

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb 10/10 mg Film Coated Tablets		Atorvastatin 10 mg Ezetimibe 10 mg

1.4.1 Prescribing Information (summary of product characteristics)

Refer to next pages attached

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATROZEMB	10	mg/10	mg,	comprimés	pelliculés
ATROZEMB	10	mg/20	mg,	comprimés	pelliculés
ATROZEMB	10	mg/40	mg,	comprimés	pelliculés
ATROZEMB	10	mg/80	mg,	comprimés	pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements cardiovasculaires

ATROZEMB est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas.

Hypercholestérolémie

ATROZEMB est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule,
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

ATROZEMB est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérèse des LDL).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)

Pendant toute la durée du traitement par ATROZEMB, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté.

La posologie d'ATROZEMB est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie.

La posologie d'ATROZEMB doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'ATROZEMB (voir rubrique 5.1, tableau 4) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La posologie d'ATROZEMB chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATROZEMB peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.

Co-administration avec d'autres médicaments

L'administration d'ATROZEMB se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec ATROZEMB, la dose d'ATROZEMB ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ATROZEMB chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale. ATROZEMB peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

ATROZEMB est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).

ATROZEMB est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

ATROZEMB est contre-indiqué chez les patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/Rhabdomyolyse

Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient également une statine en association à l'ézétimibe. Cependant, des cas de rhabdomyolyse ont été très rarement rapportés avec l'ézétimibe en monothérapie, ou lorsque l'ézétimibe était associé à d'autres médicaments connus comme étant liés à un risque accru de rhabdomyolyse.

ATROZEMB contient de l'atorvastatine. Comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut dans de rares cas entraîner une atteinte des muscles squelettiques et provoquer des myalgies, une myosite et une myopathie pouvant progresser en rhabdomyolyse, une affection susceptible d'engager le pronostic vital caractérisée par un taux élevé de créatine phosphokinase (CPK) ($> 10 \times \text{LSN}$), une myoglobulinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

Avant le traitement

ATROZEMB doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse. Un dosage de la CPK doit être effectué avant le début du traitement dans les cas suivants :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de myopathie héréditaire,
- antécédents de toxicité musculaire lors du traitement par une statine ou un fibraté,
- antécédents d'hépatopathie et/ou consommation excessive d'alcool,
- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité du dosage de la CPK doit être envisagée en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse,
- situations dans lesquelles les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées, par exemple en raison d'interactions (voir rubrique 4.5) et dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans de telles situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée.

Si la valeur basale de CPK est significativement élevée ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement ne devra pas être initié.

Dosage de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de la CPK car cela rendrait l'interprétation des résultats difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale ($> 5 \times \text{LSN}$), il doit être contrôlé de nouveau 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Pendant le traitement

- Les patients doivent être incités à signaler sans délai toutes douleurs, crampes ou faiblesses musculaires, en particulier si elles sont accompagnées de malaise ou de fièvre ou si les signes et symptômes musculaires persistent après l'arrêt d'ATROZEMB.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par ATROZEMB, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être arrêté.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est $\leq 5 \times \text{LSN}$.
- En cas de résolution des symptômes et de normalisation du taux de CPK, la reprise du traitement par ATROZEMB ou par un autre médicament contenant une statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance attentive.
- Le traitement par ATROZEMB doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK ($> 10 \times \text{LSN}$) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.
- Il y a eu des rapports très rares d'une myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) pendant ou après le traitement avec certaines statines. IMNM se caractérise cliniquement par une faiblesse persistante musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Du fait de l'atorvastatine contenue dans ATROZEMB, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsqu'ATROZEMB est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (par exemple ciclosporine, téliithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir), l'érythromycine ou la niacine. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) devront être envisagées dans la mesure du possible (voir rubrique 4.8).

Si l'association de ces médicaments avec ATROZEMB est nécessaire, le rapport bénéfice/risque du traitement concomitant doit être évalué soigneusement. Chez les patients recevant des médicaments qui augmentent la concentration plasmatique d'atorvastatine, une dose maximale plus faible d'ATROZEMB est recommandée. De plus, en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'ATROZEMB doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

L'atorvastatine ne doit pas être co-administrée avec l'acide fusidique par voie systémique ou pendant les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Pour les patients chez lesquels un traitement par acide fusidique par voie systémique est considéré comme indispensable, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyses (dont des cas mortels) chez des patients recevant cette association acide fusidique et statine ont été rapportés (voir rubrique 4.5). Il doit être recommandé au patient de prendre immédiatement un avis médical s'il éprouve des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, où une prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la co-administration d'ATROZEMB et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Daptomycine

Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels qu'atorvastatine et ézetimibe/atorvastatine) avec la daptomycine. La prudence est recommandée lors de la prescription d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec la daptomycine, car l'un ou l'autre de ces médicaments peut entraîner une myopathie et/ou une rhabdomyolyse lorsqu'ils sont administrés seuls. Un arrêt temporaire d'ATROZEMB doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques. Consulter les informations de prescription de la daptomycine pour obtenir plus d'informations sur cette interaction potentielle avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels qu'atorvastatine et ézetimibe/ atorvastatine) et pour plus de conseils sur la surveillance (voir rubrique 4.5).

Enzymes hépatiques

Dans les études cliniques, des élévations des transaminases sériques ($> 3 \times \text{LSN}$) sont survenues à plusieurs reprises chez des patients recevant de l'ézetimibe et de l'atorvastatine (voir rubrique 4.8).

Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases $> 3 \times \text{LSN}$, il est recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par ATROZEMB.

ATROZEMB doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou ayant des antécédents d'atteinte hépatique.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les effets d'une exposition accrue à l'ézetimibe n'étant pas connus, ATROZEMB n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Fibrates

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézetimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies ; par conséquent, l'association d'ATROZEMB avec des fibrates n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine

La prudence s'impose en cas d'instauration d'ATROZEMB pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant ATROZEMB en association avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants

Si ATROZEMB est associé à la warfarine, ou à un autre anticoagulant anti-vitamine K ou à la fluindione, le temps de prothrombine exprimé en INR doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.5).

Etude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Dans une analyse post hoc des sous-types d'accidents vasculaires cérébraux chez des patients non coronariens qui présentaient des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT), l'incidence d'AVC hémorragique était plus élevée chez les patients traités par l'atorvastatine 80 mg que chez les patients recevant le placebo. L'augmentation du risque a été observée en particulier chez les patients qui avaient des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'infarctus lacunaire lors de l'inclusion dans l'étude. Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertain et le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant l'instauration du traitement (voir rubrique 5.1).

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Pneumopathie interstitielle

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

Diabète

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

Excipients

ATROZEMB contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

ATROZEMB contient moins de sodium, et est considéré comme étant essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De nombreux mécanismes peuvent contribuer à des interactions potentielles avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Des médicaments ou produits à base de plantes qui inhibent certains enzymes (par ex., le CYP3A4) et/ou transporteurs (par ex., l'OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et entraîner un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse.

Consulter les informations de prescription de tous les autres médicaments co-administrés pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions potentielles avec l'atorvastatine et/ou les modifications potentielles enzymatiques ou des transporteurs ainsi que sur les ajustements possibles de la posologie et du schéma thérapeutique.

Interactions pharmacodynamiques

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat de la protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'ATROZEMB avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

ATROZEMB

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Effets d'autres médicaments sur ATROZEMB

Ezétimibe

Antiacides : l'administration simultanée d'antiacides diminue le taux d'absorption d'ézétimibe mais n'a aucun effet sur la biodisponibilité d'ézétimibe. Cette diminution du taux d'absorption d'ézétimibe n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Cholestyramine : l'administration simultanée de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-Cholestérol observée liée à l'association ATROZEMB et cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Ciclosporine : une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 mL/min, recevant une dose stable de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) recevant de l'ézétimibe seul. Une autre étude a montré que, chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins recevant de l'ézétimibe seul. Dans une étude en cross-over, de deux périodes, chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7^{ème} jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant d'une diminution de 10 % à une augmentation de 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézétimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux. La prudence s'impose en cas d'instauration d'ATROZEMB pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant ATROZEMB en association avec la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Fibrates : l'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois ; bien que ces augmentations ne soient pas considérées comme cliniquement significatives, l'association d'ATROZEMB avec les fibrates est déconseillée (voir rubriques 4.4).

Atorvastatine

Inhibiteurs du CYP3A4 : les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir le tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par exemple, elbasvir/grazoprévir) et d'inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments avec ATROZEMB s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'ATROZEMB doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir tableau 1). Un risque accru de myopathie a été observé en cas d'association d'érythromycine avec des statines. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine. L'amiodarone et le vérapamil sont des inhibiteurs connus du CYP3A4 et l'association avec ATROZEMB peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine.

