sécheresse buccale, hémorragie rectale, oesophagite, éructation, glossite, ulcération buccale, anorexie, grande appétit, stomatite, douleur biliaire, chéilite, ulcère duodénal, dysphagie, entérite, méléna, hémorragie des gencives, ulcère d'estomac, ténésme, stomatite ulcération, hépatite, pancréatite, jaunisse cholestatique.

Système respiratoire : bronchite, rhinite, pneumonie, dyspnée, asthme, épistaxis.

Système nerveux : insomnie, étourdissement, paresthésie, somnolence, amnésie, rêves anormaux, baisse de libido, labilité émotionnelle, incoordination, neuropathie périphérique, torticolis, paralysie faciale, hypercinésie, dépression, hypoesthésie, hypertonie.

Système musculo-squelettique : arthrite, crampes des jambes, bursite, ténosynovite, myasthénie, contracture tendineuse, myosite.

Peau et appendices : prurit, dermatite de contact, alopecie, peau sèche, transpiration, acné, urticaire, eczéma, séborrhée, ulcère de la peau.

Système urogénital : infection des voies urinaires, hématurie, albuminurie, fréquence urinaire, cystite, impotence, dysurie, calcul rénal, nycturie, épидидymite, fibrocystique du sein, hémorragie vaginale, augmentation mammaire, métrorrhagie, néphrite, incontinence urinaire, rétention urinaire, urgence urinaire, éjaculation anormale, hémorragie utérine.

Sens spéciaux : amblyopie, acouphène, sécheresse des yeux, trouble de la réfraction, hémorragie de l'oeil, surdité, glaucome, parosmie, perte du goût, perversion du goût.

Système cardiovasculaire : palpitation, vasodilatation, syncope, migraine, hypotension posturale, phlébite, arythmie, angine de poitrine, hypertension.

Troubles métaboliques et nutritionnels : oedème périphérique, hyperglycémie, hausse de créatine phosphokinase, goutte, gain de poids, hypoglycémie.

Système hémique et lymphatique : ecchymose, anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, pétéchie.

Rapports post-introduction :

Les effets indésirables associés à la thérapie d'atorvastatine et rapportés depuis son introduction dans le marché, qui ne sont listés ci-dessus, sans tenir compte de l'estimation de causalité, sont les suivants : anaphylaxie, oedème angioneurotique, rash bulleux (y compris l'érythème multiforme, le syndrome de Stevens-Johnson, et les nécroses épidermiques toxiques), rhabdomyolyse et fatigue.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le surdosage d'atorvastatine. En cas d'une surdose, le patient doit être traité de façon symptomatique, et les mesures de soutien instituées comme exigées. A cause de

la fixation extensive du médicament aux protéines plasmatiques, il n'est pas probable que l'hémodialyse augmente significativement la clairance d'atorvastatine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Pharmacodynamie :

L'atorvastatine aussi bien que certains de ses métabolites sont pharmacologiquement actifs chez les humains. Le foie est le principal site d'action et le principal site de synthèse du cholestérol et de clairance LDL. La dose du médicament plutôt que la concentration systémique du médicament correspond mieux avec la réduction du LDL-C. L'individualisation de la dose du médicament doit être basée sur la réponse thérapeutique.

Mécanisme d'action :

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, enzyme d'allure limitant d'étape qui convertit la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur de stérols, y compris du cholestérol. Le cholestérol et les triglycérides circulent dans le système sanguin comme partie des complexes lipoprotéiques. Les triglycérides (TG) et le cholestérol dans le foie sont incorporés dans le VLDL et libérés dans le plasma pour être distribués aux tissus périphériques. Le LDL est formé à partir de VLDL et est catabolisé principalement à travers le récepteur de haute affinité aux LDL. Les taux plasmatiques élevés du cholestérol total (Total-C), cholestérol LDL (LDL-C), et apolipoprotéine B (apo B) favorise l'athérosclérose humaine et sont les facteurs de risque pour le développement d'affection cardiovasculaire, tandis que les taux élevés de HDL-C sont associés à une diminution du risque cardiovasculaire.

L'atorvastatine baisse le cholestérol plasmatique et les taux de lipoprotéine par inhibition de la HMG-CoA réductase et la synthèse du cholestérol dans le foie et par l'augmentation du nombre des récepteurs hépatiques LDL sur la surface de la cellule pour accroître le captage et le catabolisme de LDL ; l'atorvastatine réduit également la production de LDL et le nombre de particules LDL. Les taux élevés de total-C, de LDL-C et d'apo B (une membrane complexe de LDL-C) favorise l'athérosclérose humaine. De même, la diminution des taux de HDL-C (et son transport complexe, apo A) est associée au développement de l'athérosclérose. La morbidité et la mortalité cardiovasculaire varie directement avec le taux du total-C et du LDL-C, et inversement avec le taux du HDL-C.

