

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

ANNEXURE IV

- SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS -

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

1. NOM DU PRODUIT MÉDICINAL

Comprimés de 40mg de Caditor.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg d'atorvastatine sous forme de trihydrate de calcium d'atorvastatine.

Pour une liste complète d'excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés de 40 mg de Caditor: Comprimés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, pelliculés, simples des deux côtés

4. RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

L'atorvastatine est indiquée comme un auxiliaire à la diète pour réduire la cholestérolémie totale élevée (C-total), cholestérol LDL (à lipoprotéines de basse densité (C-LDL), l'apolipoprotéine B et les triglycérides chez les adultes, les adolescents et les enfants de 10 ans ou plus avec l'hypercholestérolémie primaire y compris l'hypercholestérolémie familiale (variante hétérozygote) ou l'hyperlipidémie combinée (mixte) (Correspondant aux Types IIa et IIb du classement de Fredrickson) quand la réponse à la diète et aux autres mesures non pharmacologiques ne sont pas adéquates.

L'atorvastatine est également indiquée pour réduire le C-total et le C LDL chez les adultes avec l'hypercholestérolémie familiale homozygote comme un auxiliaire aux autres traitements hypolipidémiants (à savoir aphérèse LDL) ou si des traitements pareils ne sont pas disponibles.

Prévention de maladie cardiovasculaire

La prévention des épisodes cardiovasculaires chez les malades adultes estimés à avoir un risque élevé pour un premier épisode cardiovasculaire (voir section 5.1), comme un a auxiliaire pour rectifier d'autres facteurs de risque.

4.2 Posologie et méthode d'administration

Posologie

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Commencez le malade sur une diète hypocholestérolémiante standard avant qu'il reçoive l'atorvastatine et il doit continuer avec cette diète durant le traitement avec l'atorvastatine. Individualisez la dose selon les niveaux de base du C LDL, le but du traitement et la réponse du malade.

La dose de départ général est 10 mg une fois par jour. Ajustez la dose aux intervalles de 4 semaines ou plus. La dose maximale est 80 mg une fois par jour.

Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)

La majorité des malades sont maîtrisés avec 10 mg d'atorvastatine une fois par jour. Une réponse thérapeutique est évidente dans 2 semaines et la réponse thérapeutique maximale est généralement réalisée dans 4 semaines. La réponse est maintenue durant un traitement chronique.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Commencez les malades avec 10 mg d'atorvastatine par jour. Individualisez les doses et ajustez toutes les 4 semaines à 40 mg par jour. Par la suite, soit augmentez la dose à un maximum de 80 mg par jour, soit combinez un chélateur des acides biliaires avec 40 mg d'atorvastatine une fois par jour.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Il n'y a que des données limitées disponibles (voir section 5.1).

La dose d'atorvastatine chez les malades atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote est 10 à 80 mg par jour (voir section 5.1). Employez l'atorvastatine comme un auxiliaire aux autres traitements hypolipidémiants (à savoir l'aphérèse LDL) chez ces malades ou si des traitements pareils ne sont pas disponibles.

Prévention de maladie cardiovasculaire

Dans les essais de prévention primaire, la dose était 10 mg/jour. Des doses plus élevées pourraient être nécessaires afin de réaliser des niveaux de cholestérol (LDL-) selon les lignes directrices actuelles.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir section 4.4).

Insuffisance hépatique

Employez l'atorvastatine avec soin chez les malades atteints d'insuffisance hépatique (voir sections 4.4 et 5.2). L'atorvastatine est contre-indiquée chez les malades avec une maladie hépatique active (voir section 4.3).

Emploi chez les personnes d'âge avancé

L'efficacité et l'innocuité chez les malades plus de 70 ans employant des doses recommandées sont similaires à celles observées dans la population générale.

Emploi pédiatrique

Hypercholestérolémie:

L'emploi pédiatrique ne doit être effectué que par les médecins expérimentés dans le traitement d'hyperlipidémie pédiatrique et les malades doivent être réévalués à titre régulier pour estimer leur progrès.

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Pour les malades de 10 ans et plus, la dose de départ recommandée d'atorvastatine est 10 mg par jour avec un titrage jusqu'à 20 mg par jour. Effectuez le titrage selon la réponse individuelle et la tolérance chez les malades pédiatriques. L'information sur l'innocuité pour les malades pédiatriques traités avec des doses plus de 20 mg, correspondant à environ 0,5 mg/kg, est limitée.

Il y a de l'expérience limitée chez les enfants entre 6 et 10 ans (voir section 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement des malades au-dessous de 10 ans. D'autres formes/puissances pharmaceutiques pourraient être plus appropriées pour cette population.

Méthode d'administration

L'atorvastatine est destinée à l'administration orale. Chaque dose quotidienne d'atorvastatine est administrée en même temps et pourrait être administrée à n'importe quel heure de la journée avec ou sans aliment.

4.3 Contre-indications

L'atorvastatine est contre-indiquée chez les malades:

- avec une hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients de ce produit médicinal
- avec une maladie hépatique active ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite maximale au normal
- durant la grossesse, tout en allaitant et chez les femmes de l'âge de procréation qui n'emploient pas de mesures anticonceptionnelles appropriées (voir section 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

Effectuez les essais de la fonction hépatique avant d'initier le traitement et périodiquement par la suite. Faites effectuer des essais de la fonction hépatique chez les malades qui développent tout signe ou symptôme suggérant une blessure hépatique. Surveillez les malades qui développent des niveaux élevés de transaminase jusqu'à ce que l'anomalie (s) disparaisse. Si une augmentation dans les transaminases plus que 3 fois la limite maximale au normal (ULN) persiste, réduisez la dose ou arrêtez l'atorvastatine (voir section 4.8).

Employez l'atorvastatine avec soin chez les malades qui consomment des quantités significatives d'alcool et/ou ont des antécédents médicaux de maladie hépatique.

Prévention d'Accident vasculaire cérébral par la Réduction Agressive dans les Niveaux du Cholestérol (SPARCL)

Dans une analyse a posteriori des sous-types d'accident vasculaire cérébral chez les malades sans maladie coronarienne (CHD) qui ont eu un accident vasculaire cérébral récent ou une

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

crise ischémique transitoire (TIA), il y avait une incidence plus élevée d'attaque d'apoplexie hémorragique chez les malades initiés avec 80 mg d'atorvastatine par rapport au placebo. Le risque élevé était particulièrement observé chez les malades avec une attaque d'apoplexie hémorragique antérieure ou un infarctus lacunaire au début de l'étude. Pour les malades avec une attaque d'apoplexie hémorragique antérieure ou l'infarctus lacunaire, l'équilibre des risques et avantages de 80 mg d'atorvastatine n'est pas certain et considérez soigneusement le risque possible d'une attaque d'apoplexie hémorragique avant d'initier le traitement (voir section 5.1).