Par conséquent, une dose maximale plus faible d'ATROZEMB doit être envisagée et une surveillance

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

clinique du patient est recommandée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique de l'inhibiteur.

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) : l'administration concomitante de inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de l'atorvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'élbasvir et de grazoprévir avec l'atorvastatine augmente les concentrations plasmatiques d'atorvastatine de 1,9 fois (voir Tableau 1) ; par conséquent, la dose d'ATROZEMB ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inducteurs du cytochrome P450 3A4 : l'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (par exemple éfavirenz, rifampicine, millepertuis) peut entraîner des diminutions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Du fait du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A4 et inhibition du transporteur d'influx hépatique OATP1B1), l'administration simultanée d'ATROZEMB et de la rifampicine est conseillée, car l'administration d'atorvastatine décalée dans le temps avec celle de la rifampicine a été associée à une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est toutefois pas connu et si l'association ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être étroitement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs : les inhibiteurs des transporteurs protéiques (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose d'ATROZEMB doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir tableau 1).

Gemfibrozil/fibrates : le traitement par des fibrates seuls peut occasionnellement provoquer des événements indésirables musculaires, incluant une rhabdomyolyse. Le risque de ces événements peut être majoré en cas d'association de fibrates et d'atorvastatine.

Ezétimibe : l'utilisation d'ézétimibe en monothérapie est associée à des effets secondaires musculaires incluant des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces effets secondaires peut donc être accru en cas d'association d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol : les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de son métabolite actif sont diminuées (d'environ 25 %) en cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Cependant les effets hypolipidémiants sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés en association que lorsque chaque médicament est administré seul.

Acide fusidique : le risque de myopathie incluant la rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et d'une statine. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyses (dont des cas mortels) ont été rapportés chez des patients prenant cette combinaison.

Si un traitement systémique par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (Voir également rubrique 4.4).

Colchicine : bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études d'interactions entre l'atorvastatine et la colchicine, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et de colchicine et la prudence s'impose en cas de prescription d'atorvastatine avec la colchicine.

Daptomycine : Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être plus élevé lors de

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA avec la daptomycine. Un arrêt temporaire d'ATROZEMB doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques (voir rubrique 4.4).

Bocéprévir : l'exposition à l'atorvastatine est augmentée en cas d'administration avec le bocéprévir. Si l'association avec ATROZEMB est nécessaire, il est recommandé d'instaurer le traitement par ATROZEMB à la dose la plus faible possible et d'augmenter ensuite la posologie sous surveillance étroite jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité, sans dépasser une dose quotidienne de 10/20 mg. Chez les patients recevant déjà ATROZEMB, la dose quotidienne d'ATROZEMB ne doit pas dépasser 10/20 mg lors d'un traitement concomitant par le bocéprévir.

Effets d'ATROZEMB sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Ezétimibe

Des études précliniques ont montré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, et 3A4 ou la N-acétyltransférase.

Anticoagulants : dans une étude chez 12 volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézétimibe en association à la warfarine ou à la fluindione. Si ATROZEMB est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant dérivé de la coumarine (AVK), ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

Atorvastatine

Digoxine : après administration concomitante de doses répétées de digoxine et d'atorvastatine 10 mg, les concentrations à l'état d'équilibre de la digoxine sont légèrement augmentées. Une surveillance appropriée s'impose chez les patients traités par la digoxine.

Contraceptifs oraux : l'administration concomitante d'atorvastatine avec un contraceptif oral a augmenté les concentrations plasmatiques de noréthistérone et d'éthinylestradiol.

