

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ATORVASTATIN

(Comprimés d'atorvastatine calcique)

10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg

(Atorvastatine sous forme de solvate atorvastatine calcique propylèneglycol)

RÉGULATEUR DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9**

**Date de préparation:
5 novembre 2012**

Numéro de contrôle de soumission : 159558

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
RANGEMENT ET STABILITÉ	22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	24
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	38
TOXICOLOGE.....	41
RÉFÉRENCES.....	45
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS	49

^{Pr} **ATORVASTATIN Comprimés**
d'atorvastatine calcique

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / Teneur	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg	<i>Voir la liste complète des ingrédients dans FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) est indiqué, en plus de changements au mode de vie dont l'alimentation, pour réduire le taux de cholestérol total (CT), de C-LDL, de triglycérides (TG), d'apolipoprotéine B (Apo B) et le rapport CT/C-HDL, ainsi que pour augmenter le taux de C-HDL, dans les affections hyperlipidémiques et dyslipidémiques, notamment dans les affections suivantes :

- hypercholestérolémie primaire (type IIa);
- hyperlipidémie mixte (type IIb) dont l'hyperlipidémie familiale mixte, peu importe que la préoccupation porte sur le cholestérol ou les triglycérides;
- dysbétalipoprotéïnémie (type III);
- hypertriglycéridémie (Type IV);
- hypercholestérolémie familiale (homozygote ou hétérozygote). Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, ATORVASTATIN devrait être associé à d'autres traitements comme l'aphérese des LDL, ou être donné en monothérapie en cas d'impossibilité d'offrir de tels traitements.
- en association au régime alimentaire, pour réduire le CT, le C-LDL et l'Apo B chez les garçons et les filles pubères de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote si, après un essai adéquat de modification du régime alimentaire, on observe que :
 - a. Le C-LDL demeure $\geq 4,9$ mmol/l (190 mg/dL) ou
 - b. Le C-LDL demeure $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dL) et le patient présente :
 - antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ou
 - le patient présente au moins 2 autres facteurs de risque cardiovasculaires

Avant d'instaurer un traitement par ATORVASTATIN, il faut éliminer des causes d'hyperlipidémie secondaire (p. ex. : diabète mal maîtrisé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, hépatopathie obstructive, alcoolisme) et obtenir un profil lipidique comprenant CT, C-LDL, C-HDL et TG. Lorsque les TG sont $< 4,52$ mmol/L (< 400 mg/dL), on peut estimer le taux de C-LDL à partir de l'équation suivante :

$$\text{C-LDL (mmol/L)} = \text{CT} - [(0,37 \times (\text{TG} + \text{C-HDL}))]$$

$$\text{C-LDL (mg/dL)} = \text{CT} - [(0,2 \times (\text{TG}) + \text{HDL-C})]$$

Lorsque le taux de TG est $>4,52$ mmol/l (> 400 mg/dL), l'équation est moins précise et il est préférable de mesurer le taux de C-LDL directement ou par ultracentrifugation.

Si le taux de TG est élevé [$>2,2$ mmol/L (200 mg/dL)] ou très élevé [$> 5,6$ mmol/L (500 mg/dL)], il pourrait falloir l'abaisser avec un médicament (fénofibrate, bezafibrate ou acide nicotinique) en monothérapie ou en association avec ATORVASTATIN.

De manière générale, il ne faut associer l'atorvastatine aux fibrates qu'avec prudence, après avoir évalué les risques et les avantages (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, Interactions pharmacocinétiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On observe généralement un taux élevé de triglycérides dans le syndrome métabolique (obésité abdominale, dyslipidémie athérogène [TG élevés, petites particules denses de LDL, C-HDL bas], résistance à l'insuline avec ou sans intolérance au glucose, hypertension et états favorisant thrombose et inflammation).

L'ajout de médicaments ne doit pas se faire aux dépens des changements au mode de vie (consommation réduite de gras saturés et de cholestérol, baisse de poids, augmentation d'activité physique, ingestion de fibres solubles), qui doivent être maintenus et renforcés.

Prévention des maladies cardiovasculaires

ATORVASTATIN est indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde chez l'adulte hypertendu sans évidence clinique de maladie coronarienne, mais présentant au moins 3 facteurs de risque additionnels de maladie coronarienne, tels que âge ≥ 55 ans, sexe masculin, tabagisme, diabète de type 2, hypertrophie ventriculaire gauche, autres anomalies spécifiées de l'ECG, microalbuminurie ou protéinurie, rapport CT/C-HDL ≥ 6 ou antécédents familiaux de maladie coronarienne.

ATORVASTATIN est également indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC chez l'adulte hypertendu atteint de diabète de type 2 sans évidence clinique de maladie coronarienne mais présentant d'autres facteurs de risque tels que âge ≥ 55 ans, rétinopathie, albuminurie ou tabagisme.

ATORVASTATIN est indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde chez les patients présentant des signes cliniques de maladie coronarienne.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie à l'un des ingrédients de la préparation (voir la liste complète des ingrédients dans FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Hépatopathie active ou élévation persistante inexpliquée du taux sérique des transaminases de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Grossesse et allaitement : Le cholestérol et les autres produits de la synthèse du cholestérol sont essentiels au bon développement du fœtus (notamment la synthèse des corticoïdes et de la membrane cellulaire). ATORVASTATIN ne devrait être administré à une femme en âge de procréer que si son risque de grossesse est très faible, et si les risques lui ont été expliqués. Si une grossesse apparaît en cours de traitement par ATORVASTATIN, il faut interrompre le traitement immédiatement et aviser la patiente des risques pour le fœtus. L'athérosclérose étant un processus à long terme, l'interruption du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides durant la grossesse ne devrait avoir que peu d'impact sur les résultats à long terme du traitement de l'hypercholestérolémie primaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse, Allaitement).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'administrer ATORVASTATIN (atorvastatine calcique), on doit tenter de maîtriser l'hyperlipoprotéïnémie au moyen d'un régime alimentaire approprié, d'exercice et de perte pondérale (en cas de surpoids), tout en traitant les problèmes médicaux sous-jacents (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). Il faut aviser les patients d'avertir, à l'avenir, tout médecin consulté de l'usage antérieur d'ATORVASTATIN ou de tout autre hypolipémiant.

Interactions pharmacocinétiques

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont été associés à des cas graves de myopathie, dont des cas de rhabdomyolyse, dont le risque pourrait s'accroître en cas d'usage concomitant d'inhibiteurs des cytochromes P-450. L'atorvastatine, étant métabolisée par l'isozyme 3A4 des cytochromes P450, pourrait entrer en interaction avec les médicaments inhibant cette enzyme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets sur les muscles

On a rapporté, sous atorvastatine, des effets sur le muscle squelettique, tels que myalgies, myopathie et, rarement, rhabdomyolyse.

