

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

JUNALIZA 10 mg/10 mg, gélule

JUNALIZA 20 mg/10 mg, gélule

JUNALIZA 40 mg/10 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

JUNALIZA 10 mg/10 mg gélule

Chaque gélule contient 10 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée) et 10 mg d'ézétimibe.

JUNALIZA 20 mg/10 mg gélule

Chaque gélule contient 20 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée) et 10 mg d'ézétimibe.

JUNALIZA 40 mg/10 mg gélule

Chaque gélule contient 40 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée) et 10 mg d'ézétimibe.

Excipient à effet notable :

JUNALIZA 10 mg/10 mg gélule : Chaque gélule contient 13 mg de saccharose.

JUNALIZA 20 mg/10 mg gélule : Chaque gélule contient 26 mg de saccharose.

JUNALIZA 40 mg/10 mg gélule : Chaque gélule contient 51,5 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

JUNALIZA 10 mg/10 mg gélule :

Gélule en gélatine de taille 0, sans marquage, à fermeture automatique avec une tête de couleur caramel et un corps jaune contenant des granules et un comprimé.

JUNALIZA 20 mg/10 mg gélule :

Gélule en gélatine de taille 0, sans marquage, à fermeture automatique avec une tête de couleur brun rougeâtre et un corps jaune contenant des granules et un comprimé.

JUNALIZA 40 mg/10 mg gélule :

Gélule en gélatine de taille 0, sans marquage, à fermeture automatique avec une tête de couleur brun foncé et un corps jaune contenant des granules et un comprimé.

Contenu de la gélule

Granules d'atorvastatine à libération immédiate :

Granules de forme sphérique

Ezétimibe 10 mg, comprimé :

Un comprimé rond, plat et à bords biseautés avec une gravure stylisée E sur une face du comprimé et une gravure 612 sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

JUNALIZA, en complément d'un régime alimentaire, est indiqué en traitement de substitution chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non-familiale) ou une hyperlipidémie combinée (mixte), et adéquatement contrôlés avec les substances actives individuelles administrées de façon concomitante à la même posologie que dans l'association à dose fixe.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipidémiant adapté et doit continuer son régime pendant le traitement avec ce médicament.

La dose quotidienne recommandée est d'une gélule du dosage prescrit au cours ou en dehors des repas.

JUNALIZA ne convient pas à un traitement initial. L'initiation du traitement ou les ajustements posologiques éventuels ne doivent se faire qu'avec les composants individuels et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Administration concomitante avec des chélateurs des acides biliaires

L'administration de ce médicament doit se faire soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires (résine échangeuse d'ions).

Administration concomitante avec d'autres médicaments

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir ou létermovir pour la prophylaxie des infections à cytomégalovirus de façon concomitante avec JUNALIZA, la dose d'atorvastatine dans ce médicament ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

L'administration d'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine (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 et l'efficacité de JUNALIZA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été encore établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

JUNALIZA doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4. et 5.2). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

JUNALIZA doit être administré en une prise unique, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

JUNALIZA est contre-indiqué :

- chez les patients avec une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- pendant la grossesse, l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive appropriée (voir rubrique 4.6).
- chez les patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/rhabdomolyse

JUNALIZA contient de l'atorvastatine. Comme les autres inhibiteurs de l'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 rhabdomolyse, une affection susceptible d'engager le pronostic vital caractérisée par un taux très élevé de créatine phosphokinase (CPK) ($> 10 \times$ LSN), une myoglobinémie et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). JUNALIZA doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomolyse prenaient une statine de façon concomitante avec l'ézétimibe. Cependant, des cas de rhabdomolyse ont été très rarement rapportés avec l'ézétimibe en monothérapie ou lorsque l'ézétimibe était associé à d'autres médicaments connus pour augmenter le risque de rhabdomolyse.