Warfarine : dans une étude clinique menée chez des patients recevant un traitement au long cours par la warfarine, l'administration concomitante d'atorvastatine 80 mg par jour avec la warfarine a entraîné une faible diminution d'environ 1,7 seconde du temps de Quick pendant les 4 premiers jours de traitement ; la valeur s'est normalisée dans les 15 jours suivant le début du traitement par l'atorvastatine. Bien que seulement de très rares cas d'interactions cliniquement significatives avec les anticoagulants aient été rapportés, le temps de Quick doit être déterminé avant l'instauration du traitement par ATROZEMB chez les patients recevant des anticoagulants coumariniques, et assez fréquemment en début de traitement pour vérifier l'absence de modification significative de sa valeur. Une fois la stabilité du temps de Quick documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles recommandés habituellement pour les patients sous anticoagulants coumariniques. La même procédure doit être appliquée en cas de modification de la dose d'ATROZEMB ou d'arrêt du traitement. Le traitement par l'atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou à des modifications du temps de Quick chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Tableau 1
Effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		ATROZEMB
	Dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
Tipranavir 500 mg 2 fois par jour ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le jour 1, 10 mg le jour 20	↑ x 9,4	Si l'association avec ATROZEMB est ne pas dépasser 10/10 mg d'ATROZEMB par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	↑ x 8,7	
Lopinavir 400 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	20 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 5,9	Si l'association avec ATROZEMB est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'ATROZEMB sont recommandées. Aux doses d'ATROZEMB supérieures à 10/20 mg, une surveillance clinique est recommandée chez
Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, 9 jours	80 mg 1 fois par jour pendant 8 jours	↑ x 4,4	
Saquinavir 400 mg 2 fois par jour/ritonavir 300 mg 2 fois par jour des jours 5 à 7, dose augmentée à 400 mg 2 fois par jour le jour 8), jours 5 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine	40 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 3,9	Si l'association avec ATROZEMB est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'ATROZEMB sont recommandées. Aux doses d'ATROZEMB supérieures à 10/40 mg, une surveillance clinique est recommandée chez ces patients.
Darunavir 300 mg 2 fois par jour/ Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 9 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 3,3	
Itraconazole 200 mg 1 fois par jour, 4 jours	40 mg DU	↑ x 3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 2,5	
Fosamprenavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 2,3	
Nelfinavir 1 250 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	↑ x 1,7 [^]	Pas de recommandation particulière.

Product Trade Name		Active Ingredients	
Atrozemb Film Coated Tablets			
Jus de pamplemousse, 240 mL 1 fois par jour*	40 mg DU	↑ 37 %	La consommation de quantités importantes de jus de pamplemousse est déconseillée pendant le traitement par
Diltiazem 240 mg 1 fois par jour, 28 jours	40 mg DU	↑ 51 %	Une surveillance clinique appropriée des patients

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		ATROZEMB
	Dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
			est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4 fois par jour, 7 jours	10 mg DU	↑ 33 % [^]	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg DU	↑ 18 %	Pas de recommandation particulière.
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines	↓ inférieure à 1 % [^]	Pas de recommandation particulière.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines	↓ 35 % [^]	Pas de recommandation particulière.
Efavirenz 600 mg 1 fois par jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓ 41 %	Pas de recommandation particulière.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 7 jours (administrations simultanées)	40 mg DU	↑ 30 %	Si l'association ne peut être évitée, l'administration simultanée d'ATROZEMB et de rifampicine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 5 jours (administrations séparées)	40 mg DU	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 35 %	Association déconseillée.
Fénofibrate 160 mg 1 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 3 %	Association déconseillée.
Bocéprévir 800 mg 3 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ x 2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique des patients sont recommandées. La dose quotidienne d'ATROZEMB ne doit pas dépasser 10/20 mg pendant un traitement concomitant par le

Product Trade Name		Active Ingredients	
Atrozemb Film Coated Tablets			
		Atorvastatin Ezetimibe	
Elbasvir 50 mg 1 fois par jour /Grazoprévir 200 mg 1 fois par jour, 13 jours	10 mg DU	↑ x 1,94	La dose d'ATROZEMB ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Glécaprévir 400 mg 1 fois par jour/Pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 7 jours	↑ x 8,3	L'association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		ATROZEMB
	Dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
			indiquée (voir rubrique 4.3).

[&] Les données présentées sous forme « x » représentent un simple rapport entre l'administration concomitante des deux médicaments et l'atorvastatine seule (par ex, x 1 = pas de modification). Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par ex, 0 % = pas de modification).

[#] Voir les rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence clinique.

* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette isoenzyme. La consommation d'un verre de 240 mL de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de l'ASC du métabolite actif orthohydroxylé. Des quantités importantes de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont augmenté l'ASC de l'atorvastatine de 2,5 fois et l'ASC des substances actives (atorvastatine et métabolites).

^ Activité totale en équivalent d'atorvastatine.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

DU = dose unique.

Tableau 2
Effet de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament co-administré		ATROZEMB Recommandation clinique
	Médicament/dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	
80 mg 1 fois par jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 fois par jour, 20 jours	↑ 15 %	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon appropriée.
40 mg 1 fois par jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 fois par jour, 2 mois - noréthistérone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Pas de recommandation particulière.
80 mg 1 fois par jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	↑ 3 %	Pas de recommandation particulière.
10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	↓ 27 %	Pas de recommandation particulière.

[&] Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par ex, 0 % = pas de modification).

* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a eu que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

DU = dose unique.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

Grossesse

L'athérosclérose est une maladie chronique et en général, l'arrêt des médicaments hypolipidémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

ATROZEMB

ATROZEMB est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'ATROZEMB pendant la grossesse. ATROZEMB ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par ATROZEMB doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été établi que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine chez des rates en gestation a montré une augmentation liée au médicament de l'anomalie squelettique « diminution de l'ossification des sternèbres » dans le groupe recevant la dose élevée d'ézétimibe/atorvastatine. Cela peut être lié à la diminution du poids des fœtus observée. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées et modification asymétrique des sternèbres) a été observée.

Atorvastatine

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de l'atorvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition *intra-utérine* à des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol.

Ezétimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse. Les études chez l'animal sur l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

ATROZEMB est contre-indiqué pendant l'allaitement. Du fait du risque potentiel d'effets indésirables graves, les femmes traitées par ATROZEMB ne doivent pas allaiter. Des études chez la rate ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si les substances actives d'ATROZEMB sont excrétées dans le lait maternel humain (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études de fertilité avec ATROZEMB.

Atorvastatine

Dans les études effectuées chez l'animal, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

Ezétimibe

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Chez le rat, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

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

ATROZEMB n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi d'ATROZEMB (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATROZEMB) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques d'ATROZEMB (ou lors de la co-administration d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalent à ATROZEMB) ou d'ézétimibe ou d'atorvastatine ou qui ont été rapportés depuis la commercialisation d'ATROZEMB ou d'ézétimibe ou d'atorvastatine sont listés dans le tableau 3. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 3
Effets
indésirables

Classe de système d'organes Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	grippe
Fréquence indéterminée	rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	dépression, insomnie, troubles du sommeil
Fréquence indéterminée	cauchemars
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	étourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies
Fréquence indéterminée	hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	

Product Trade Name			Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets			Atorvastatin Ezetimibe
Fréquence indéterminée	vision floue, troubles visuels		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Fréquence indéterminée	acouphènes, perte d'audition		
Affections cardiaques			
Peu fréquent	bradycardie sinusale		
Affections vasculaires			
Peu fréquent	bouffées vasomotrices		
Fréquence indéterminée	hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Peu fréquent	dyspnée		
Fréquence indéterminée	toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis		

Affections gastro-intestinales	
Fréquent	diarrhée
Peu fréquent	gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique
Fréquence indéterminée	pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	acné, urticaire
Fréquence indéterminée	alopécie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-œdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent	myalgies
Peu fréquent	arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités
Fréquence indéterminée	myopathie/rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon, douleur de la nuque, gonflement articulaire, myosite, syndrome pseudo-lupique, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	asthénie, fatigue, malaise, œdème

Product Trade Name			Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets			Atorvastatin Ezetimibe
Fréquence indéterminée	douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie		
Investigations			
Peu fréquent	augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids		
Fréquence indéterminée	leucocyturie		

Paramètres biologiques

Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATROZEMB. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- dysfonction sexuelle ;
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ;
- diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté à Liptis via l'une des méthodes suivantes:

- E-mail QPPV: pv@liptisegypt.com
- Numéro de bureau QPPV: +2022 531 0174 et +2022 532 3705
- Numéro de fax de l'entreprise: +2022 3683423
- Numéro d'assistance téléphonique de l'entreprise: 16592
- Numéro de mobile QPPV: 01001444462

Les professionnels de santé peuvent également signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de notification:

- Le Centre égyptien de pharmacovigilance (EPVC) -Autorité égyptienne des médicaments (EDA)
 - o Télécopie: +2 02 23684194
 - o Courrier: Centre égyptien de pharmacovigilance (EPVC), Autorité égyptienne des médicaments (EDA) - 21 rue Abd El Aziz Al-Soud. El-Manial, Le Caire, Égypte
 - o Boîte postale: 11451
 - o Téléphone du service de pharmacovigilance:
 - ☐ +202 - 23648046
 - ☐ +202 - 23640368
 - ☐ +202 - 23684381
 - ☐ +202 - 23684288

E-mail: pv.center@eda.moph.gov.eg

4.9 Surdosage

ATROZEMB

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisées avec surveillance de la fonction hépatique et du taux de CPK sérique.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Ezétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour chez 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou 40 mg/jour chez 18 patients ayant une hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours a été généralement bien tolérée. Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec l'ézétimibe ; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des événements indésirables. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable grave. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3 000 mg/kg chez le chien.