On a signalé de rares cas de rhabdomyolyse, accompagnée d'insuffisance rénale aiguë par myoglobulinurie, sous atorvastatine et autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Il faut penser à une myopathie (définition : douleur ou faiblesse musculaire avec élévation de la créatine phosphokinase (CK) de plus de 10 fois la limite supérieure de la normale) chez tout patient présentant des myalgies diffuses, de la sensibilité ou de la faiblesse musculaires et/ou une élévation marquée de la CK. Il faut aviser les patients de rapporter rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, particulièrement en association avec des malaises ou de la fièvre. Il faut mesurer le taux de CK en cas d'apparition de signes ou de symptômes suggérant une myopathie. ATORVASTATIN doit être interrompu si le taux de CK est très élevé ou si l'on soupçonne une myopathie

Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse : Tout comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, il faut user de prudence avec ATORVASTATIN en présence de facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse, notamment :

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédent de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
- Prise concomitante de fibrates ou de niacine
- Hypothyroïdie
- Abus d'alcool
- Exercices physiques intenses
- Âge > 65 ans
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète avec stéatose hépatique
- Interventions chirurgicales et traumatismes
- Fragilité
- Contexte favorisant une élévation du taux plasmatique du principe actif

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse associé au traitement par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase augmente avec l'administration concomitante de médicaments qui interfèrent avec la biotransformation de l'atorvastatine par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP 3A4, comme la cyclosporine, les dérivés de l'acide fibrique, l'érythromycine, la clarithromycine, la niacine (acide nicotinique), les antifongiques azolés ou la néfazodone. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'atorvastatine en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4. Si ce genre de traitement d'association doit être entrepris, il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine et surveiller étroitement l'apparition de manifestations ostéomusculaires chez le patient (voir Interactions pharmacocinétiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain).

Dans les cas où ATORVASTATIN doit être administré en concomitance avec de la cyclosporine, la dose d'ATORVASTATIN ne doit pas dépasser 10 mg. On recommande d'arrêter temporairement l'administration d'atorvastatine pendant un traitement par l'acide fusidique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

On sait que les patients qui présentent une atteinte rénale sont prédisposés à la rhabdomyolyse associée à l'administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (aussi connus sous le nom de statines), mais ceux qui présentent des antécédents d'atteinte rénale y sont également exposés. Il faut surveiller étroitement l'apparition de manifestations ostéomusculaires chez ces patients.

Il faut suspendre le traitement d'ATORVASTATIN, ou y mettre fin, devant toute affection aiguë grave, suggérant une myopathie ou pouvant favoriser l'apparition d'insuffisance rénale par rhabdomyolyse (p. ex. : septicémie, infection aiguë grave, hypotension, intervention chirurgicale importante, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques graves ou convulsions non maîtrisées).

ATORVASTATIN doit être interrompu si le taux de CK est très élevé ou si l'on soupçonne une myopathie.

Appareil cardiovasculaire

AVC hémorragique après AVC ou accident ischémique transitoire (AIT) récent

L'analyse *a posteriori* d'une étude clinique menée auprès de 4 731 patients sans maladie coronarienne (MC) ayant présenté un AVC ou un AIT dans les 6 mois précédents a révélé une incidence accrue d'AVC hémorragique sous atorvastatine 80 mg par rapport au placebo. Ce risque était plus marqué chez les patients ayant déjà subi un AVC hémorragique. Il faut évaluer soigneusement le risque d'AVC hémorragique avant d'instaurer un traitement par atorvastatine chez des patients ayant récemment (1-6 mois) subi un AVC ou un AIT.

Effet sur le taux d'ubiquinone (CoQ₁₀)

Une baisse significative du taux d'ubiquinone circulante a été observée chez des patients sous atorvastatine ou autre statine. La portée clinique d'une éventuelle déficience prolongée d'ubiquinone, induite par les statines, est inconnue. On a rapporté qu'une baisse du taux d'ubiquinone myocardique pourrait aggraver la détérioration de la fonction cardiaque, dans un contexte d'insuffisance cardiaque congestive limite (voir RÉFÉRENCES).

Endocrinologie et métabolisme

Endocrinologie

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase perturbent la synthèse du cholestérol, ce qui pourrait théoriquement diminuer la production d'hormones du groupe stéroïde par les glandes surrénales et les gonades. Les études cliniques réalisées sur l'atorvastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase suggèrent que ces médicaments n'affectent ni le taux plasmatique de cortisol, ni la réserve surrénalienne, et qu'ils n'abaissent pas la concentration plasmatique basale de testostérone. Toutefois, les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés chez un nombre adéquat de patients. On ignore leurs effets sur l'axe hypophyso-gonadique des femmes non ménopausées.

En cas d'apparition de signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien sous atorvastatine, des examens appropriés doivent être effectués. On doit user de prudence lors d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (ou d'autres hypocholestérolémiants) et de médicaments pouvant réduire le taux des hormones stéroïdiennes (p. ex. : kétoconazole, spironolactone, cimétidine).

Effets sur la lipoprotéine (a)

Chez certains patients, l'effet bénéfique de la baisse du taux de cholestérol total et de C-LDL serait amoindri par une augmentation simultanée du taux de lipoprotéine (a) [Lp(a)]. Les données actuelles suggèrent qu'un taux élevé de Lp(a) serait un facteur de risque de coronaropathie à prendre en compte. Il convient donc de favoriser et de renforcer les changements du mode de vie, chez les patients à risque élevé qui prennent de l'atorvastatine (voir RÉFÉRENCES).

Hypercholestérolémie grave

Les fortes doses (80 mg/jour) nécessaires chez certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave (dont l'hypercholestérolémie familiale) produisent un taux sérique élevé d'atorvastatine. **Il faut user de prudence chez ces patients en présence d'insuffisance rénale significative, d'âge avancé ou de prise concomitante de digoxine ou d'inhibiteurs du CYP 3A4** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, Effets sur les muscles; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Foie, voies biliaires, pancréas

Effets sur le foie

On a rapporté, dans les essais cliniques, une élévation persistante marquée des transaminases sériques (de plus de trois fois la limite supérieure de la normale) chez < 1 % des patients sous atorvastatine. Après réduction de la posologie ou arrêt du traitement, les transaminases revenaient à leur niveau de départ. L'augmentation n'était généralement associée ni à une jaunisse, ni à tout autre signe ou symptôme clinique. La plupart des patients ont pu continuer leur traitement à posologie plus faible d'atorvastatine, sans séquelle clinique.

Il convient de vérifier le bilan hépatique avant le début du traitement et périodiquement par la suite. Il faut surveiller de près les patients dont le taux de transaminases s'élève, vérifier promptement le résultat anormal et augmenter la fréquence des examens de contrôle.

Si le taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) augmente, particulièrement s'il s'élève à plus de trois fois la limite supérieure de la normale de façon persistante, il faut réduire la posologie ou mettre fin au traitement.