Avant le traitement

JUNALIZA doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomolyse. 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 troubles musculaires héréditaires,
- antécédents de toxicité musculaire lors du traitement par une statine ou un fibrate,
- 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 rhabdomolyse,
- 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 ($> 5 \times$ 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 les taux basaux de CPK sont significativement élevés ($> 5 \times$ LSN), ils doivent être contrôlés de nouveau 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

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 de JUNALIZA.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par JUNALIZA, un dosage de la CPK doit être effectué. Si les taux sont significativement élevés ($> 5 \times \text{LSN}$), 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 les taux de CPK sont $\leq 5 \times \text{LSN}$.
- En cas de disparition des symptômes et de normalisation des taux de CPK, la reprise du traitement par l'atorvastatine ou par un autre médicament contenant une statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance attentive.
- Le traitement par JUNALIZA doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative des taux de CPK ($> 10 \times \text{LSN}$) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.
- De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après un traitement par certaines statines, dont l'atorvastatine. L'IMNM est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine, une expression d'anticorps anti-HMG COA réductase positif et amélioration avec des agents immuno-supresseurs.

Traitement concomitant avec d'autres produits

Du fait de l'atorvastatine dans JUNALIZA, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque ce médicament est administré de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (p.ex. ciclosporine, téliithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kéroconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et certains inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut également être augmenté en cas d'utilisation concomitante de gemfibrozil et d'autres fibrates, d'antiviraux destinés au traitement de l'hépatite C (VHC) (p.ex., bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, ledipasvir/sofosbuvir), d'érythromycine, niacine ou d'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) au lieu de ces médicaments devront être envisagées dans la mesure du possible. (Voir rubrique 4.8)

Si la coadministration de ces médicaments avec JUNALIZA 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 de JUNALIZA est recommandée. De plus, en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible de l'atorvastatine doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

L'atorvastatine ne doit pas être administré en même temps que des formulations systémiques d'acide fusidique et dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation de l'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent 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 un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'une infection sévère, la nécessité d'une coadministration de JUNALIZA et d'acide fusidique ne doit être considérée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par ex. l'atorvastatine) et de daptomycine (voir rubrique 4.5). Une suspension temporaire de JUNALIZA chez les patients prenant de la daptomycine doit être envisagée, à moins que les bénéfices de l'administration concomitante l'emportent sur les risques. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, les taux de CPK doivent être mesurés 2 à 3 fois par semaine et les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une myopathie.

Enzymes hépatiques

Dans les études cliniques contrôlées, des élévarions des transaminases ($\geq 3 \times \text{LSN}$) ont été observées chez des patients recevant de l'ézétimibe et une statine (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 disparition 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 JUNALIZA.

L'association atorvastatine/ézétimibe doit être utilisée 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'ézétimibe n'étant pas connus, l'administration de JUNALIZA n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies. En cas de suspicion d'une lithiase biliaire chez un patient recevant l'ézétimibe et le fénofibrate, des examens de la vésicule biliaire sont indiqués et ce traitement doit être interrompu (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Ciclosporine

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

Anticoagulants

Si JUNALIZA est ajouté à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le rapport international normalisé (International Normalised Ratio, INR) doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.5).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse 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 diffuse chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe, augmenteraient la glycémie et, que chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. 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 comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, hypertriglycéridémie, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biochimique conformément aux recommandations nationales.

Excipients

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Intéractions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

L'atorvastatine, un composant de JUNALIZA, 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 des transporteurs d'efflux de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Résistance Protein, 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'atorvastatine avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies, tels que fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

JUNALIZA

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

Effets d'autres médicaments sur JUNALIZA

Atorvastatine

Inhibiteurs du CYP3A4 : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). La coadministration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p.ex. ciclosporine, téliithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kéroconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC [p.ex. elbasvir/grazoprévir] et inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où la coadministration de ces médicaments avec l'atorvastatine ne peut pas être évitée, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p.ex. 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'utilisation d'érythromycine en association 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 la coadministration avec l'atorvastatine peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine. Par conséquent, une dose maximale plus faible de l'atorvastatine doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée 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.