Atorvastatine

Du fait de la liaison importante de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter significativement la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec d'autres hypolipidémiants, code ATC : C10BA05

ATROZEMB (ézétimibe/atorvastatine) est un agent hypolipédiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés et inhibe la synthèse endogène de cholestérol.

Mécanisme d'action

ATROZEMB

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. ATROZEMB contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine, deux hypolipidémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. ATROZEMB réduit le cholestérol total (C-total) élevé, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non lié aux lipoprotéines de basse densité (non HDL-C) et augmente le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) par la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Ezétimibe

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. L'ézétimibe est actif par voie orale et a un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres classes d'hypocholestérolémiants (statines résines échangeuses d'ions, fibrates et stérols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, ce qui entraîne une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément entraînent, avec des mécanismes distincts, une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de deux semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques a montré que l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport à un placebo.

Plusieurs études précliniques visant à déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol ont été réalisées. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [¹⁴C]-cholestérol mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol ou des vitamines liposolubles A et D.

Atorvastatine

L'atorvastatine est un inhibiteur compétitif sélectif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme de l'étape limitante responsable de la conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, dont le cholestérol. Dans le foie, les triglycérides et le cholestérol sont

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

incorporés dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour être transportés vers les tissus périphériques. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) sont formées à partir des VLDL et catabolisées essentiellement par l'intermédiaire de récepteurs ayant une affinité élevée pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le cholestérol plasmatique et les taux sériques de lipoprotéines en inhibant la HMG-CoA réductase et par conséquent, la biosynthèse de cholestérol dans le foie, et augmente le nombre de récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes pour amplifier la capture et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle induit une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL accompagnée d'une augmentation de la qualité des particules de LDL en circulation. L'atorvastatine est efficace pour réduire le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population difficile à contrôler par les médicaments hypolipémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les taux de Cholestérol Total (CT) (de 30 % à 46 %), de LDL-C (de 41 % à 61 %), d'apolipoprotéine B (de 34 % à 50 %) et de triglycérides (de 14 % à 33 %) tout en induisant des augmentations variables du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, des formes non familiales d'hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte, y compris les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études cliniques contrôlées, ATROZEMB a entraîné des réductions significatives des taux de CT, LDL-C, Apo B et TG et augmenté le HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie.

Hypercholestérolémie primaire

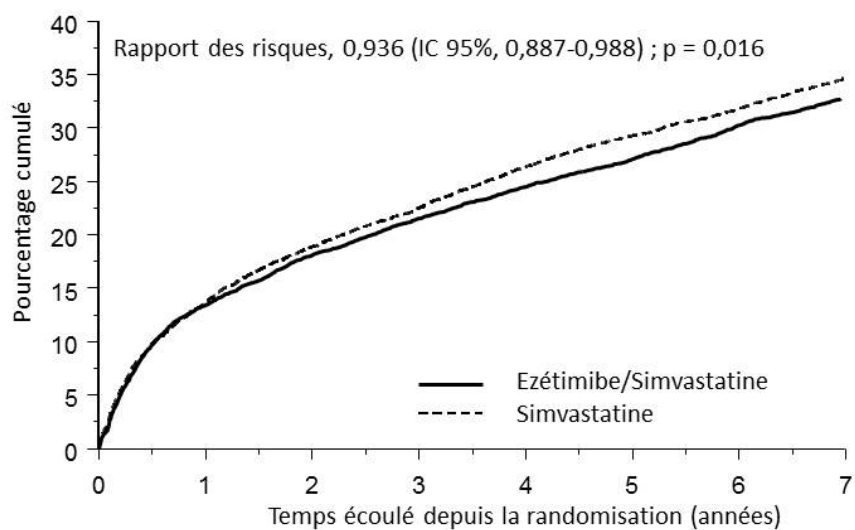
Dans une étude contrôlée *versus* placebo, 628 patients présentant une dyslipidémie ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'ézétimibe (10 mg), l'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou une association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATROZEMB (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg) pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Les patients recevant toute dose d'ATROZEMB ont été comparés à ceux recevant toute dose d'atorvastatine. ATROZEMB a induit des diminutions significativement plus importantes du CT, du LDL-C, de l'ApoB, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significativement plus importante du HDL-C que l'atorvastatine en monothérapie

Figure 1 : Effet d'ézétimibe/simvastatine sur le critère composite principal comprenant le décès

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur ou l'AVC non fatal.