Effets du muscle squelettique

Comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA reductase, l'atorvastatine pourraient rarement affecter le muscle squelettique et produire myalgie, myosite et myopathie qui pourraient évoluer à la rhabdomyolyse, une condition possiblement dangereuse caractérisée par les niveaux nettement élevés de la créatine kinase (CK) (> 10 fois ULN), la myoglobulinémie et la myoglobulinurie qui pourraient produire une insuffisance rénale.

Avant le traitement

Prescrivez l'atorvastatine avec soin aux malades avec des facteurs prédisposés pour la rhabdomyolyse. Mesurez le niveau de CK avant d'initier le traitement avec statine dans les situations suivantes:

- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdisme
- Antécédents personnel ou familial d'affections musculaires héréditaires
- Antécédents médicaux antérieurs de toxicité musculaire avec une statine ou un fibraté
- Antécédents médicaux antérieurs de maladie hépatique et/ou où des quantités significatives d'alcool sont consommées
- Chez les personnes d'âge avancé (âge > 70 ans), considérez le besoin d'une telle mesure, selon la présence d'autres facteurs prédisposés pour la rhabdomyolyse
- Des situations où il pourrait y avoir des niveaux plasmatiques augmentées, telles que les interactions (voir section 4.5) et les populations spéciales y compris les sous-populations génétiques (voir section 5.2)

Dans des situations pareilles, considérez le risque du traitement par rapport à l'avantage éventuel et une surveillance clinique est recommandée.

Si les niveaux de CK sont significativement élevés (> 5 fois ULN) à la base, ne commencez pas le traitement.

Mesure de la créatine kinase

Ne mesurez pas la créatine kinase (CK) à la suite d'un exercice ardu ou en présence de toute cause alternative plausible d'augmentation de CK puisque ceci rend difficile d'interpréter la

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

valeur. Si les niveaux de CK sont significativement élevés à la base (> 5 fois ULN), mesurez les niveaux dans 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

Durant le traitement

- Demandez aux malades d’immédiatement communiquer toute douleur musculaire, crampes ou faiblesse surtout si ceci est accompagné de malaise ou fièvre.
- Si des symptômes pareils ont lieu tandis qu’un malade reçoit un traitement avec l’atorvastatine, mesurez leurs niveaux de CK. Si ces niveaux sont significativement élevés (> 5 fois ULN), arrêtez le traitement.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et produisent un malaise quotidien, même si les niveaux de CK sont élevés à ≤ 5 x ULN, considérez arrêter le traitement.
- Si les symptômes disparaissent et les niveaux de CK retournent au normal, considérez réintroduire l’atorvastatine ou l’introduire une statine alternative à la plus basse dose et accompagné d’une surveillance soigneuse.
- Arrêtez l’atorvastatine si des niveaux cliniques significativement élevés de CK (> 10 x ULN) ont lieu ou si la rhabdomyolyse est diagnostiquée ou soupçonnée.

Traitement concomitant avec d’autres produits médicaux

Le risque de rhabdomyolyse augmente quand l’atorvastatine est administrée en même temps que certains produits médicaux qui pourraient augmenter la concentrations plasmatique d’atorvastatine tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les protéines de transport (à savoir ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et les inhibiteurs de protéase du VIH y compris ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). Le risque de myopathie pourrait également augmenter avec l’emploi concomitant de gemfibrozil et d’autres dérivés de l’acide fibrique, d’érythromycine, de niacine et d’ézétimibe. Si possible, considérez des traitements alternatifs (non-interdépendants) au lieu d’employez ces produits médicaux.

Dans des cas où l’administration concomitante de ces produits médicaux avec l’atorvastatine est nécessaire, considérez soigneusement l’avantage et le risque du traitement concomitant. Quand les malades reçoivent des produits médicaux qui augmentent la concentration plasmatique d’atorvastatine, une plus basse dose maximale d’atorvastatine est recommandée. En plus, au cas des inhibiteurs puissant du CYP3A4, considérez une plus basse dose de départ d’atorvastatine et une surveillance clinique appropriée de ces malades est recommandée (voir section 4.5).

L’emploi concomitant d’atorvastatine et de l’acide fusidique n’est pas recommandé, pour cette raison, considérez arrêter l’atorvastatine à titre provisoire durant un traitement avec l’acide fusidique (voir section 4.5).

Emploi pédiatrique

L’innocuité du développement dans la population pédiatrique n’a pas été établie (voir section 4.8).

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Maladie pulmonaire interstitielle

Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle ont été signalés avec certaines statines, surtout avec un traitement à long terme (voir section 4.8). Les traits qui se présentent pourraient inclure dyspnée, toux non productif et détérioration dans la santé générale (fatigue, perte du poids et fièvre). S'il est soupçonné qu'un malade a développé la maladie pulmonaire interstitielle, arrêtez le traitement avec statine.

Excipients

Caditor contient lactose. Les malades avec des rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de carence en Lapp lactose ou de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interaction avec d'autres produits médicaux et d'autres formes d'interaction

Effet des produits médicaux administrés en même temps sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat aux protéines de transport à savoir le transporteur du recaptage hépatique OATP1B1. L'administration concomitante des produits médicaux qui sont les inhibiteurs du CYP3A4 ou des protéines de transport pourrait produire des concentrations plasmatiques élevées d'atorvastatine et un risque élevé de myopathie. Le risque pourrait également augmenter avec l'administration concomitante d'atorvastatine en même temps que d'autres produits médicaux qui peuvent induire la myopathie, tels que les dérivés de l'acide fibrique et l'L'ézétimibe (voir section 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 produisent des concentrations nettement élevées d'atorvastatine (voir Tableau 1 et information spécifique ci-dessous). Si possible, évitez l'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (à savoir ciclosporine, téliithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et les inhibiteurs de protéase du VIH y compris ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Dans les cas où l'administration concomitante de ces produits médicaux avec l'atorvastatine ne peut pas être évitée, considérez des doses maximales et de départ plus inférieures d'atorvastatine et une surveillance clinique appropriée du malade est recommandée (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (à savoir érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) pourraient augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Un risque élevé de myopathie a été observé avec l'emploi d'érythromycine en même temps que les statines. Les études d'interaction évaluant les effets d'amiodarone ou de vérapamil sur l'atorvastatine n'ont pas été effectuées. Tant amiodarone que vérapamil inhibent

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

l'activité du CYP3A4 et l'administration concomitante avec l'atorvastatine pourrait produire une exposition élevée à l'atorvastatine. Pour cette raison, considérez une dose maximale plus basse d'atorvastatine et une surveillance clinique appropriée du malade est recommandée quand elle est employée en même temps que les inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation ou après les ajustements posologiques de l'inhibiteur.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec les inducteurs du cytochrome P450 3A (à savoir éfavirenz, rifampine, Herbe de St. Jean) peut produire des réductions variables dans les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Dû au mécanisme de double interaction de rifampine, (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur du recaptage d'hépatocyte OATP1B1), l'administration concomitante simultanée d'atorvastatine avec rifampine est recommandée, puisque l'administration retardée d'atorvastatine après l'administration de rifampine a été associée à une réduction significative dans les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de rifampine sur les concentrations d'atorvastatine dans les hépatocytes est, cependant, inconnu et si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, surveillez de près les malades pour l'efficacité.