Inducteurs du cytochrome P450 3A4 : L'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (p.ex. 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 hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car l'administration d'atorvastatine décalée dans le temps après 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'administration concomitante ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être étroitement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs : Les inhibiteurs des transporteurs protéiques peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine. La ciclosporine et le létermovir sont les inhibiteurs des transporteurs impliqués dans l'élimination de l'atorvastatine, c.-à-d. OATP1B1/1B3, P-gp et BCRP, entraînant une exposition systémique accrue à l'atorvastatine (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs d'influx hépatiques sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si

Mentions Légales complètes

l'administration concomitante ne peut pas être évitée, il est recommandé de diminuer la dose et de surveiller l'efficacité du traitement (voir Tableau 1).

L'administration d'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Gemfibrozil/fibrates : Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de fibrates et d'atorvastatine. Dans les cas où l'administration concomitante ne peut pas être évitée, la dose la plus faible d'atorvastatine pour atteindre l'objectif thérapeutique doit être utilisée et les patients doivent être surveillés de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

Ezétimibe : L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, incluant des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut donc être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol : Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont diminuées (environ 25%) en cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Cependant, les effets hypolipidémiant sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont co-administrés que lorsque chaque médicament est administré seul.

Acide fusidique : Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté par la coadministration d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients prenant cette association.

Si un traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par JUNALIZA doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir aussi 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 : des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par ex. atorvastatine) et de daptomycine. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, une surveillance clinique appropriée est recommandée (voir rubrique 4.4).

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

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio 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 au jour 1, 10 mg au jour 20	9,4	Si la coadministration avec l'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg d'atorvastatine par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, 10 jours	20 mg, dose unique	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	8,7	
Glecaprevir 400 mg 1 fois par jour/Pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 7 jours	8,3	La coadministration avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Mentions Légales complètes

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC&	Recommandation clinique#
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	5,9	Si la coadministration avec l'atorvastatine est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'atorvastatine sont recommandées. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, 9 jours	80 mg 1 fois par jour pendant 8 jours	4,5	
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 4 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine	40 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	3,9	Si la coadministration avec l'atorvastatine est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'atorvastatine sont recommandées. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 40 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
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	3,4	
Itraconazole 200 mg 1 fois par jour, 4 jours	40 mg, dose unique	3,3	
Fosamprénavir 700 mg 2 fois par jour/Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	2,5	
Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	2,3	
Létermovir 480 mg 1 fois par jour, 10 jours	20 mg, dose unique	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg lors de la coadministration avec des produits contenant du létermovir.
Elbasvir 50 mg 1 fois par jour/Grazoprévir 200 mg 1 fois par jour, 13 jours	10 mg, dose unique	1,95	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de la coadministration avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Nelfinavir 1 250 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	1,74	Pas de recommandation particulière.
Jus de pamplemousse, 240 mL 1 fois par jour*	40 mg, dose unique	1,37	La consommation de quantités importantes de jus de pamplemousse n'est pas recommandée

Mentions Légales complètes

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
			pendant le traitement par atorvastatine.
Diltiazem 240 mg 1 fois par jour, 28 jours	40 mg, dose unique	1,51	Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4 fois par jour, 7 jours	10 mg, dose unique	1,33	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, dose unique	1,18	Pas de recommandation particulière.
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 2 semaines	1,00	Pas de recommandation particulière.
Colestipol 10 g 2 fois par jour, 24 semaines	40 mg 1 fois par jour pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation particulière.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4 fois par jour, 17 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation particulière.
Efavirenz 600 mg 1 fois par jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation particulière.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 7 jours (coadministrée)	40 mg, dose unique	1,12	Si la coadministration ne peut pas être évitée, l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 5 jours (administrations séparées)	40 mg, dose unique	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	40 mg, dose unique	1,35	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Fénofibrate 160 mg 1 fois par jour, 7 jours	40 mg, dose unique	1,03	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Bocéprévir 800 mg 3 fois par jour, 7 jours	40 mg, dose unique	2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées. La dose quotidienne d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg pendant un traitement concomitant par le bocéprévir.

[&] Représente le ratio des traitements (médicament coadministré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la signification clinique.

* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. 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 de 2,5 fois l'ASC de l'atorvastatine et de 1,3 fois celle des inhibiteurs actifs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine et métabolites).