Sujets à risque								
Ezétimibe/Simvastatine	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301	1 906
Simvastatine	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284	1 857

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

ATROZEMB

La bioéquivalence d'ATROZEMB et de l'administration concomitante de doses correspondantes d'ézétimibe et d'atorvastatine sous forme de comprimés séparés a été démontrée.

Absorption

ATROZEMB

Les effets d'un repas riche en graisses sur la pharmacocinétique de l'ézétimibe et de l'atorvastatine administrés sous forme de comprimés d'ATROZEMB sont comparables à ceux rapportés pour chacun des deux médicaments.

Ezetimibe

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glucuroconjugaison conduisant à la formation d'un composé glycuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glycuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glycuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut être déterminée car le produit est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux adaptés aux injections.

L'administration concomitante d'aliments (repas riches en graisses ou repas sans graisse) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe administré sous forme de comprimés de 10 mg.

Atorvastatine

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée ; la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % par rapport à la solution buvable. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % et la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible biodisponibilité systémique faible est due à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

Ezetimibe

La liaison aux protéines plasmatiques humaines est de 99,7 % pour l'ézétimibe et de 88 à 92 % pour l'ézétimibe-glycuronide.

Atorvastatine

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

Biotransformation

Ezetimibe

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (réaction de phase II) suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces étudiées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

plusieurs produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies, ces produits sont ensuite métabolisés par glucuroconjugaison. In vitro, l'inhibition de la HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle exercée par l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité d'inhibition de la HMG-CoA réductase circulante sont attribués aux métabolites actifs.

Élimination

Ezétimibe

Chez l'homme, après administration orale ¹⁴C-ézétimibe (20 mg), l'ézétimibe total représente environ 93 % de la radioactivité totale du plasma. Environ 78 % de la radioactivité est retrouvée dans les selles et 11 % dans les urines sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, aucune radioactivité n'était détectable dans le plasma.

Atorvastatine

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

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

Population pédiatrique

Ezétimibe

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant ≥ 6 ans et chez l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 6 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents est limitée aux patients avec HFHo, HFHe ou sitostérolémie.

Atorvastatine

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) au stade 1 (n = 15) ou au stade 2 (n= 24) de Tanner présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et un taux initial de LDL-C de 4 mmol/L ont été traités respectivement par 5 mg ou 10 mg d'atorvastatine comprimés à croquer ou 10 mg ou 20 mg d'atorvastatine comprimés pelliculés une fois par jour. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle de PK de population de l'atorvastatine. Chez les patients pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine a semblé comparable à celle observée chez les adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Des diminutions régulières des taux de LDL-C et de CT ont été observées sur l'éventail d'expositions à l'atorvastatine et à la o-hydroxy-atorvastatine.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Sujets âgés

Ezétimibe

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez le sujet âgé (≥ 65 ans) que chez le sujet jeune (18 à 45 ans). La diminution du LDL-cholestérol et la sécurité d'emploi sont comparables chez les sujets âgés et jeunes traités par l'ézétimibe.

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les volontaires sains âgés que chez les adultes jeunes, tandis que les effets hypolipidémiants sont comparables à ceux observés dans les populations de patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Ezétimibe

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 1,7 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6) par rapport aux sujets sains. Une étude de doses répétées (10 mg par jour) d'une durée de 14 jours réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 4 fois le jour 1 et le jour 14, par rapport aux volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh >9), compte tenu des effets inconnus d'une exposition accrue, l'ézétimibe n'est pas recommandé (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont considérablement augmentées (augmentation d'environ 16 fois pour la $C_{\max}$ et d'environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique d'origine alcoolique (grade B de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Ezétimibe

Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ($n = 8$, clairance moyenne de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73 m²), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC de l'ézétimibe total, d'environ 1,5 fois par rapport aux volontaires sains ($n = 9$).

Dans cette étude, chez un autre patient transplanté rénal recevant de nombreux médicaments dont la ciclosporine, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure.

Atorvastatine

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques ou les effets hypolipidémiants de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Sexe

Ezétimibe

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (approximativement 20 %) chez la femme que chez l'homme. La diminution du LDL-C et la sécurité d'emploi sont comparables chez l'homme et la femme traités par ézétimibe.