Il faut user de prudence avec ATORVASTATIN, ou avec tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en présence de consommation importante d'alcool ou d'antécédents d'affection hépatique. Une maladie hépatique active ou une élévation inexpliquée du taux des transaminases, constituent des contre-indications à l'atorvastatine; si pareil contexte survenait en cours de route, il faudrait mettre fin au traitement.

Ophtalmologie

Effets sur le cristallin

Les données provenant d'essais cliniques n'indiquent aucun effet indésirable de l'atorvastatine sur le cristallin chez l'humain.

Reins

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale modérée ne modifie nullement la concentration plasmatique de l'atorvastatine ni sa puissance de réduction du C-LDL. Toutefois, des cas de rhabdomyolyse ayant été rapportés chez des patients atteints d'insuffisance rénale de gravité inconnue, on recommande d'utiliser la posologie la plus faible (10 mg/jour) chez ces patients, par mesure de précaution, jusqu'à obtention de données supplémentaires dans l'insuffisance rénale. Les mêmes précautions s'appliquent en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine <

30 mL/min [$< 0,5$ mL/sec]); la posologie la plus faible doit être utilisée, avec précautions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sensibilité/Résistance

Hypersensibilité

On a rapporté un syndrome de type hypersensibilité avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comprenant au moins l'une des caractéristiques suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome lupique, polymyalgie, vascularite, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, anticorps antinucléaires positifs, vitesse de sédimentation augmentée, éosinophilie, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, malaises, dyspnée, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe (dont syndrome de Stevens-Johnson). Bien que, à ce jour, aucun syndrome d'hypersensibilité n'ait été rapporté, il faut cesser ATORVASTATIN si l'on soupçonne une hypersensibilité.

Populations particulières

Grossesse :

ATORVASTATIN est contre-indiqué durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il n'existe pas de données sur l'atorvastatine durant la grossesse. ATORVASTATIN ne doit être administré à une femme en âge de procréer qu'en cas de risque de grossesse minime, et à condition de l'avoir informé des risques encourus. Si une grossesse apparaît en cours de traitement par ATORVASTATIN, il faut interrompre le traitement immédiatement et aviser la patiente des risques pour le fœtus.

Allaitement : Chez le rat, la concentration d'atorvastatine dans le lait est similaire à la concentration sérique. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. À cause des risques possibles pour le bébé, les femmes qui prennent ATORVASTATIN ne devraient pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie : L'efficacité et l'innocuité de l'atorvastatine chez les patients de 10-17 ans ($n=140$, garçons et filles pubères) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans un essai clinique contrôlé de 6 mois. Le profil d'innocuité et de tolérabilité était généralement similaire sous atorvastatine et sous placebo. Les posologies supérieures à 20 mg/jour n'ont pas été étudiées dans cette population.

L'efficacité et l'innocuité de l'atorvastatine pour prévenir l'infarctus du myocarde en pédiatrie n'ont pas été évaluées.

L'atorvastatine n'avait aucun effet sur la croissance ou sur la maturation sexuelle chez les deux sexes. Les effets sur le cycle menstruel n'ont pas été évalués [voir PHARMACOLOGIE, Essais cliniques; RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Pédiatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote en pédiatrie (10-17 ans)].

Les adolescentes doivent recevoir des conseils sur une contraception appropriée pendant la prise d'ATORVASTATIN (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse). L'atorvastatine n'a pas été étudiée dans des essais cliniques contrôlés chez des patients non pubères ou de moins de 10 ans.

On a évalué l'atorvastatine à dose ≤ 80 mg/jour durant 1 an chez 8 enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (voir Essais cliniques - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote en pédiatrie).

Gériatrie : L'expérience acquise auprès d'adultes de 70 ans et plus (n=221) sous atorvastatine à doses ≤ 80 mg/jour a démontré que l'efficacité et l'innocuité du médicament étaient semblables en gériatrie et chez le patient < 70 ans. La pharmacocinétique de l'atorvastatine chez les patients ≥ 65 ans révèle une SSC augmentée. Par précaution, on recommande de commencer par la posologie la plus faible (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine; RÉFÉRENCES).

La myopathie est plus fréquente en gériatrie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'atorvastatine ont habituellement été légers et passagers. Selon la banque des résultats d'essais cliniques comparatifs contre placebo sur l'atorvastatine, auxquels ont participé 16 066 patients (Lipitor, n = 8 755 vs placebo, n = 7 311) traités sur une période médiane de 53 semaines, 5,2 % des patients sous atorvastatine ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables, comparativement à 4,0 % chez les patients sous placebo.

Les réactions indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients lors des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'atorvastatine et considérées comme possiblement, probablement ou certainement liées au médicament, figurent au tableau 1 :

Tableau 1 : Réactions indésirables rapportées chez ≥ 1 % des patients dans les essais cliniques contrôlés par placebo

	Atorvastatine (%) (n = 8 755)	Placebo (%) (n = 7 311)
Troubles gastro-intestinaux :		
Diarrhée	6.8	6.3
Dyspepsie	4.6	4.3
Nausées	4.0	3.5
Constipation	3.9	4.3
Flatulences	1.2	1.0
Effets généraux ou réaction au point d'administration :		
Asthénie	1.1	1.1

Infections et infestations : Rhinopharyngite	8.3	8.2
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u> Perturbation du bilan hépatique* Hausse du taux de créatine kinase Hyperglycémie	4.1 1.9 5.9	2.0 1.8 5.5
<u>Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs :</u> Arthralgie Douleur aux membres Douleur ostéomusculaire Spasmes musculaires Myalgie Tuméfaction articulaire	6.9 6.0 3.8 3.6 3.5 1.3	6.5 5.9 3.6 3.0 3.1 1.2
<u>Troubles du système nerveux :</u> Céphalées	6.5	6.7
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</u> Douleur pharyngolaryngée Épistaxis	2.3 1.2	2.1 1.1

* Hausse du taux d'alanine aminotransférase. hausse du taux d'aspartate aminotransférase. hausse du taux de bilirubine. hausse du taux d'enzymes hépatiques. perturbation du bilan hépatique et hausse du taux de transaminases.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés au cours des essais cliniques comparatifs contre placebo sur l'atorvastatine : crampes musculaires. myosite. fatigue musculaire. myopathie. paresthésie. neuropathie périphérique. pancréatite. hépatite. ictère cholestatique. cholestase. anorexie. vomissements. malaises abdominaux. alopecie. prurit. éruptions cutanées. urticaire. dysfonction érectile. cauchemars. vision trouble. acouphènes. éructations. douleur au cou. malaise. fièvre et présence de leucocytes dans l'urine.