** Ratio basé sur un seul échantillon prélevé 8 à 16 heures après la dose.

OD = 1 fois par jour ; SD = dose unique ; BID = 2 fois par jour ; TID = 3 fois par jour ; QID = 4 fois par jour

Ezétimibe

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

Cholestyramine : L'administration concomitante 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 cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) due à l'ajout de l'association atorvastatine/ézétimibe à la 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 cyclosporine 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 cyclosporine et de nombreux autres médicaments, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure à celle du groupe contrôle recevant 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 cyclosporine au 7ème jour a entraîné une augmentation moyenne de 15% de l'ASC de la cyclosporine (avec une variation allant d'une diminution de 10% à une augmentation de 51%) comparée à l'administration d'une dose unique de 100 mg de cyclosporine seule. Aucune étude contrôlée de l'effet de la coadministration d'ézétimibe sur l'exposition à la cyclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux. La prudence s'impose en cas d'instauration d'ézétimibe pendant un traitement par la cyclosporine. Les concentrations de cyclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant JUNALIZA avec la cyclosporine (voir rubrique 4.4).

Fibrates : Chez les patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent réaliser le risque possible de cholélithiasie et de maladie de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

En cas de suspicion d'une cholélithiasie chez un patient recevant l'ézétimibe et le fénofibrate, des examens de la vésicule biliaire sont indiqués et ce traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8).

L'administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente modérément les concentrations d'ézétimibe total (respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois).

La coadministration d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée.

Les fibrates peuvent augmenter l'excration du cholestérol dans la bile, entraînant une cholélithiasie. Dans les études effectuées chez les animaux, l'ézétimibe a parfois augmenté le cholestérol dans la bile de la vésicule biliaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène associé à l'utilisation thérapeutique de l'ézétimibe ne peut pas être exclu.

Effets de JUNALIZA sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Atorvastatine

Digoxine : Après l'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 à raison de 80 mg par jour avec warfarine a entraîné une faible diminution d'environ 1,7 secondes 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 atorvastatine 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'atorvastatine 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 prenant pas d'anticoagulants.

Tableau 2 : *Effet de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés*

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament coadministré		
	Médicament/dose (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique
80 mg 1 fois par jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 fois par jour, 20 jours	1,15	Une surveillance appropriée s'impose chez les patients traités par la digoxine.
40 mg 1 fois par jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 fois par jour, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Pas de recommandation particulière.
80 mg 1 fois par jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg, dose unique	1,03	Pas de recommandation particulière.
10 mg, dose unique	Tipranavir 500 mg 2 fois par jour/ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation particulière.
10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1400 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation particulière
10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,99	Pas de recommandation particulière.

[&] Représente le ratio des traitements (médicament coadministré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

* 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.

OD = 1 fois par jour ; SD = dose unique ; BID = 2 fois par jour

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.

Des études cliniques d'interaction ont montré que l'ézétimibe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la dapsoné, du dextrométhorphane, de la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel), du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam quand il est administré avec ces substances.

La cimétidine, coadministrée avec l'ézétimibe, n'entraîne aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Anticoagulants : L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg 1 fois par jour) n'a eu aucun effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et le temps de prothrombine dans une étude portant sur douze hommes adultes en bonne santé. Cependant, des rapports post-commercialisation ont fait état d'une augmentation du rapport international normalisé (INR) chez des patients ayant reçu de l'ézétimibe en association avec de la warfarine ou de la fluindione. Si l'association atorvastatine/ézétimibe est ajoutée à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le rapport international normalisé (International Normalised Ratio, INR) doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

JUNALIZA est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'atorvastatine/ézétimibe pendant la grossesse.

Atorvastatine

La sécurité chez la femme enceinte n'a pas été établie. Aucun essai clinique contrôlé avec l'atorvastatine n'a été mené chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales suite à une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont été signalés. Les études effectuées chez l'animale ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal de mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique et en règle générale, 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.