Inhibiteurs des protéines de transport

Les inhibiteurs des protéines de transport (à savoir ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique d'atorvastatine (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs du recaptage hépatique sur les concentrations d'atorvastatine dans les hépatocytes n'est pas connu. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, une réduction posologique et une surveillance clinique pour l'efficacité sont recommandées (voir Tableau 1).

Gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique

L'emploi des fibrates seuls est de temps en temps associé aux épisodes musculaires connexes, y compris la rhabdomyolyse. Le risque de ces épisodes pourrait augmenter avec l'emploi concomitant des dérivés de l'acide fibrique et d'atorvastatine. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, employez la plus basse dose d'atorvastatine pour réaliser le but thérapeutique et surveillez de manière appropriée les malades (voir section 4.4).

Ézétimibe

L'emploi d'ézétimibe seule est associé aux épisodes musculaires connexes, y compris la rhabdomyolyse. Le risque de ces épisodes pourrait donc augmenter avec l'emploi concomitant d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces malades est recommandée.

Colestipol

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs étaient inférieures (d'environ 25%) quand le colestipol a été administré en même temps que l'atorvastatine. Cependant, les effets lipides étaient plus grands quand l'atorvastatine et le colestipol ont été administrés que quand l'un ou l'autre produit médicamenteux a été administré seul.

Acide fusidique

Les études d'interaction avec l'atorvastatine et l'acide fusidique n'ont pas été effectuées. Comme avec les autres statines, les épisodes musculaires connexes, y compris la rhabdomyolyse, ont été signalés dans l'expérience après commercialisation avec l'atorvastatine et l'acide fusidique administrés en même temps. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Surveillez de près les malades et il pourrait être approprié d'arrêter à titre provisoire le traitement avec l'atorvastatine.

Effet d'atorvastatine sur les produits médicinaux administrés en même temps

Digoxine

Quand des multiples doses de digoxine et 10 mg d'atorvastatine ont été administrés en même temps, les concentrations d'état stationnaire de digoxine ont légèrement augmenté. Surveillez de manière appropriée les malades prenant digoxine.

Anticonceptionnels oraux

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un anticonceptionnel oral a produit des accroissements dans les concentrations plasmatiques de norethindrone et de l'éthinylestradiol.

Warfarine

Dans une étude clinique effectuée chez les malades recevant un traitement chronique de warfarine, l'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine chaque jour avec warfarine a produit une petite diminution d'environ 1,7 secondes dans le temps de prothrombine durant les 4 premiers jours de dosage qui est retourné au normal dans 15 jours du traitement avec l'atorvastatine. De très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniques significatives ont été signalés, pourtant déterminez le temps de prothrombine avant de commencer l'atorvastatine chez les malades prenant des anticoagulants coumariniques et assez fréquemment au début du traitement pour assurer qu'aucune modification significative du temps de prothrombine n'a lieu. Une fois qu'un temps de prothrombine stable a été confirmé, le temps de prothrombine peuvent être surveillés aux intervalles généralement recommandés pour les malades prenant des anticoagulants coumariniques. Si la dose d'atorvastatine est changée ou arrêtée, répétez le même procédé. Le traitement avec l'atorvastatine n'a pas été associé au saignement ou aux changements dans le temps de prothrombine chez les malades qui ne prennent pas d'anticoagulants.

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Population pédiatrique

Les études d'interaction entre médicaments n'ont été effectuées que chez les adultes. L'étendue des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Considérez les interactions ci-dessus mentionnées pour les adultes et les mises en garde à la section 4.4 pour la population pédiatrique.

Tableau 1: Effet des produits médicaux administrés en même temps sur les pharmacocinétiques d'Atorvastatine

Produit médicamenteux administré en même temps et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Changement dans l'AUC ^{&}	Recommandation [#] clinique
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg au jour 1, 10 mg au jour 20	↑ 9,4 fois	Au cas où l'administration concomitante avec l'atorvastatine est nécessaire, ne dépassez pas 10 mg d'atorvastatine par jour. La surveillance clinique de ces malades est recommandée
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg OD pendant 28 jours	↑ 8,7 fois	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 jours	20 mg OD pendant 4 jours	↑ 5,9 fois	Au cas où l'administration concomitante avec l'atorvastatine est nécessaire, de plus basses doses d'entretien d'atorvastatine sont recommandées. Aux doses d'atorvastatine dépassant 20 mg, la surveillance clinique de ces malades est recommandée.
Clarithromycine 500 mg BID, 9 jours	80 mg OD pendant 8 jours	↑ 44 fois	
Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir (300 mg BID des jours 5 à 7, augmentés à 400 mg BID au jour 8), jours 5 à 18, 30 minutes après la dose d'atorvastatine	40 mg OD pendant 4 jours	↑ 3,9 fois	Au cas où l'administration concomitante avec l'atorvastatine est nécessaire, de plus basses doses d'entretien d'atorvastatine sont recommandées. Aux doses d'atorvastatine dépassant 40 mg, la surveillance clinique de ces malades est recommandée.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 jours	10 mg OD pendant 4 jours	↑ 3,3 fois	
Itraconazole 200 mg OD, 4 jours	40 mg SD	↑ 3,3 fois	
Fosamprénavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 jours	10 mg OD pendant 4 jours	↑ 2,5 fois	
Fosamprénavir 1400 mg BID, 14 jours	10 mg OD pendant 4 jours	↑ 2,3 fois	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 jours	10 mg OD pendant 28	↑ 1,7 fois [^]	Aucune recommandation spécifique

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited		Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP	
Name of the Product: Caditor 40		Strength: 40 mg	
	jours		
Jus de pamplemousse, 240 mL OD *	40 mg, SD	↑ 37%	La prise concomitante des quantités importantes du jus de pamplemousse et d'atorvastatine n'est pas recommandée.
Diltiazem 240 mg OD, 28 jours	40 mg, SD	↑ 51%	Après l'initiation ou suivant les ajustements posologiques de diltiazem, une surveillance clinique appropriée de ces malades est recommandée.
Érythromycine 500 mg QID, 7 jours	10 mg, SD	↑ 33%^	Une dose maximale réduite et une surveillance clinique de ces malades sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, SD	↑ 18%	Aucune recommandation spécifique
Cimétidine 300 mg QID, 2 semaines	10 mg OD pendant 4 semaines	↓ moins qu'1%^	Aucune recommandation spécifique
Suspension antiacide des hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL QID, 2 semaines	10 mg OD pendant 4 semaines	↓ 35%^	Aucune recommandation spécifique
Éfavirenz 600 mg OD, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓ 41%	Aucune recommandation spécifique
Rifampine 600 mg OD, 7 jours (administrés en même temps)	40 mg SD	↑ 30%	Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, l'administration concomitante simultanée d'atorvastatine avec la rifampine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Rifampine 600 mg OD, 5 jours (doses individuelles)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 jours	40mg SD	↑ 35%	Dose de départ plus basse et la surveillance clinique de ces malades sont recommandées.
Fénofibrate 160 mg OD, 7 jours	40mg SD	↑ 3%	Dose de départ plus basse et la surveillance clinique de ces malades sont recommandées.