En résumé. voici les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des participants :

Effets généraux ou réaction au point d'administration : malaise. fièvre

Troubles gastro-intestinaux : malaises abdominaux. éructations

Troubles hépatobiliaires : hépatite. cholestase

Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs : fatigue musculaire. douleur au cou

Troubles psychiatriques : cauchemars

Réactions cutanées et sous-cutanées : urticaire

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Anomalies des épreuves de laboratoire : taux de leucocyte élevé dans l'urine

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote en pédiatrie (10-17 ans)

Dans une étude contrôlée de 26 semaines menée auprès de garçons et filles pubères (n=187, dont 140 sous atorvastatine), le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine à 10 ou 20 mg/jour était similaire à celui observé sous placebo. Les événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients étaient les suivants : douleur abdominale, dépression, céphalées (voir PHARMACOLOGIE. Essais cliniques et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Pédiatrie).

Épreuves de laboratoire

Le seuil d'anomalie significative aux épreuves de laboratoire dans l'étude était fixé à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) pour les enzymes hépatiques et de 5 x la LSN pour la créatine kinase. En tout, 8 sujets présentaient l'une ou l'autre de ces anomalies durant la phase à double insu de l'étude. Le pourcentage de patients ayant présenté un taux d'enzyme anormalement élevé (AST, ALT ou créatine kinase) était > 4 % (8/187).

Cinq patients sous atorvastatine et un patient sous placebo ont présenté un taux de CK > 5 x la LSN durant la phase à double insu; 2 des 5 patients sous atorvastatine présentaient un taux de CK > 10 x la LSN.

Deux patients présentaient une augmentation cliniquement significative de l'ALT.

Anomalies hématologiques et biochimiques

Épreuves de laboratoire : on a noté des cas d'augmentation du taux sérique des transaminases et de la glycémie dans les essais cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées en pharmacovigilance avec l'atorvastatine, sans égard à la cause :

Rares cas : myopathie grave avec ou sans rhabdomyolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Effets sur les muscles. Insuffisance rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Cas isolés : gynécomastie, thrombocytopénie, arthralgies et réactions allergiques dont urticaire, œdème de Quincke, œdème, anaphylaxie et éruptions bulleuses (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), fatigue, dorsalgie, douleur thoracique, malaises, étourdissements, amnésie, œdème périphérique, gain de poids, douleur

abdominale. insomnie. hypoesthésie. acouphènes. rupture de tendon et dysgueusie.

Observations ophtalmologiques : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Des cas de dysfonction érectile associée à l'emploi de statines ont été signalés.

Les effets indésirables suivants ont été associés à certaines statines :

- Troubles du sommeil (insomnie et cauchemars)
- Troubles de l'humeur (dépression)
- Pneumopathie interstitielle (dans de très rares cas). particulièrement en contexte de traitement de longue durée. Si on soupçonne une pneumopathie interstitielle. il faut interrompre l'administration de la statine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Les études d'interactions pharmacocinétiques menées auprès de volontaires sains peuvent ne pas détecter certaines interactions potentielles en relation avec diverses maladies sous-jacentes et traitements concomitants (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Populations particulières; Insuffisance rénale; Hypercholestérolémie grave; Gériatrie).

Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides : Selon les données de pharmacosurveillance. le risque de myopathie augmente lorsqu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est administré avec le gemfibrozil. le fénofibrate (ou tout autre fibrate) et l'acide nicotinique administré à dose hypolipémiante. probablement parce que ces produits peuvent provoquer une myopathie en monothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Effets musculaires). Les traitements d'association doivent donc être envisagés avec prudence; on recommande une posologie réduite. tant au départ que par la suite.

Interactions liées aux cytochromes P-450 : L'atorvastatine est métabolisée par l'isozyme CYP3A4 des cytochromes P-450. L'érythromycine. inhibiteur du CYP3A4. fait augmenter le taux plasmatique d'atorvastatine de 40 %. L'administration concomitante d'autres inhibiteurs du CYP3A4. tels que jus de pamplemousse. certains macrolides (érythromycine. clarithromycine). immunosuppresseurs (cyclosporine). antifongiques azolés (itraconazole. kétoconazole). inhibiteurs de protéase ou l'antidépresseur néfazodone. risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. y compris l'atorvastatine (voir Interactions médicament-médicament et RÉFÉRENCES). Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'atorvastatine en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4. Si ce genre de traitement d'association doit être entrepris. il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine et surveiller étroitement l'apparition de manifestations ostéomusculaires chez le patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Interactions pharmacocinétiques. Effets musculaires. Insuffisance rénale. Endocrinologie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; RÉFÉRENCES).

Inhibiteurs du transporteur OATP1B1 : L'atorvastatine et ses dérivés sont des substrats du transporteur OATP1B1. Les inhibiteurs de ce transporteur (p. ex. : cyclosporine) peuvent

augmenter la biodisponibilité de l'atorvastatine (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE. Pharmacocinétique humaine).

Inducteurs du CYP 3A4 des cytochromes P-450 : L'administration concomitante d'atorvastatine et d'inducteurs du CYP 3A4 (p. ex. : éfavirenz, rifampicine) peut abaisser la concentration plasmatique d'atorvastatine. Par suite d'un double mécanisme d'interaction entre la rifampicine et l'atorvastatine (induction du CYP 3A4 et inhibition du captage hépatocytaire par le transporteur OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine augmente la C_{max} et la SSC de l'atorvastatine de, respectivement, 12 % et 190 %. Par contre, si l'on retarde l'administration d'atorvastatine après l'administration de rifampicine, la concentration plasmatique d'atorvastatine est réduite de façon importante (environ 80 %).

Interactions médicamenteuses

La liste de médicaments du tableau suivant est établie à partir de signalements de cas, d'études cliniques ou d'un potentiel important d'interaction grave (médicaments contre-indiqués). On n'a établi aucune autre interaction avec des médicaments.

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Produit actif	Effet	Commentaire clinique
Chélateurs biliaires	<p><u>HC légère ou modérée</u>: Synergie avec ATORVASTATIN en concomitance : réduction de C-LDL de 45 % (atorvastatine 10 mg et colestipol 20 g). Effet des deux médicaments séparés : atorvastatine seule -35 %, colestipol seul -22 %.</p> <p><u>HC grave</u> : Atorvastatine 40 mg + colestipol 20 mg = effet similaire à atorvastatine 80 mg seule : C-LDL diminue de 53 %. Le C-LDL ↓ davantage (environ 26 %) sous atorvastatine 40 mg + colestipol 20 g que sous atorvastatine 40 mg seule.</p> <p>Toutefois, dans ces deux catégories de patients atteints de HC, l'association abaissait moins les TG que l'atorvastatine en monothérapie.</p>	Avec colestipol ou toute autre résine : séparer la prise des médicaments de 2 heures, puisque la résine pourrait nuire à l'absorption de l'atorvastatine.
Fibrates (gemfibrozil, fénofibrate, bezafibrate) et niacine (acide nicotinique)	↑ du risque de myopathie lors de traitement d'association, y compris avec l'atorvastatine et un fibrate.	Bien qu'on manque d'expérience dans l'association d'atorvastatine avec des fibrates, il faut bien évaluer les risques et les avantages d'un tel traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles et RÉFÉRENCES).
Anticoagulants coumariniques	Aucun effet cliniquement significatif sur le temps de prothrombine	L'atorvastatine n'avait aucun effet cliniquement significatif sur le temps de prothrombine lorsque administrée à des patients sous