L'atorvastatine réduit le total-C, le HDL-C, et l'apo B chez les patients ayant l'homozygote et l'hétérozygote FH, formes non familiale d'hypercholestérolémie, et de dyslipidémie mixte. L'atorvastatine réduit également le VLDL-C et la TG et produit les augmentations variables en HDL-C et en apolipoprotéine A-1. L'atorvastatine réduit le total-C, le LDL-C, le VLDL-C, l'apo B, la TG, et le non-HDL-C, et augmente le HDL-C chez les patients ayant l'hypertriglycémie isolée. L'atorvastatine

réduit le cholestérol lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL-C) chez les patients ayant la dysbétalipoprotéinémie.

Comme le LDL, le cholestérol enrichi des lipoprotéines riches en triglycéride, y compris, le VLDL, la lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL), et les restes, peuvent également favoriser l'athérosclérose. Les triglycérides plasmatiques élevés sont fréquemment découverts dans une triade avec les faibles taux de HDL-C et les petites particules de LDL, aussi bien qu'en association avec les facteurs de risque métabolique non lipidique pour la maladie coronarienne.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

L'atorvastatine est rapidement absorbée après administration par voie orale ; les concentrations plasmatiques maximum surviennent dans 1 à 2 heures. L'importance d'atorvastatine (médicament mère) est d'environ 14% et la disponibilité systémique de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 30%. La faible disponibilité systémique est attribuée à la clairance pré-systémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou le métabolisme hépatique du premier passage. Quoique l'aliment réduit les taux et l'importance d'absorption du médicament d'environ 25% et 9%, respectivement, comme évalué par la Cmax et le AUC, la réduction de LDL-C est similaire que l'atorvastatine soit donné avec ou sans aliment. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont faibles (approximativement 30% de Cmax et AUC) à la suite de l'administration du médicament le soir en comparaison au matin. Toutefois, la réduction de LDL-C est la même quelque soit le moment de l'administration du médicament dans la journée.

Distribution :

Le volume moyen de distribution d'atorvastatine est d'environ 381 litres. L'atorvastatine est liée à $\geq 98\%$ aux protéines plasmatiques. Un ratio sanguin/plasmatique d'environ 0,25 indique une faible pénétration dans les globules rouges. L'atorvastatine est probablement sécrétée dans le lait maternel.

Métabolisme :

L'atorvastatine est intensivement métabolisée en dérivés ortho- et parahydroxylate et divers produits bêta-oxydation. L'inhibition de la HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylate est équivalent à celle de l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité inhibitrice en circulation pour la HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs. Le métabolite ortho-hydroxy subit la glucuronidation complémentaire.

Excrétion :

L'atorvastatine et ses métabolites sont éliminés principalement dans la bile après métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique ; toutefois, le médicament ne parait pas subir la recirculation entérohépatique. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne d'atorvastatine chez les humains est d'environ 14 heures, mais la demi-vie de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est de 20 à 30 heures due à la contribution des métabolites actifs. Moins de 2% d'une dose d'atorvastatine est récupérée dans l'urine après administration orale. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine chez les femmes diffèrent de celles chez les hommes (environ 20% plus élevées pour la Cmax et 10% plus basses en AUC) ; toutefois, il n'y a pas de différence cliniquement significative dans la réduction de LDL-C avec l'atorvastatine entre les hommes et les femmes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données disponibles

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1 Liste des excipients**

Carbonate de calcium, Croscarmellose sodique, Lactose, Cellulose microcristalline, Polyvinylpyrrolidone (K-30) (Povidone), Polysorbate – 80 (pour usage non parentéral), Alcool isopropylique, Stéarate de magnésium, Dioxyde de silicium colloïdal (silice colloïdale anhydre), Hydroxypropylméthylcellulose (E-15), Éthylcellulose, Propylène glycol, Alcool isopropylique, Le chlorure de méthylène, Dioxyde de titane, Laque d'érythrosine (teneur en colorant 12-17%)

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

24 Mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage primaire :

10 comprimés sont emballés dans un blister en aluminium-PVdC.

Emballage secondaire :

3 blisters sont emballés dans un carton avec une notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

N'est pas applicable

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

Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

Troikaa House, Commerce House – 1, Satya Marg,

Bodakdev, Ahmedabad – 380 054, Gujarat, Inde

Tel: +91-79-26856242 / 43 / 44 / 45

Fax: +91-79-26856246

Email: regaffairs@troikaapharma.com

8. FABRICANT

Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

C-1, Sara Industrial Estate, Selaqui, Dehradun-248197,

Uttarakhand, India

9. MODE DE DELIVRANCE

LISTE-I

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Mars 2024