[&] Données administrées comme changement de x-fois représentent une proportion simple entre l'administration concomitante d'atorvastatine seule (à savoir 1-fois = aucun changement). Données administrées comme changement de % représentent la différence de % par rapport à l'atorvastatine seule (à savoir 0% = aucun changement).

[#] Voir sections 4.4 et 4.5 pour l'importance clinique.

* Contient un ou plusieurs élément(s) qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des produits médicinaux métabolisés par le CYP3A4. La prise d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également produit une AUC diminuée de 20,4% pour le métabolite orthohydroxy actif. Des quantités importantes du jus de pamplemousse (au-dessus de 1,2 l chaque jour pendant 5 jours) ont augmenté l'AUC d'atorvastatine 2,5 fois et l'AUC d'(atorvastatine et des métabolites) actifs.

^ Activité équivalente d'atorvastatine totale

L'augmentation est indiquée comme "↑", les diminutions comme "↓"

OD = une fois par jour; SD = dose unique; BID = deux fois par jour; QID = quatre fois par jour

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Tableau 2: Effet d'atorvastatine sur les pharmacocinétiques des produits médicaux administrés en même temps

Atorvastatine et schéma posologique	Administré en même temps que le produit médical		
	Produit médical/Dose (mg)	Changement dans l'AUC ^{&}	Recommandation clinique
80 mg OD pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg OD, 20 jours	↑ 15%	Surveillez les malades prenant digoxine de manière appropriée.
40 mg OD pendant 22 jours	Anticonceptionnel oral OD, 2 mois - norethindrone 1 mg - éthinyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Aucune recommandation spécifique.
80 mg OD pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg SD	↑ 3%	Aucune recommandation spécifique.

[&] Données administrées comme % de changement représentent % de différence par rapport à l'atorvastatine seule (à savoir 0% = aucun changement)

* Administration concomitante de multiples doses d'atorvastatine et de phénazone a montré peu d'effet ou aucun effet détectable dans l'élimination de phénazone.

L'augmentation est indiquée comme "↑", la diminution comme "↓"

OD = une fois par jour; SD = dose unique

4.6 Grossesse et allaitement

Femmes de l'âge de procréation

Les femmes de l'âge de procréation doivent employer des mesures anticonceptionnelles appropriées durant le traitement (voir section 4.3).

Grossesse

L'atorvastatine est contre-indiquée durant la grossesse (voir section 4.3). L'innocuité chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Aucun essai clinique contrôlé avec l'atorvastatine n'a été effectué chez les femmes enceintes. Des anomalies congénitales suivant une exposition intrautérine aux inhibiteurs de la HMG-CoA reductase ont été rarement observées. Les études animales ont montré une toxicité à la reproduction (voir section 5.3).

Le traitement maternel avec l'atorvastatine pourrait réduire les niveaux fœtaux de mévalonate qui constitue un précurseur à la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est un processus chronique et normalement, l'arrêt des produits médicaux hypolipémiants durant la grossesse aurait peu d'impact sur le risque à long terme associé à la hypercholestérolémie primaire.

Pour ces raisons, n'employez pas l'atorvastatine chez les femmes qui sont enceintes, qui essaient de devenir enceintes ou qui se doutent d'être enceintes. Arrêtez le traitement avec

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

l'atorvastatine pendant la durée de grossesse ou jusqu'à déterminer que la femme n'est pas enceinte (voir section 4.3.)

Allaitement

Il n'est pas connu si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Chez les rats, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et ses métabolites actifs sont similaires à celles trouvées dans le lait (voir section 5.3). À cause de la possibilité de réactions défavorables sérieuses, les femmes prenant l'atorvastatine ne doivent pas allaiter leurs bébés (voir section 4.3). L'atorvastatine est contre-indiquée durant l'allaitement (voir section 4.3).

Fertilité

Dans les études animales, l'atorvastatine n'avait aucun effet sur la fécondité masculine ou féminine (voir section 5.3).

4.7 Effets sur la capacité de conduire et d'opérer des machines

L'atorvastatine a une influence insignifiante sur la capacité de conduire et d'opérer des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans la base de données de l'essai clinique contrôlé contre placebo d'atorvastatine de 16,066 (8755 comprimés d'atorvastatine contre. 7311 de placebo) malades traités pour une période moyenne de 53 semaines, 5,2% des malades prenant l'atorvastatine ont arrêté dues aux réactions indésirables par rapport à 4,0% des prenant le placebo.

D'après les données des études cliniques et l'expérience extensive après commercialisation, le tableau suivant présente le profil de réactions indésirables pour l'atorvastatine.

Les fréquences estimées sont classées selon la règle suivante: communes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu communes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); très rares ($\leq 1/10,000$).

Infections et infestations:

Communes: nasopharyngite.

Affections du système sanguin et lymphatique

Rares: thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

Communes: réactions allergiques.

Très rares: anaphylaxie.

Affections métabolique et nutritionnelle

Communes: hyperglycémie.

Peu communes: hypoglycémie, prise du poids, anorexie

Affections psychiatriques

Peu communes: cauchemars, insomnie.

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Affections du système nerveux

Communes: céphalée.

Peu communes: étourdissement, paresthésie, hypoesthésie, dysgeusie, amnésie.

Rares: neuropathie périphérique.

Affections oculaires

Peu communes: vision brouillée.

Rares: trouble visuel.

Affections d'oreilles et du labyrinthe

Peu communes: acouphène

Très rares: déficit auditif.

Affections respiratoire, thoracique et du médiastin:

Communes: douleur du pharyngo-larynx, épistaxie.

Affections gastro-intestinales

Communes: constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée.

Peu communes: vomissement, douleur abdominale supérieure et inférieure, éructation, pancréatites.

Affections hépatobiliaires

Peu communes: hépatite.

Rares: cholestasie.

Très rares: insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu communes: urticaire, éruptions cutanées, prurit, alopecie.