Produit actif	Effet	Commentaire clinique
		warfarine à long terme (voir RÉFÉRENCES).
Digoxine	Chez les volontaires sains. la pharmacocinétique de la digoxine à l'équilibre n'était pas modifiée significativement par l'association (digoxine 0.25 mg/jour + atorvastatine 10 mg/jour). ↑ de la concentration de la digoxine à l'équilibre ~20 % (digoxine 0.25 mg/jour + atorvastatine 80 mg/jour) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE. Pharmacocinétique humaine).	Les patients sous digoxine doivent être suivis de façon appropriée.
<u>Antihypertenseurs</u> Amlodipine Quinapril	Chez les volontaires sains. la pharmacocinétique de l'atorvastatine (80 mg) n'est pas modifiée par l'administration concomitante de 10 mg d'amlodipine. à l'équilibre. Pas de changement apparent de TA ou de fréquence cardiaque. À l'équilibre. la prise de quinapril à 80 mg/jour ne modifiait pas significativement le profil pharmacocinétique de l'atorvastatine (10 mg/jour).	Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE. Pharmacocinétique humaine.
Anovulants et hormonothérapie substitutive	↑ concentration plasmatique (SSC) de la noréthindrone de ~30%. et d'éthinylestradiol de ~20 % par suite de co-administration d'atorvastatine et d'un anovulant contenant 1 mg de noréthindrone et 35 µg d'éthinylestradiol. Dans les études cliniques. l'utilisation concomitante d'atorvastatine et d'hormonothérapie substitutive n'a provoqué aucune interaction cliniquement significative.	Il faut tenir compte de ces augmentations dans le choix d'un anovulant.
Antiacides	↓ de la concentration plasmatique d'atorvastatine de ~35 % après administration d'antiacides à base d'aluminium ou de magnésium (p. ex.: Maalox® TC Suspension). La réduction du C-LDL n'en était pas affectée; la réduction des TG par l'atorvastatine pourrait être affectée.	
Cimétidine	Aucun effet sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine ou sur la réduction du C-LDL. ↓ de la réduction des TG par l'atorvastatine de 34 % à 26 %.	
Chlorhydrate de	Le diltiazem. à l'équilibre. augmente	

Produit actif	Effet	Commentaire clinique
diltiazem	l'exposition (SSC_{LASTS}). d'une dose unique d'atorvastatine d'environ 50 %.	
Antipyrine	L'atorvastatine n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine.	L'antipyrine servait de modèle non spécifique de médicament métabolisé par les cytochromes P-450. On ne s'attend pas à des interactions avec d'autres médicaments métabolisés par les mêmes isozymes des cytochromes P-450.
Macrolides (azithromycine. clarithromycine. érythromycine) La clarithromycine et l'érythromycine sont des inhibiteurs du CYP3A4	Chez l'adulte sain. la co-administration d'atorvastatine (10 mg/jour) et d'azithromycine (500 mg/jour) n'affectait pas significativement la concentration plasmatique d'atorvastatine. ↑ de la concentration plasmatique de ~40 % sous érythromycine (500 mg q.i.d.) et de ~80 % sous clarithromycine (500 mg b.i.d.) avec atorvastatine (10 mg/jour).	Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Effets sur les muscles; PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE. Pharmacocinétique humaine.
Inhibiteurs de protéase	↑ de la concentration plasmatique d'atorvastatine (atorvastatine 10 mg/jour + mésylate de nelfinavir 1250 mg b.i.d.) ↑ SSC de 74 % et ↑ C_{max} de 122 % ↑ SSC (5.9 fois plus élevée) et ↑ C_{max} (4.7 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 20 mg 1 f.p.j. et de l'association lopinavir à 400 mg et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j.* ↑ SSC (3.9 fois plus élevée) et ↑ C_{max} (4.3 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg 1 f.p.j. et de l'association ritonavir à 400 mg et saquinavir à 400 mg 2 f.p.j.*	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'atorvastatine en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4. Si ce genre de traitement d'association doit être entrepris. il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine et surveiller étroitement l'apparition de manifestations ostéomusculaires chez le patient.
Cyclosporine	L'administration concomitante d'atorvastatine 10 mg/jour et de cyclosporine 5.2 mg/kg/jour augmente de 7.7 fois l'exposition à l'atorvastatine.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'atorvastatine en concomitance avec la cyclosporine. Lorsqu'il faut administrer de l'atorvastatine et de la cyclosporine. la posologie d'atorvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Effets sur les muscles; PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE. Pharmacocinétique humaine.
Itraconazole	L'administration concomitante	Il faut faire preuve de prudence

Produit actif	Effet	Commentaire clinique
	d'atorvastatine 20-40 mg/jour et d'itraconazole 200 mg/jour augmente de 2.5 à 3.3 fois la SSC de l'atorvastatine.	lorsqu'on administre l'atorvastatine en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4. Si ce genre de traitement d'association doit être entrepris, il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine et surveiller étroitement l'apparition de manifestations ostéomusculaires chez le patient (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE. Pharmacocinétique humaine).
Éfavirenz	↓ SSC de 41 % et ↓ C _{max} de 1 % lors de l'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et d'éfavirenz à 600 mg par jour.	
Rifampine	Administration concomitante* : ↑ SSC de 30 % et ↑ C _{max} (2.7 fois plus élevée) lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour. Administration séparée* : ↓ SSC de 80 % et ↓ C _{max} de 40 % lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour (doses administrées séparément).	En raison du double mode d'interaction de la rifampine, on recommande l'administration simultanée de l'atorvastatine et de la rifampine, car l'administration de ces deux agents séparément a été associée à une réduction importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.
Acide fusidique	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'ait été menée, de graves problèmes musculaires (comme la rhabdomyolyse) associés à l'administration concomitante de ces deux agents ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.	L'arrêt temporaire du traitement par l'atorvastatine doit être envisagé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Effets musculaires).

Légende : HC = hypercholestérolémie; TG = triglycérides; TA = Tension artérielle; SSC = Surface sous la courbe

*Les données exprimées sous forme de facteur de multiplication (x fois) représentent un rapport simple entre l'atorvastatine administrée en concomitance et l'atorvastatine administrée seule (1 fois = aucun changement). Les données exprimées sous forme de pourcentage (%) représentent le pourcentage de différence par rapport à l'atorvastatine administrée seule (0 % = aucun changement).