Pour ces raisons, JUNALIZA ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont enceintes, essaient de devenir enceintes ou pensent qu'elles sont enceintes. Le traitement par l'association atorvastatine/ézétimibe doit être suspendu pendant toute la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'on puisse confirmer que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

Ezétimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'association atorvastatine/ézétimibe pendant la grossesse. Les études animales sur l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont montré aucune preuve d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryofœtal, la naissance ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'association atorvastatine/ézétimibe est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

En raison du risque d'effets indésirables graves, les femmes prenant JUNALIZA ne doivent pas allaiter leurs enfants. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles observées dans le lait. Des études sur la rate ont montré que l'ézétimibe est sécrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si les composants actifs de ce médicament sont sécrétés dans le lait maternel humain.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec JUNALIZA.

Atorvastatine

Dans les études effectuées chez l'animal, l'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

Ezétimibe

L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

JUNALIZA a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des sensations vertigineuses ont été signalées.

4.8. Effets indésirables

Tableau des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; Très rare ($< 1/10\,000$) ; Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Rhinopharyngite ¹				
Affections hématologiques et du système lymphatique			thrombopénie ¹		thrombopénie ²
Affections du système immunitaire	réaction allergique ¹			réaction anaphylactique ¹	hypersensibilité incluant rash, urticaire, anaphylaxie et angioédème ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperglycémie ¹	hypoglycémie ¹ , gain pondéral ¹ , anorexie ^{1,2} appétit diminué ²			
Affections psychiatriques		cauchemar ¹ , insomnie ¹			dépression ²
Affections du système nerveux	céphalée ^{1,2}	étourdissements ¹ , paresthésie ^{1,2} , hypoesthésie ¹ , dysgueusie ¹ , amnésie ¹	neuropathie périphérique ¹		sensation vertigineuse ² , myasthénie
Affections oculaires		vision trouble ¹	troubles de la vision ¹		myasthénie oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphène ¹		perte auditive ¹	
Affections vasculaires		bouffée de chaleur ² , hypertension ²	Vascularite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	douleur pharyngolaryngée ¹ , épistaxis ¹	toux ²			dyspnée ²
Affections gastro-intestinales	constipation ¹ , flatulence ^{1,2} , dyspepsie ¹ , nausée ¹ , diarrhée ^{1,2} , douleur abdominale ²	vomissement ¹ , douleur abdominale haute et basse ¹ , éructation ¹ , pancréatite ¹ , dyspepsie ² , reflux			pancréatite ² , constipation ²

Mentions Légales complètes

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		gastro- œsophagien ² , nausée ² , bouche sèche ² , gastrite ²			
Affections hépatobiliaires		hépatite ¹	cholestase ¹	insuffisance hépatique ¹	hépatite ² , lithiasis biliaire ² , cholécystite ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		urticaire ^{1,2} , prurit ^{1,2} , rash cutané ^{1,2} , alopecie ¹	œdème angioneurotiqu e ¹ , dermite bulleuse inclusif érythème polymorphe, syndrome de Stevens- Johnson et nécrolyse épidermique toxique ¹ , Réaction lichénoïde d'origine médicamenteu se		érythème polymorphe ²
Affections musculo- squelettiques et du tissu conjonctif	myalgie ^{1,2} , arthralgie ¹ , extrémités douloreuses ¹ , contractures musculaires ¹ , tuméfaction articulaire ¹ , dorsalgie ¹	cervicalgie ^{1,2} , fatigue musculaire ^{1,2} , arthralgie ² , contractures musculaires ² , dorsalgie ² , extrémités douloreuses ²	myopathie ¹ , myosite ¹ , rhabdomyo- lyse ¹ , déchirure musculaire ¹ , tendinopathie (parfois complicée par une déchirure) ¹	syndrome de type lupus ¹	myopathie nécrosante à médiation immunitaire ¹ , myopathie/rhabdom yolyse ² (voir rubrique 4.4)
Affections des organes de reproduction et du sein				gynécomastie ¹	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue ²	malaise ¹ , asthénie ^{1,2} , douleur thoracique ^{1,2} , douleur ² , oedème périphérique ^{1,2} , fatigue ¹ , fièvre ¹			
Investigations	test hépatique anormal ¹ , créatine phosphokinase sanguine augmentée ¹ , ALT et/ou AST augmentées ²	leucocytes urinaires positifs ¹ , créatine phosphokinase sanguine augmentée ² , gamma-glutamyl- transférase augmentée ² , test hépatique anormal ²			