Rares: œdème de Quincke, dermatite bulleuse y compris érythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Communes: myalgie, arthralgie, douleur dans les extrémités, spasmes musculaires, gonflement articulaire, dorsalgie.

Peu communes: douleur du cou, fatigue musculaire.

Rares: myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendonopathie, des fois compliquée par la rupture.

Affections du système reproductif et mammaires

Très rares: gynécomastie.

Affections générales et conditions du site d'administration

Peu communes: malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie.

Enquêtes

Communes: test anormal de la fonction hépatique, créatine kinase sanguine élevée.

Peu communes: urine positive leucocytaire.

Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA reductase, des transaminases sériques élevées ont été signalées chez les malades recevant l'atorvastatine. Ces changements étaient généralement légers, transitoires et n'ont pas exigé l'arrêt du traitement. Des élévations

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

cliniques importantes (> 3 fois la limite maximale au normal) dans les transaminases sériques ont eu lieu chez 0,8% des malades prenant l'atorvastatine. Ces élévations étaient associées à la dose et étaient réversibles chez tous les malades.

Les niveaux élevés de la créatine kinase sérique (CK) supérieurs à 3 fois la limite maximale au normal ont eu lieu chez 2,5% des malades prenant l'atorvastatine, similaires aux autres inhibiteurs de la HMG-CoA reductase dans les essais cliniques. Les niveaux plus que 10 fois l'étendue maximale au normal ont eu lieu chez 0,4% des malades traités avec l'atorvastatine (voir section 4.4).

Population pédiatrique

Les données de base d'innocuité clinique incluent les données d'innocuité pour 249 malades pédiatriques qui ont reçu l'atorvastatine, dont 7 malades étaient < 6 ans, 14 malades se trouvaient dans la plage d'âge de 6 à 9 et dont 228 malades se trouvaient dans la plage d'âge de 10 à 17.

Affections du système nerveux

Communes: Céphalée

Affections gastro-intestinales

Communes: Douleur abdominale

Enquêtes

Communes: Alanine aminotransférase élevée, créatine kinase sanguine élevée

D'après les données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les enfants sont prévus d'être les mêmes que pour les adultes. À l'heure actuelle, il existe une expérience limitée quant à l'innocuité à long terme dans la population pédiatrique.

Les épisodes indésirables suivants ont été signalés avec certaines statines:

- Dysfonction sexuelle.
- Dépression.
- Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle, surtout avec un traitement à long terme (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

Un traitement spécifique n'est pas disponible pour un surdosage avec l'atorvastatine. S'il y a un surdosage, traitez le malade symptomatiquement et établissez des mesures d'appui, selon le besoin. Effectuez des essais sur la fonction hépatique et surveillez les niveaux sériques de la créatine kinase. Due à la liason extensive d'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse n'améliorera pas l'élimination d'atorvastatine de manière significative.

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco thérapeutique: Agents de modification lipidique, inhibiteurs de la HMG-CoA-reductase, Code ATC: C10AA05

L'atorvastatine est un inhibiteur compétitif, sélectif de la HMG-CoA reductase, l'enzyme cinétiquement limitante responsable pour la conversion de 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A à mévalonate, un précurseur des stérols, y compris le cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol dans le foie sont incorporés dans des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour le transport aux tissus périphériques. La lipoprotéine de basse densité (LDL) est formée de VLDL et est principalement catabolisée à travers le récepteur avec une haute affinité à LDL (récepteur LDL).

L'atorvastatine réduit les concentrations plasmatiques du cholestérol et les concentrations sériques des lipoprotéines par l'inhibition de la HMG-CoA reductase et par la suite la biosynthèse du cholestérol dans le foie et augmente le nombre de récepteurs LDL hépatiques sur la surface cellulaire pour une absorption améliorée et un catabolisme des LDL.

L'atorvastatine réduit la production de LDL et le nombre de particules de LDL. L'atorvastatine produit une augmentation profonde et soutenue dans l'activité réceptrice de LDL associée à un changement avantageux dans la qualité des particules circulantes de LDL. L'atorvastatine est efficace à réduire le C LDL chez les malades avec l'hypercholestérolémie familiale homozygote, une population qui n'a pas généralement répondu aux produits médicinaux hypolipémiants.

L'atorvastatine réduit les concentrations du C-total (30% à 46%), du C LDL (41% à 61%), d'apolipoprotéine B (34% à 50%) et des triglycérides (14% à 33%) tout en produisant des accroissements variables dans le C HDL et l'apolipoprotéine A1 dans une étude dosage-réponse. Ces résultats sont consistants chez les malades avec l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les formes non familiales d'hypercholestérolémie et l'hyperlipidémie mixte, y compris les malades avec le diabète sucré non insulino-dépendant.

Les réductions dans le C total, le C LDL et l'apolipoprotéine B bassent le risque pour des épisodes cardiovasculaires et la mortalité cardiovasculaire.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Dans une étude multicentrique, ouverte, disponible à titre humanitaire de 8 semaines avec une phase d'extension optionnelle de longueur variable, 335 malades ont participé dont 89 ont été identifiés comme des malades avec l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Sur ces 89

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

malades, la réduction moyenne en pourcentage dans le C LDL était environ 20%. L'atorvastatine a été administrée aux doses jusqu'à 80 mg/jour.

Athérosclérose

Dans l'Athérosclérose de Réversion avec l'étude agressive hypolipémiante (REVERSAL), l'effet de la restriction lipidique intensive avec 80 mg d'atorvastatine et le degré standard de restriction lipidique avec 40 mg de pravastatin sur l'athérosclérose coronaire a été évalué par l'ultrason intravasculaire (IVUS), durant l'angiographie, chez les malades avec une maladie cardiaque coronaire. Dans cet essai clinique contrôlé, randomisé, à double insu, multicentrique, l'IVUS a été effectué à la base et à 18 mois chez 502 malades. Dans le groupe d'atorvastatine (n=253), il n'y avait aucune progression d'athérosclérose.

Le changement médian en pourcentage, à partir de la base, dans le volume total d'athérome (le critère principal d'étude) était -0,4% (p=0,98) dans le groupe d'atorvastatine et +2,7% (p=0,001) dans le groupe de pravastatine (n=249). Lorsque comparé à la pravastatine, les effets d'atorvastatine étaient significatifs au niveau statistique (p=0,02). L'effet d'une restriction lipidique intensive sur les extrémités cardiovasculaires (à savoir le besoin de revascularisation, de l'infarctus du myocarde non fatal, de la mort coronaire) n'était pas examiné dans cette étude.

Dans le groupe d'atorvastatine, le C LDL a été réduit à une moyenne de 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) de la base 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) et dans le groupe de pravastatine, le C LDL a été réduit à une moyenne de 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) de la base 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). L'atorvastatine a également réduit de manière significative le TC moyen de 34,1% (pravastatine: -18,4%, p<0,0001), les niveaux moyens de TG de 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009) et l'apolipoprotéine B moyenne de 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). L'atorvastatine a augmenté le C HDL moyen de 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Il y avait une réduction moyenne de 36,4% dans le CRP dans le groupe d'atorvastatine par rapport à une réduction de 5,2% dans le groupe de pravastatine (p<0,0001).