Interactions avec des aliments

La co-administration avec du jus de pamplemousse peut augmenter la concentration plasmatique des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, dont l'atorvastatine. La consommation de 1.2 litre/jour augmente de 2.5 fois la SSC de l'atorvastatine. La consommation de jus de pamplemousse en quantité excessive n'est pas recommandée.

Interactions avec des plantes médicinales

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été documentée.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

ATORVASTATIN peut augmenter le taux sérique des transaminases et de la créatine kinase (du muscle squelettique). Pour clarifier le diagnostic différentiel d'une douleur thoracique chez un patient sous ATORVASTATIN, il faut donc pouvoir distinguer les fractions cardiaque et non cardiaque de ces enzymes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les patients doivent être placés sous régime alimentaire hypocholestérolémiant classique avant de recevoir ATORVASTATIN (atorvastatine calcique), et doivent continuer à observer ce régime durant leur traitement par ATORVASTATIN. Selon le cas, les patients devront également appliquer un programme d'exercice physique et de contrôle du poids.

Avant d'instaurer un traitement par ATORVASTATIN, il faut exclure toute cause d'hypercholestérolémie secondaire et vérifier le bilan lipidique.

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, dont l'hypercholestérolémie familiale mixte

La posologie usuelle de départ d'ATORVASTATIN est de 10 ou 20 mg par jour, selon l'amplitude nécessaire de réduction du C-LDL. S'il faut réduire le C-LDL de plus de 45 %, on peut commencer avec 40 mg/jour. La posologie d'ATORVASTATIN va de 10 à 80 mg, une fois par jour, à n'importe quelle heure (mais préférablement le soir), avec ou sans nourriture. La réponse thérapeutique devient évidente en 2 semaines, la réponse maximale étant atteinte en 2-4 semaines. La réponse est maintenue durant un traitement au long cours. La posologie maximale est de 80 mg/jour.

Il convient d'individualiser la posologie d'ATORVASTATIN en fonction des valeurs initiales du C-LDL, du ratio CT/C-HDL et/ou des triglycérides, afin d'utiliser la plus faible dose possible pour atteindre les valeurs cibles recommandées de C-LDL. Le profil lipidique devra être vérifié périodiquement et, si nécessaire, il faudra ajuster la posologie d'ATORVASTATIN afin d'atteindre les valeurs recommandées par les lignes directrices.

Dyslipidémies graves

En cas de dyslipidémie grave, dont l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote et la dysbêtalipoprotéïnémie (type III), il pourra être nécessaire d'utiliser une posologie plus élevée, jusqu'à 80 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, effets sur les muscles; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote en pédiatrie (10-17 ans)

Dans ce contexte, la posologie initiale recommandée d'ATORVASTATIN est de 10 mg/jour; la posologie maximale recommandée est de 20 mg/jour (les posologies dépassant 20 mg/jour n'ont pas été étudiées dans cette population). La posologie doit être individualisée en fonction de la cible thérapeutique recommandée (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et PHARMACOLOGIE. Essais cliniques). Les ajustements doivent être séparés d'intervalles d'au moins 4 semaines.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Les essais cliniques sur l'atorvastatine dans la prévention de l'infarctus du myocarde ont utilisé une posologie de 10 mg/jour.

En prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, la posologie optimale peut aller de 10 mg/jour à 80 mg/jour, à la discrétion du prescripteur, en tenant compte des bénéfices escomptés et des risques encourus dans chaque cas particulier.

Traitement concomitant

Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Insuffisance rénale

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique du surdosage d'atorvastatine. Le cas échéant, on doit instaurer les mesures symptomatiques de soutien appropriées. Par suite de forte liaison aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas accélérer significativement la clairance de l'atorvastatine (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

En cas de surdosage soupçonné, contactez le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'atorvastatine est un hypolipémiant synthétique. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif compétitif de l'HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl- coenzyme A) réductase, enzyme catalysant la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate (étape cinétiquement limitante survenant au début de la synthèse du cholestérol).

L'atorvastatine calcique abaisse le taux plasmatique du cholestérol et des lipoprotéines en

inhibant l'action l'HMG-CoA réductase. et par conséquent la synthèse du cholestérol dans le foie. en augmentant le nombre de récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) à la surface des cellules hépatiques. ce qui accroît le captage et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine abaisse le taux de C-LDL et le nombre de particules de LDL. Elle abaisse également le taux de C-VLDL (cholestérol lié aux lipoprotéines de très faible densité), de TG (triglycérides), d'IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire) et le nombre de particules contenant de l'Apo B. tout en augmentant le taux de C-HDL (cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité). L'hypercholestérolémie liée à un taux élevé de C-LDL est un important facteur de risque de maladie cardiovasculaire (MCV). Un taux de C-HDL bas constitue un facteur de risque indépendant de MCV.

Un taux plasmatique élevé de TG constitue également un facteur de risque de MCV. particulièrement s'il est causé par une augmentation des IDL. ou associé à une baisse du C-HDL ou à une augmentation du C-LDL.

La recherche épidémiologique, clinique et expérimentale a démontré qu'un taux plasmatique élevé de C-LDL et de triglycérides ainsi qu'un faible taux plasmatique de C-HDL favorisent l'athérosclérose chez l'humain et constituent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Certaines études ont également démontré que le rapport CT/C-HDL est le meilleur indicateur de risque cardiovasculaire. Au contraire, un taux élevé de C-HDL est associé à une baisse du risque cardiovasculaire. On a établi que les médicaments qui abaissent le taux de C-LDL ou de TG tout en augmentant le taux de C-HDL réduisent la mortalité et la morbidité cardiovasculaires.

Pharmacodynamie

On a démontré que le fait de réduire le CT, le C-LDL et l'Apo B diminue le risque d'événements cardiovasculaires et la mortalité.

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif compétitif de l'HMG-CoA réductase, qui permet de réduire le cholestérol total (CT), le C-LDL, l'Apo B et les TG et d'augmenter le taux de C-HDL dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et homozygote, l'hypercholestérolémie non familiale, la dyslipidémie mixte, l'hypertriglycéridémie et la dysbêtalipoprotéïnémie.