¹ Rapporté avec l'atorvastatine

² Effets indésirables observés dans les études cliniques sur l'ézétimibe (en monothérapie ou coadministré avec une statine) ou sur l'ézétimibe rapportés depuis la commercialisation, soit administré seul, soit avec une statine. Des effets indésirables ont été observés chez les patients traités par l'ézétimibe (n = 2 396) et à une incidence plus

élevée que le placebo ($n = 1\,159$) ou chez les patients traités par l'ézétimibe coadministré avec une statine ($n = 11\,308$) et à une plus grande incidence que les statines administrées seules ($n = 9\,361$). Les effets indésirables post-commercialisation ont été dérivés de rapports contenant de l'ézétimibe administré seul ou avec une statine.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- dysfonction sexuelle
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse, en particulier au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4)
- diabète : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

JUNALIZA

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués et les taux sériques de CPK doivent être contrôlés.

Atorvastatine

En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

Ezétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe, 50 mg/jour, à 15 sujets sains pendant jusqu'à 14 jours, ou 40 mg/jour à 18 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire pendant jusqu'à 56 jours, a été généralement bien tolérée.

Quelques cas de surdosage ont été rapportés : la plupart n'ont pas été associés à des effets indésirables. Les effets indésirables rapportés n'ont pas été graves. 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hypolipidémiants, hypolipidémiants en association code ATC: C10BA05

JUNALIZA est un hypolipémiant qui inhibe sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux apparentés et inhibe la synthèse endogène du cholestérol.

Mécanisme d'action

JUNALIZA

Le cholestérol plasmatique est dérivé de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. Ce médicament contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine, deux composés hypolipémiants aux mécanismes d'action complémentaires. JUNALIZA réduit le cholestérol total élevé (total-C), le LDL-C, lapolipoprotéine B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol des lipoprotéines non de haute densité (non-HDL-C), et augmente le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) par double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Atorvastatine

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un

précurseur des stérols, dont le cholestérol. Les triglycérides et le cholestérol hépatiques sont incorporés aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et sont libérés dans le plasma pour atteindre les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont formées à partir des VLDL et sont catabolisées principalement par le récepteur à haute affinité pour les LDL (récepteur LDL).

L'atorvastatine diminue les concentrations plasmatiques de cholestérol et de lipoprotéines sériques en inhibant l'HMG-CoA réductase et par la suite la biosynthèse du cholestérol dans le foie et augmente le nombre de récepteurs hépatiques des LDL à la surface des cellules, amplifiant la capture et le catabolisme accru des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse de LDL et le nombre de particules de LDL. L'atorvastatine induit une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs LDL accompagnée d'une augmentation de la qualité des particules LDL circulantes. L'atorvastatine est efficace pour réduire le LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une population qui n'a généralement pas répondu aux médicaments hypolipémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les concentrations de C total (30% à 46%), de LDL-C (41% à 61%), d'apolipoprotéine B (34% à 50%) et de triglycérides (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 atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, d'hypercholestérolémie non familiales et d'hyperlipidémie mixte, y compris les patients atteints de diabète non insulino-dépendant.

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

Ezétimibe

L'ézétimibe inhibe sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux associés. L'ézétimibe est actif par voie orale et a un mécanisme d'action qui diffère des autres classes de composés hypocholestérolémiant (p.ex. les statines, les séquestrants des acides biliaires [résines], les fibrates et les stanols 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, entraînant une diminution de l'apport de cholestérol intestinal au foie ; les statines réduisent la synthèse du cholestérol dans le foie et, ensemble, ces mécanismes distincts permettent une réduction complémentaire du cholestérol. Dans une étude clinique de 2 semaines chez 18 patients hypercholestérolémiques, l'ézétimibe a inhibé l'absorption intestinale du cholestérol de 54%, par rapport au 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.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec JUNALIZA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation en pédiatrie).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

JUNALIZA

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

Absorption

Atorvastatine

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée ; les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption est dose-dépendante. Après l'administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95% à 99% par rapport à la solution orale. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12% et la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est d'environ 30%. La

Mentions Légales complètes

faible biodisponibilité systémique est due à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique.