Les résultats de l'étude ont été obtenus avec la puissance posologique de 80 mg. Pour cette raison, ils ne peuvent pas être extrapolés aux puissances posologiques plus basses.

Les profils d'innocuité et de tolérance des deux groupes de traitement ont été comparables. L'effet d'une restriction lipidique intensive sur les principales extrémités cardiovasculaires n'a pas été examiné dans cette étude. Pour cette raison, l'importance clinique de ces résultats d'images quant à la prévention primaire et secondaire des épisodes cardiovasculaires n'est pas connue.

Syndrome coronaire aigu

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Dans l'étude MIRACL, 80 mg d'atorvastatine ont été évalués chez 3,086 malades (atorvastatine n=1,538; placebo n=1,548) atteints du syndrome coronaire aigu (infarctus du myocarde incomplet ou l'angine instable). Le traitement a été initié durant la phase aiguë après l'admission à l'hôpital et a duré 16 semaines. Le traitement avec 80 mg/jour d'atorvastatine a augmenté le temps jusqu'à la survenue de l'extrémité primaire combinée, définie comme la mort d'une cause quelconque, l'infarctus du myocarde non fatal, la crise cardiaque réanimée ou l'angine de poitrine avec évidence d'ischémie myocardique nécessitant l'hospitalisation, indiquant une réduction du risque de 16% (p=0,048). Ceci a été principalement due à une réduction à 26% dans la réhospitalisation pour l'angine de poitrine avec évidence d'ischémie myocardique (p=0,018). Les autres extrémités secondaires n'ont pas gagné une importance statistique elles-mêmes (total: Placebo: 22,2%, Atorvastatine: 22,4%). Le profil d'innocuité pour l'atorvastatine dans l'étude MIRACL a été consistant avec ce qui est décrit dans la section 4.8.

Prévention de maladie cardiovasculaire

L'effet de l'atorvastatine sur la maladie cardiaque coronaire fatale et non fatale a été évalué dans une étude randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo, l'Essai Anglo-Scandinave des Résultats Cardiaques de la Section Hypolipidémiant (ASCOT-LLA). Les malades étaient hypertenseurs, de 40 à 79 ans, sans aucun infarctus du myocarde antérieur ou de traitement pour l'angine et avec des niveaux TC $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tous les malades avaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire prédéfini: sexe masculin, âge $\geq$ 55 ans, tabagisme, diabète, antécédents médicaux de CHD dans un parent de premier degré, TC:HDL-C > 6, acrosyndrome, hypertrophie ventriculaire gauche, épisode d'accident vasculaire cérébral antérieur, anomalie d'électrocardiographie spécifique, protéinurie/albuminurie. Pas tous les malades inclus, avaient un risque élevé pour un premier épisode cardiovasculaire.

Les malades ont subi un traitement anti-hypertenseur (soit amlodipine soit un schéma à base d'aténolol) et ni 10 mg d'atorvastatine par jour (n=5,168) ni le placebo (n=5,137).

L'effet de réduction du risque absolu et relatif d'atorvastatine a été comme suit:

Épisode	Réduction du risque relatif (%)	No. d'épisodes (Atorvastatine contre Placebo)	Reduction ¹ (%) du Risque absolu	valeur p
Maladie cardiaque coronaire fatale	36%	100 contre 154	1,1%	0,0005
plus infarctus du myocarde non fatal	20%	389 contre 483	1,9%	0,0008
Épisodes cardiovasculaire totaux et procédés de revascularisation	29%	178 contre 247	1,4%	0,0006
Épisodes coronaires totaux				

¹D'après la différence dans les taux bruts d'épisodes ayant lieu au cours d'une suivie médiane de 3,3 ans.

CHD = maladie cardiaque coronaire; MI = infarctus du myocarde.

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire n'avaient pas réduit de manière significative (185 contre 212 épisodes, $p=0,17$ et 74 contre 82 épisodes, $p=0,51$). Dans les analyses du sous-groupe par sexe (81% hommes, 19% femmes), un effet avantageux d'atorvastatine a été observé chez les hommes mais n'a pas pu être établi chez les femmes possiblement du au taux inférieur d'épisode dans le sous-groupe des femmes. La mortalité cardiovasculaire en général était numériquement supérieure chez les malades féminins (38 contre 30 et 17 contre 12) mais ceci n'était pas significatif au niveau statistique. Il y avait une interaction thérapeutique significative par le traitement antihypertenseur de base. Le point final principal (CHD fatal et IM non fatal) était réduit de manière significative par l'atorvastatine chez les malades traités avec l'amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$) mais non pas chez ceux traités avec l'aténolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

L'effet d'atorvastatine sur la maladie cardiovasculaire fatale et non fatale a été également évalué dans un essai randomisé, à double insu, multicentrique, contrôlé contre placebo, l'Étude Collaborative du Diabète par l'Atorvastatine (CARDS) chez les malades avec le diabète non insulino-dépendant de type 2, de 40 à 75 ans, sans antécédents médicaux de maladie cardiovasculaire et avec le C LDL $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) et le TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Tous les malades avaient au moins 1 des facteurs de risque suivants: hypertension, tabagisme actuel, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie. Les malades ont été traités soit avec 10 mg d'atorvastatine par jour ($n=1,428$) ou placebo ($n=1,410$) pour la suivie médiane de 3,9 ans.

L'effet risque-réduction absolu et relatif d'atorvastatine était le suivant:

Épisode	Réduction risque relative (%)	No. d'épisodes (Atorvastatine contre Placebo)	Reduction ¹ Risque absolue (%)	valeur-p
Les épisodes cardiovasculaires principaux (IMA fatal et non fatal, IM silencieux, CHD aigu mort, angine instable, CABG, PTCA, révascularisation, accident vasculaire cérébral)	37%	83 contre 127	3,2%	0,0010
	42%	38 contre 64	1,9%	0,0070
IM (IMA fatal et non fatal, IM silencieux)	48%	21 contre 39	1,3%	0,0163
Accident vasculaire cérébral (Fatal et non fatal)				

¹D'après la différence dans les taux d'épisodes bruts ayant lieu au cours d'une suivie médiane de 3,9 ans.

IMA = Infarctus du myocarde aigu; CABG = pontage aortocoronarien; CHD = maladie cardiaque coronarienne; MI = infarctus du myocarde; PTCA = angioplastie coronarienne transluminale percutanée.