Des études épidémiologiques et cliniques ont permis d'établir une association entre le risque de maladie coronarienne (MC) et l'élévation du taux de CT et de LDL-C, de même qu'avec la baisse du taux de HDL-C. On considère ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines comme responsables, en bonne partie, de l'apparition de la maladie. Tout comme le LDL, d'autres lipoprotéines enrichies de cholestérol, telles que VLDL, IDL et lipoprotéines résiduelles, peuvent promouvoir l'athérosclérose. L'hypertriglycéridémie est souvent associée à une triade associant TG et LDL élevés + C-HDL abaissé, et également à des facteurs de risque de MC non liés au métabolisme des lipides (syndrome métabolique). Les études cliniques ont aussi démontré qu'un taux plasmatique élevé de TG constitue un facteur de risque indépendant de MC, particulièrement s'il est causé par une augmentation des IDL ou associé à un C-HDL abaissé ou à un C-LDL élevé. De plus, l'augmentation des TG est associée à un risque accru de pancréatite. Bien que les données épidémiologiques et certaines données cliniques préliminaires associent un C-HDL bas et des TG élevés à la maladie coronarienne et à l'athérosclérose, on n'a pas démontré dans des études prospectives bien contrôlées si

l'augmentation du HDL ou la baisse des TG réduisait de manière indépendante la morbidité et la mortalité coronarienne et vasculaire cérébrale. D'autres facteurs, tels que l'interaction entre les lipides/lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, ont également été impliqués dans l'apparition de l'athérosclérose humaine et de ses complications. Quel que soit le type d'intervention préconisée (régime faible en gras et/ou en cholestérol, dérivation partielle de l'iléon, pharmacothérapie), on a démontré que le traitement de l'hypercholestérolémie/dyslipidémie réduit le risque de maladie coronarienne.

L'atorvastatine abaisse le taux de C-LDL et le nombre de particules de LDL, abaisse le taux de C-VLDL (cholestérol lié aux lipoprotéines de très faible densité), de TG ainsi que le nombre de particules contenant de l'Apo B, et augmente le taux de C-HDL. L'atorvastatine permet de réduire le C-LDL dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, maladie qui répond rarement aux autres hypolipémiants. De plus, l'atorvastatine abaisse le C-IDL et l'Apo E (apolipoprotéine E) dans la dysbêta-lipoprotéïnémie (type III).

Dans l'hyperlipidémie de type II, l'atorvastatine améliore la dysfonction endothéliale. Elle améliore significativement la dilatation artérielle à dépendance endothéliale, provoquée par la baisse de débit, dans l'hyperhémie réactive évaluée par échographie brachiale ($p < 0.01$).

Pharmacocinétique

Absorption : L'atorvastatine est rapidement absorbée après administration orale, le pic de concentration plasmatique survenant en 1 ou 2 heures. La quantité absorbée et la concentration plasmatique sont fonction de la dose. Par rapport à une solution d'atorvastatine, la biodisponibilité des comprimés atteint 95-99 %. La biodisponibilité absolue de la molécule mère d'atorvastatine est d'environ 12 %, alors que la biodisponibilité générale de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible biodisponibilité générale de la molécule mère est attribuée à une clairance pré-absorption dans la muqueuse digestive et/ou à l'effet de premier passage hépatique. La prise de nourriture diminue la vitesse et l'importance de l'absorption d'environ 25 % (C_{max}) ou 9 % (SSC), mais la baisse de C-LDL et la hausse de C-HDL n'en sont pas affectées. La concentration plasmatique d'atorvastatine diminue (baisse de 30 % de la C_{max} et de la SSC) si le médicament est pris le soir plutôt que le matin, mais la baisse de C-LDL et la hausse de C-HDL n'ont pas été affectées.

Distribution : Le volume moyen de distribution de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. L'atorvastatine est liée aux protéines plasmatiques à ≥ 98 %. Le rapport sang/plasma de 0.25 indique que le médicament pénètre mal dans les hématies. D'après les études sur le rat, l'atorvastatine est probablement excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation : L'atorvastatine subit une importante biotransformation en dérivés ortho- et para-hydroxylés (par l'isozyme CYP 3A4 des cytochromes P-450) et en divers produits bêta-oxydés. *In vitro*, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les dérivés ortho- et para-hydroxylés est équivalente à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase circulante est attribuée aux dérivés actifs. Chez l'animal, le dérivé ortho-hydroxylé subit une glucuroconjugaison. L'atorvastatine et ses dérivés sont éliminés par excrétion biliaire.

Excrétion : L'atorvastatine est éliminée principalement dans la bile après biotransformation intra ou extra hépatique; toutefois, le médicament ne semble pas participer au cycle

entérohépatique de façon significative. La demi-vie d'élimination de l'atorvastatine chez l'humain est d'environ 14 heures mais, grâce à l'activité prolongée des dérivés, la demi-vie de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase est de 20 à 30 heures. Moins de 2 % d'une dose d'atorvastatine sont retrouvés dans l'urine après administration orale.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'essai clinique de 6 mois contre placebo, décrit précédemment, mené auprès d'enfants de 10 à 17 ans (pubères) ne comprenait pas d'évaluation des paramètres pharmacocinétiques tels que C_{max} , SSC et biodisponibilité de l'atorvastatine (voir Études cliniques - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote en pédiatrie et PRÉCAUTIONS - Pédiatrie).

Gériatrie : La concentration plasmatique d'atorvastatine est plus élevée (C_{max} augmentée de 40 % et SSC de 30 %, environ) chez les patients âgés (≥ 65 ans) que chez les jeunes. Toutefois, on ne constate aucune différence dans la baisse du taux de C-LDL en fonction de l'âge.

Sexe : La concentration plasmatique d'atorvastatine diffère chez les femmes (C_{max} augmentée d'environ 20 %; SSC diminuée de 10 %) par rapport aux hommes; toutefois, on ne constate aucune différence cliniquement significative dans la baisse du taux de C-LDL entre les sexes.

Race : La concentration plasmatique d'atorvastatine est similaire chez les Blancs et les Noirs.

Insuffisance hépatique : La concentration plasmatique de l'atorvastatine augmente de façon marquée (C_{max} multipliée par 16; SSC multipliée par 11) chez les patients atteints d'hépatopathie éthylique chronique (Childs-Pugh B).

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale modérée ne modifie nullement la concentration plasmatique de l'atorvastatine ni sa puissance de réduction du C-LDL. Toutefois, des cas de rhabdomyolyse ayant été rapportés chez des patients atteints d'insuffisance rénale de gravité inconnue, on recommande d'utiliser la posologie la plus faible (10 mg/jour) chez ces patients, par mesure de précaution, jusqu'à obtention de données supplémentaires dans l'insuffisance rénale. Les mêmes précautions s'appliquent en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min [< 0.5 mL/sec]); la posologie la plus faible doit être utilisée, avec précautions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

RANGEMENT ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non pertinent.

FORMES PHARMACEUTIQUES. COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

ATORVASTATIN 10 mg : Chaque comprimé contient 11 mg de solvate atorvastatine calcique propylèneglycol. équivalent à 10 mg d'acide libre. Comprimé blanc. ovale. biconvexe. pelliculé. gravé « APO » d'un côté et « A10 » de l'autre.

ATORVASTATIN 20 mg : Chaque comprimé contient 22 mg de solvate atorvastatine calcique propylèneglycol. équivalent à 20 mg d'acide libre. Comprimé blanc. ovale. biconvexe. pelliculé. gravé « APO » d'un côté et « ATV20 » de l'autre.