Ezétimibe

Après l'administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glucuroconjugaaison conduisant à la formation d'un composé glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glucuronide). Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glucuronide 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 riche 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.

Distribution

Atorvastatine

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

Ezétimibe

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

Biotransformation

Atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en plusieurs produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies, ces produits sont ensuite métabolisés par glucuroconjugaaison. *In vitro*, l'inhibition de l'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 l'HMG-CoA réductase circulante est attribuée aux métabolites actifs.

Ezétimibe

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaaison (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-glucuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20% et 80 à 90% du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont tous les deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glucuronide est d'environ 22 heures.

Élimination

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 les hommes, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures. La demi-vie de l'activité inhibitrice de l'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 la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

Ezétimibe

Chez les hommes, après administration orale de ^{14}C -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.

Sujets âgés

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.

Ezétimibe

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

Insuffisance hépatique

Atorvastatine

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

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 rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

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.

Ezétimibe

Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ($n = 8$, clairance moyenne de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73 m 2), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total d'environ 1,5 fois par rapport aux volontaires sains ($n = 9$). Ce résultat n'est pas considéré cliniquement significatif. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients avec insuffisance rénale.

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

Sexe

Atorvastatine

Les concentrations de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes pour les femmes et les hommes (femmes : Cmax plus élevée d'environ 20% et ASC plus basse d'environ 10%). Ces différences n'ont pas de signification clinique et n'entraînent pas de différences cliniquement significatives au niveau des effets hypolipidémiants entre les hommes et les femmes.

Ezétimibe

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (approximativement 20%) chez les femmes que chez les hommes. La diminution du LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les hommes et les femmes traités par ézétimibe.

Polymorphisme du SLCO1B1

Atorvastatine

La captation hépatique de tous les inhibiteurs de l'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.521 CC) est associé à une exposition (ASC) à l'atorvastatine 2,4 fois plus élevée que chez les sujets non porteurs de ce variant génotypique (génotype c.521 TT). 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

JUNALIZA

Dans les études portant sur la coadministration d'ézétimibe avec des statines, les effets toxiques observés ont été essentiellement ceux typiquement associés aux statines. Certains effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés lors du traitement par des statines seules. Cela est imputé à des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées avec la coadministration. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques. Chez le rat, des cas de myopathie ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'Homme (environ 20 fois le niveau de l'ASC des statines et 500 à 2 000 fois le niveau de l'ASC des métabolites actifs).

Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique quand l'ézétimibe est administré en association avec des statines.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de statines n'a pas d'effet tératogène chez le rat. Chez la lapine gravide, quelques malformations squelettiques (fusion des vertèbres thoraciques et caudales, réduction du nombre de vertèbres caudales) ont été observées.

Atorvastatine

L'atorvastatine n'a pas montré de potentiel mutagène et clastogène dans une série 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 les animaux indiquent que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement embryonnaire ou fœtal. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité et n'a pas été tératogène : cependant, une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin aux doses maternellement toxiques. Chez la rate, 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 le rat. 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.

Ezétimibe

Aucun organe cible n'a été identifié pour la toxicité dans les études à dose répétée réalisées chez l'animal avec ézétimibe. Chez le chien traité pendant quatre semaines par l'ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par 2,5 à 3,5. Par contre, 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 la lithiase biliaire ni d'autres effets hépatobiliaires. La signification de ces données pour l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène associé à l'utilisation thérapeutique de l'ézétimibe ne peut pas être exclu.

Des essais *in vivo* et *in vitro* avec ézétimibe n'ont pas mis en évidence d'effet génotoxique.

Les tests de carcinogénicité avec ézétimibe chez les rongeurs n'ont pas montré l'augmentation de l'incidence des tumeurs.