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Il n'y avait aucune évidence d'une différence dans l'effet de traitement par sexe, âge ou niveau de base du C LDL du malade. Une tendance favorable a été observée quant au taux de mortalité (82 morts dans le groupe placebo contre 61 morts dans le groupe d'atorvastatine, $p=0,0592$).

Accident vasculaire cérébral récurrent

Dans l'étude de la Prévention d'Accident vasculaire cérébral par une Réduction Agressive dans les niveaux du Cholestérol (SPARCL), l'effet de 80 mg d'atorvastatine chaque jour ou placebo sur l'accident vasculaire cérébral a été évalué chez 4731 malades qui souffraient d'un accident vasculaire cérébral ou d'une attaque ischémique transitoire (AIT) dans les 6 mois précédents et sans aucun antécédent médical de maladie cardiaque coronarienne (CHD). Il y avait 60% des malades masculins, de 21 à 92 ans (âge moyen de 63 ans) et avaient un LDL moyen de base de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Le C LDL moyen était 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durant le traitement avec l'atorvastatine et 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durant le traitement avec le placebo. La suivie médiane était 4,9 ans.

80 mg d'atorvastatine ont réduit le risque du point final principal de l'accident vasculaire cérébral fatal et non fatal de 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ ou 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ après l'ajustement des facteurs de base) par rapport au placebo. La mortalité toutes causes confondues était 9,1% (216/2365) pour l'atorvastatine contre 8,9% (211/2366) pour le placebo.

Dans une analyse post-hoc, 80 mg d'atorvastatine a réduit l'incidence d'accident ischémique cérébrale (218/2365, 9,2% contre 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) et a augmenté l'incidence d'attaque d'apoplexie hémorragique (55/2365, 2,3% contre 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) par rapport au placebo.

- Le risque d'attaque d'apoplexie hémorragique a monté chez les malades qui ont participé à l'étude avec une attaque d'apoplexie hémorragique antérieure (7/45 pour l'atorvastatine contre 2/48 pour le placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) et le risque d'accident ischémique cérébrale a été similaire entre les groupes (3/45 pour l'atorvastatine contre 2/48 pour le placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Le risque d'attaque d'apoplexie hémorragique a monté chez les malades qui ont participé à l'étude avec un infarctus lacunaire antérieur (20/708 pour l'atorvastatine contre 4/701 pour le placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61) mais le risque d'accident ischémique cérébrale a été également diminué chez ces malades (79/708 pour l'atorvastatine contre 102/701 pour le placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Il est possible que le risque net d'accident vasculaire cérébral est augmenté chez les malades avec un infarctus lacunaire antérieur qui ont reçu 80 mg/jour d'atorvastatine.

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

La mortalité toutes causes confondues était 15,6% (7/45) pour l'atorvastatine contre 10,4% (5/48) dans le sous-groupe des malades avec l'attaque d'apoplexie hémorragique antérieure. La mortalité toutes causes confondues était 10,9% (77/708) pour l'atorvastatine contre 9,1% (64/701) pour le placebo dans le sous-groupe des malades avec l'infarctus lacunaire antérieur.

Population pédiatrique

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les Malades pédiatriques de 6-17 ans

Une étude ouverte de 8 semaines pour évaluer les pharmacocinétiques, les pharmacodynamiques et l'innocuité et la tolérance d'atorvastatine a été effectuée chez les enfants et les adolescents avec l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote génétiquement confirmée et le C LDL de base ≥ 4 mmol/L. 39 enfants et adolescents en tout, de 6 à 17 ans ont participé. Cohorte A a inclus 15 enfants, de 6 à 12 ans et à l'Étape 1 de Tanneur. Cohorte B a inclus 24 enfants, de 10 à 17 ans et à l'Étape ≥ 2 de Tanneur.

La dose initiale d'atorvastatine était 5 mg par jour d'un comprimé à croquer dans Cohorte A et 10 mg par jour d'une formulation à comprimé dans Cohorte B. La dose d'atorvastatine a été doublée si un individu n'avait pas réalisé le but du C LDL de $<3,35$ mmol/L à la 4^{ème} semaine et si l'atorvastatine a été bien tolérée.

Les valeurs moyennes pour C LDL, TC, VLDL-C et Apo B ont diminué avant la 2^{ème} Semaine parmi tous les individus. Pour les individus dont la dose a été doublée, des décroissements additionnels ont été observés aussi tôt que 2 semaines, à la première évaluation, après l'augmentation de doses. Les décroissements moyens en pourcentage dans les paramètres lipides étaient similaires pour les deux cohortes, sans tenir compte de si les individus sont restés à leur dose initiale ou ont doublé leur dose initiale. À la 8^{ème} Semaine, en moyenne, le changement en pourcentage du C LDL de base et TC était environ 40% et 30%, respectivement, au cours de l'étendue d'expositions.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les Malades pédiatriques de 10-17 ans

Dans une étude à double insu, contrôlé par placebo suivie par une phase ouverte, 187 garçons et filles postménarches de 10-17 ans (âge moyen de 14,1 ans) avec l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (FH) ou l'hypercholestérolémie sévère ont été randomisés à l'atorvastatine (n=140) ou au placebo (n=47) pendant 26 semaines et puis tous ont reçu l'atorvastatine pendant 26 semaines. La dose d'atorvastatine (une fois par jour) a été 10 mg pour les 4 premières semaines et titrée vers le haut à 20 mg si le niveau du C LDL était $>3,36$ mmol/l. L'atorvastatine a significativement diminué les niveaux plasmatiques du C total, du C LDL, des triglycérides et d'apolipoprotéine B durant la phase à double insu de 26 semaines. La valeur moyenne du C LDL réalisée était 3,38 mmol/l (étendue: 1,81-6,26 mmol/l) dans le groupe d'atorvastatine par rapport à 5,91 mmol/l (étendue: 3,93-9,96 mmol/l) dans le groupe placebo durant la phase à double insu de 26 semaines.

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Une étude pédiatrique additionnelle d'atorvastatine contre le colestipol chez les malades avec l'hypercholestérolémie de 10-18 ans a montré que l'atorvastatine (N=25) a produit une réduction significative dans le C LDL à la 26^{ème} semaine ($p < 0,05$) par rapport à colestipol (N=31).

Une étude disponible à titre humanitaire chez les malades avec l'hypercholestérolémie sévère (y compris l'hypercholestérolémie homozygote) a inclu 46 malades pédiatriques traités avec l'atorvastatine titrée selon la réponse (certains individus ont reçu 80 mg d'atorvastatine par jour). L'étude a duré 3 ans: le cholestérol LDL a réduit de 36%.

L'efficacité à long terme du traitement avec l'atorvastatine durant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité durant l'âge adulte n'a pas été établie.