Atorvastatine

Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (femmes : $C_{\max}$ plus élevée d'environ 20 % et ASC plus basse d'environ 10 %). Ces différences n'ont pas de pertinence clinique et n'entraînent pas de différences cliniquement significatives des effets hypolipidémiants entre les hommes et les femmes.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

Polymorphisme du gène SLCO1B1

Atorvastatine

La captation hépatique de tous les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme de SLCO1B1, l'exposition à l'atorvastatine peut être augmentée, ce qui peut entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme du gène codant pour OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine (ASC) 2,4 fois plus élevée que chez les sujets non porteurs de ce variant génotypique (génotype c.521TT). Une diminution de la captation hépatique d'atorvastatine d'origine génétique est également possible chez ces patients. Les conséquences possibles sur l'efficacité ne sont pas connues.

5.3 Données de sécurité préclinique

ATROZEMB

Dans les études de trois mois associant ézetimibe et atorvastatine chez le rat et le chien, les effets toxiques observés ont été essentiellement ceux typiquement associés aux statines. Les anomalies histopathologiques caractéristiques des statines étaient limitées au foie. Certains effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés lors du traitement par des statines seules. Cela est imputé à des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées suite à l'administration de l'association.

L'administration concomitante d'ézetimibe et d'atorvastatine chez des rates gestantes a montré une augmentation liée au médicament de l'anomalie squelettique « diminution de l'ossification des sternèbres » dans le groupe recevant la dose élevée d'ézetimibe/atorvastatine (1 000/108,6 mg/kg). Cela peut être lié à la diminution du poids des fœtus observée. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées et modification asymétrique des sternèbres) a été observée.

Une batterie de tests in vivo et in vitro n'a pas montré de potentiel génotoxique de l'ézetimibe administré seul ou en association avec l'atorvastatine.

Ezetimibe

Les études de toxicité chronique de l'ézetimibe réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant 4 semaines par ézetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. En revanche, une étude d'un an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ni d'autre effet hépatobiliaire. L'interprétation de ces données chez l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ézetimibe ne peut être exclu.

Les tests de cancérogénèse à long terme de l'ézetimibe ont été négatifs.

L'ézetimibe n'a pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle, ni d'effet tératogène chez le rat et le lapin, ni sur le développement pré- ou post-natal. L'ézetimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravides recevant des doses répétées de 1 000 mg/kg/jour.

Atorvastatine

L'atorvastatine n'a pas montré de potentiel mutagène et clastogène dans une batterie de quatre tests in vitro et d'un test in vivo. L'atorvastatine n'a pas été cancérogène chez le rat, mais après administration de doses élevées chez la souris (entraînant une ASC_{0-24h} 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée), il a été observé des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles. Des données issues des études expérimentales chez l'animal indiquent que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement embryonnaire ou fœtal. Chez le rat, le lapin et

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effets sur la fertilité et n'a pas été tératogène ; cependant, une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin aux doses materno-toxiques. Chez le rat, un retard de développement des petits et une réduction de la survie postnatale ont été observés pendant l'exposition des mères à des doses élevées

d'atorvastatine. Un passage transplacentaire a été mis en évidence chez la rate. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

- Cellulose microcristalline PH 101 (Avicel PH 101)
- Cellulose microcristalline PH 102 (Avicel PH 102)
- Carbonate de calcium
- Monohydrate de lactose
- Croscarmellose sodique
- Hydroxytoluène butylé
- Laurylsulfate de sodium
- Polysorbate 80
- Hydroxypropylcellulose (Klucel LF)
- Povidone K30
- Stéarate de magnésium

Pelliculage

Opadry II Blanc 85F18422:

- Alcool polyvinylique
- Le dioxyde de titane
- Polyéthylène glycol (macrogol)
- Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'étui d'origine à l'abri de l'oxygène.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ATROZEMB 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg

Boîte en carton contenant 1, 2 ou 3 plaquettes (Alu./Alu.), Chaque plaquette de 10 comprimés pelliculés avec notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Product Trade Name		Active Ingredients
Atrozemb Film Coated Tablets		Atorvastatin Ezetimibe

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

LIPTIS POUR LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES ET MÉDICAUX

Adresse: Terrain n ° B / 2, 6 e zone industrielle, 6 octobre, ville, Égypte.

Tél. N °: (+2) 02 3824 3365

Fax. Numéro: (+2) 02 3824 3160

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

Atrozemb 10/10 mg: 31008/2015 (Ministère de la Santé égyptien).

Atrozemb 20/10 mg: 31009/2015 (Ministère de la Santé égyptien).

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

Atrozemb 10/10 mg: Première autorisation: 03/12/2015

Renouvellement: 03/12/2025

Atrozemb 20/10 mg: Première autorisation: 03/12/2015

Renouvellement: 03/12/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2021