L'ézétimibe n'a pas eu 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'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravides recevant des doses répétées de 1 000 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Carbonate de calcium
Hydroxypropylcellulose
Polysorbate 80
Croscarmellose sodique (SD711)
Sphères de sucre (contiennent du saccharose et de l'amidon de maïs)
Talc
Mannitol
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée (L-HPC B1)
Povidone K25
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :

JUNALIZA 10 mg/10 mg gélule :

Tête : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), gélatine

Corps : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), gélatine

JUNALIZA 20 mg/10 mg gélule :

Tête : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), gélatine

Corps : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), gélatine

JUNALIZA 40 mg/10 mg gélule :

Tête : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), gélatine

Corps : dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), gélatine

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 30 ou 90 gélules sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) dans un étui en carton.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

EGIS PHARMACEUTICALS PLC
KERESZTURI UT 30-38.
1106 BUDAPEST
HONGRIE

8. EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

9. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

JUNALIZA 10 mg/10 mg :

- 34009 302 666 0 1 : 30 gélules sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 302 666 2 5 : 90 gélules sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

JUNALIZA 20 mg/10 mg :

- 34009 302 666 3 2 : 30 gélules sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 302 666 4 9 : 90 gélules sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

JUNALIZA 40 mg/10 mg :

- 34009 302 666 5 6 : 30 gélules sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 302 666 6 3 : 90 gélules sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/12/2022

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

13/11/2024

12. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

Prix (hors honoraires de dispensation) :

JUNALIZA 10 mg/10 mg, JUNALIZA 20 mg/10 mg, JUNALIZA 40 mg/10 mg :

16,17 € (30 gélules) – 45,73 € (90 gélules)

CTJ : 0,54 € (30 gélules) – 0,51 € (90 gélules)

Agréé Collectivités.

Remboursement Sécurité Sociale à 65%.

Au travers des engagements écrits de sa Direction, Servier s'inscrit dans une démarche Qualité d'amélioration continue de ses pratiques d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments conformément à la Charte signée par le LEEM et le CEPS et à son référentiel de certification émis par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le collaborateur qui vous a remis le présent document exerce ces missions dans le respect des règles de déontologie d'organisation des rencontres avec les professionnels de santé qu'il est à même de vous présenter. Ces règles sont également à votre disposition sur notre site internet <http://servier.fr>.

En cas de besoin vous pouvez contacter :

Information Médicale : Servier Affaires Médicales France - medicalinformationfrance@servier.com

Pharmacovigilance : Servier Pharmacovigilance France - mail.pharmvigi.france@servier.com

Appréciation de la qualité des pratiques d'information promotionnelle de nos délégués médicaux : qualiteVM@servier.com

La société LES LABORATOIRES SERVIER, située au 50 RUE CARNOT, 92284 SURESNES CEDEX traite vos données à caractère personnel d'identification et celles liées à votre activité professionnelle, qu'elle a reçu directement de votre part ou indirectement, via des bases de données de professionnels de santé constituées par des entreprises privées spécialisées dans ce secteur. En tant que responsable de traitement, la société LES LABORATOIRES SERVIER traite ces données à caractère personnel à des fins d'information promotionnelle sur ses produits ou afin de vous informer sur ses projets en lien avec votre profession. Ces traitements sont fondés sur ses intérêts légitimes qui sont de vous informer sur ses produits ou ses projets.

Vos données à caractère personnel seront accessibles à une liste restreinte de catégories de destinataires (employés Servier incluant ses filiales dans le monde, sous-traitants), selon le besoin d'en connaître ou lorsque la loi l'exige.

Vos données à caractère personnel sont conservées pour cette finalité de traitement pendant trois ans à compter du dernier contact avec vous.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression de vos données à caractère personnel, d'un droit à la limitation du traitement et d'un droit d'opposition au traitement. Vous pouvez exercer vos droits en adressant un courriel à l'adresse suivante : protectiondesdonnees@servier.com. Dans les cas où la société LES LABORATOIRES SERVIER ne donnerait pas suite à votre demande d'exercice de droits, vous pouvez introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

LES LABORATOIRES SERVIER - Siège Social : 50, rue Carnot – 92284 Suresnes cedex – Tél. : 01.55.72.60.00 – www.servier.fr – S.A.S. au capital de 237.364.812 euros - 085 480 796 RCS Nanterre

25 AT 0490 BF