L'Agence Européenne des Médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec l'atorvastatine chez les enfants de 0 à moins de 6 ans dans le traitement d'hypercholestérolémie hétérozygote et chez les enfants de 0 à moins de 18 ans dans le traitement d'hypercholestérolémie familiale homozygote, l'hypercholestérolémie combinée ou mixte, l'hypercholestérolémie primaire et dans la prévention d'épisodes cardiovasculaires (voir section 4.2 pour l'information sur l'emploi pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'atorvastatine est rapidement absorbée après l'administration orale; les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) ont eu lieu dans 1 à 2 heures. L'étendue d'absorption augmente en proportion à la dose d'atorvastatine. Après l'administration orale, les comprimés pelliculés d'atorvastatine ont une biodisponibilité de 95% à 99% par rapport à la solution orale. La biodisponibilité absolue d'atorvastatine est environ 12% et la disponibilité systémique de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA reductase est environ 30%. La basse disponibilité systémique s'attribue à l'élimination présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou le métabolisme hépatique de première passe

Distribution

Le volume moyen de distribution d'atorvastatine est environ 381 l. L'atorvastatine a une liaison de $\approx 98\%$ aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 pour donner les dérivés orthohydroxylé et parahydroxylés et divers produits de bêta-oxydation. À part les autres

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

mécanismes ces produits sont davantage métabolisés par glucoronidation. In vitro, l'inhibition de la HMG-CoA reductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle de l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité inhibitrice circulatoire pour la HMG-CoA reductase s'attribuent aux métabolites actifs.

Excrétion

L'atorvastatine est principalement éliminée dans la bile suivant un métabolisme hépatique et/ou extrahépatique. Cependant, l'atorvastatine ne semble pas subir une récirculation entérohépatique significative. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne d'atorvastatine chez l'homme est environ 14 heures. La demi-vie de l'activité inhibitrice pour la HMG-CoA reductase est environ 20 à 30 heures due à la contribution des métabolites actifs.

Populations spéciales

Personnes d'âge avancé: Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les individus sains d'âge avancé par rapport aux jeunes adultes tandis que les effets lipides étaient comparables à ceux observés chez les malades plus jeunes.

Pédiatrique: Dans une étude ouverte, de 8 semaines, les malades pédiatriques à l'Étape 1 de Tanneur (N=15) et à l'Étape 2 de Tanneur ≥ 2 (N=24) (âges 6-17 ans) avec l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et le C LDL de base ≥ 4 mmol/L ont été traités avec 5 ou 10 mg ou 10 ou 20 mg des comprimés pelliculés à croquer d'atorvastatine une fois par jour, respectivement. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle PK de population d'atorvastatine. L'élimination orale apparente d'atorvastatine chez les individus pédiatriques semblait similaire aux adultes quand évaluée au niveau allométrique par poids corporel. Des décroissements consistants dans le C LDL et le TC ont été observés au cours de l'étendue d'expositions pour l'atorvastatine et l'o-hydroxyatorvastatine.

Sexe: Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs chez les femmes sont différentes de celles observées chez les hommes (Femmes: environ 20% plus élevées pour le C_{max} et environ 10% plus basses pour l'AUC). Ces différences n'avaient aucune importance clinique, ne produisant aucune différence clinique importante dans les effets lipides parmi les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale: La maladie rénale n'a aucune influence sur les concentrations plasmatiques ou les effets lipides d'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Insuffisance hépatique: Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont nettement augmentées (environ 16 fois dans le C_{max} et environ 11 fois dans l'AUC) chez les malades avec une maladie hépatique alcoolique chronique (Enfant-Pugh B).

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Polymorphisme SLOC1B1: L'absorption hépatique de tous les inhibiteurs de la HMG-CoA reductase y compris l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les malades avec le polymorphisme SLCO1B1 il existe un risque d'exposition élevée d'atorvastatine, qui pourrait produire un risque élevé de rhabdomyolyse (voir section 4.4). le polymorphisme dans le codage génétique OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition 2,4 fois plus élevée d'atorvastatine (AUC) par rapport aux individus sans cette variante génotype (c.521TT). Une absorption hépatique affaiblie au niveau génétique d'atorvastatine est également possible chez ces malades. Les conséquences possibles pour l'efficacité ne sont pas connues.

5.3 Données d'innocuité précliniques

L'atorvastatine a été négative pour la possibilité mutagène et clastogène dans une batterie de 4 tests in vitro et 1 essai in vivo. L'atorvastatine n'était pas cancérogène chez les rats mais des doses élevées chez les souris (resultant dans 6-11 fois l'AUC_{0-24h} atteinte chez les hommes à la plus haute dose recommandée) a montré des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles.

Il y a évidence des études animale expérimentales que les inhibiteurs de la HMG-CoA reductase pourraient affecter le développement des embryons ou des fœtus. Chez les rats, les lapins et les chiens, l'atorvastatine n'avait aucun effet sur la fertilité et n'était pas tératogène; cependant, aux doses toxiques maternelles, une toxicité fœtale a été observée chez les rats et les lapins. Le développement de la progéniture du rat a été retardé et la survivance post-natale a réduit durant l'exposition des mères aux doses élevées d'atorvastatine. Chez les rats, il y a évidence de transfert placentaire. Chez les rats, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont similaires à celles observées dans le lait. Il n'est pas connu si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain.

6. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Le comprimé de 40 mg de Caditor contient les excipients suivants:

Noyau

Monohydrate de Lactose

Cellulose microcristalline (E460)

Carbonate de Calcium (E170)

Carboxyméthylcellulose sodique réticulée (E468)

Polysorbate 80 (E433)

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Stéarate de Magnésium (E572)

Pelliculage

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

Couleur opadrie blanche 06B58915

Couleur opadrie blanche 06b58915 est composée du dioxyde de titane, d'Hypromellose, de Polyéthylène glycol/de Macrogol et du Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation: 36 mois

6.4 Précautions spéciales pour la conservation

Conservez dans un endroit frais et sec. Gardez hors de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenus du récipient

Les comprimés de 40 mg de Caditor sont emballés dans un emballage coque d'aluminium/aluminium. Chaque plaquette contient 3 x 10 comprimés.

6.6 Précautions spéciales pour l'élimination et autre conditionnement

Aucune instruction spéciale exigée.

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

Cadila Pharmaceuticals Limited

1389, Trasad Road, - 382225

District - Ahmedabad

Gujarat state,

Inde

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

896/MS/DPMED/SLRGP/DAMM-R

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DURENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

19/10/2018

Name of the Applicant: Cadila Pharmaceuticals Limited	Name of the active substance: Atorvastatin Calcium USP
Name of the Product: Caditor 40	Strength: 40 mg

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

février 2022

11. FORME ET DOSAGE

Les comprimés de 40 mg de Caditor sont emballés dans un emballage coque d'aluminium/aluminium de 3x10 comprimés.

12. PRIX GROSSISTE HORS TAXE

PGHT: 6,98 Euros