ATORVASTATIN 40 mg : Chaque comprimé contient 44 mg de solvate atorvastatine calcique propylèneglycol. équivalent à 40 mg d'acide libre. Comprimé blanc. ovale. biconvexe. pelliculé. gravé « APO » d'un côté et « ATV40 » de l'autre.

ATORVASTATIN 80 mg : Chaque comprimé contient 88 mg de solvate atorvastatine calcique propylèneglycol. équivalent à 80 mg d'acide libre. Comprimé blanc. ovale. biconvexe. pelliculé. gravé « APO » d'un côté et « ATV80 » de l'autre.

Composition

Chaque comprimé contient soit 11 mg (ou 22 mg, 44 mg ou 88 mg) de solvate atorvastatine calcique propylèneglycol. équivalent respectivement à 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'acide libre. comme ingrédient actif. Chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : acétate de calcium, croscarmellose sodique, carbonate de sodium, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.

ATORVASTATIN est offert en comprimés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg.

Conditionnement

10 mg : flacons de 90, 100, 500 et 1000 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés.
20 mg : flacons de 90, 100, 500 et 1000 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés.
40 mg : flacons de 90, 100, 500 et 1000 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés.
80 mg : flacons de 90, 100, et 500 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

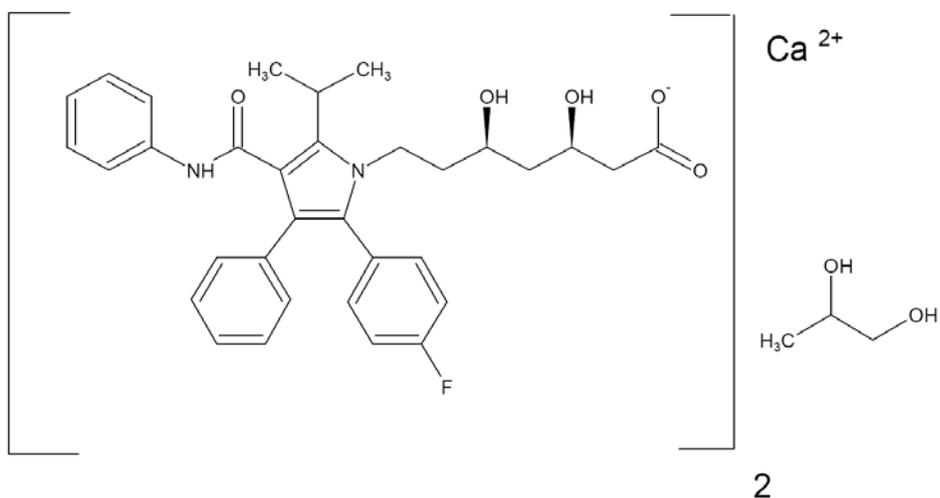
Produit actif

Dénomination internationale : Solvate atorvastatine calcique propylène glycol

Nom chimique : [R-(R*.R*)]-2-(4-fluorophényl)-β.δ-dihydroxy-5-(1-méthyléthyl)-3-phényl-4-[(phénylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-acide heptanoïque. sel calcique (2:1) trihydraté

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{69}H_{76}CaF_2N_4O_{12}$ et 1231.45 g/mol

Structure moléculaire :



Description :

Le solvate atorvastatine calcique propylène glycol est une poudre cristalline de blanc à blanc cassé pratiquement insoluble en solution aqueuse à $pH \leq 4$. très légèrement soluble dans l'eau distillée. dans une solution tampon phosphate à $pH 7.4$ et dans l'acétonitrile. légèrement soluble dans l'éthanol et extrêmement soluble dans le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude croisée de biodisponibilité comparée a été menée auprès de 17 volontaires masculins à jeun. La rapidité et l'importance de l'absorption de l'atorvastatine ont été mesurées et comparées après dose orale unique d'ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) ou de Lipitor®. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 3 :

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée Atorvastatine (Dose unique de 80 mg : 1 x 80 mg) Données d'observation à jeun teneur non vérifiée Moyenne géométrique des moindres carrés [#] Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	ATORVASTATIN	Lipitor® [†]	% Rapport des moyennes géométriques [#]	Intervalle de confiance à 90 % [#]
SSC _t (ng•h/mL)	156.685 164.034 (34)	142.528 152.427 (40)	109.9	99.7 – 121.2
SSC _{inf} (ng•h/mL)	160.672 168.401 (35)	146.909 157.053 (41)	109.4	99.4 – 120.4
C _{max} (ng/mL)	38.400 41.003 (38)	34.428 38.583 (51)	111.5	94.9 – 131.0
T_{max}[§] (h)	1.76 (62)	0.82 (41)		
T_{demi}[§] (h)	9.66 (14)	9.92 (15)		
[§] Moyenne arithmétique (CV %) seulement. [#] Basé sur la moyenne des moindres carrés. [†] Les comprimés de Lipitor® (Pfizer Canada Inc.) ont été achetés au Canada.				

Hypercholestérolémie

On a observé une amélioration significative du bilan lipidique sous atorvastatine dans diverses formes de dyslipidémie. L'atorvastatine calcique réduit très efficacement le CT et le C-LDL, les triglycérides et l'apolipoprotéine B dans l'hypercholestérolémie primaire, l'hypercholestérolémie familiale et non familiale, l'hyperlipidémie mixte dont l'hyperlipidémie familiale mixte et le diabète non insulino-dépendant (DNID). Dans l'hypertriglycéridémie (Type IV), l'atorvastatine (10-80 mg/jour) diminuait le taux de TG (25-56 %) et de C-LDL (23-40 %). L'efficacité de l'atorvastatine n'a pas été évaluée là où l'anomalie principale est une élévation du taux de chylomicrons (taux de TG > 11 mmol/L), à savoir les types I et V.

Au cours de deux études de posologie multicentriques. à double insu. contrôlée par placebo. menées chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson). l'atorvastatine calcique en prise unique quotidienne durant 6 semaines réduisait significativement le CT. le C-LDL. l'Apo B et les TG et augmentait le C-HDL (tableau 4). La réponse au traitement par atorvastatine apparaissait en deux semaines et la réponse maximale était généralement atteinte en 2-4 semaines.

Tableau 4 : Relation dose-réponse dans l'hypercholestérolémie légère ou modérée (Types IIa et IIb de Fredrickson) (Pourcentage moyen de changement par rapport au départ)^a

Atorvastatine (mg/jour)	N	CT	C-LDL	Apo B	TG	C-HDL
Placebo	21	+4	+4	+3	+10	-3
10	22	-29	-39	-32	-19	+6
20	20	-33	-43	-35	-26	+9
40	21	-37	-50	-42	-29	+6
80	23	-45	-60	-50	-37	+5

^a Résultats regroupés de 2 études dose-réponse

Dans un ensemble de données regroupées provenant de 24 essais cliniques sur l'hypercholestérolémie primaire (type IIa) et la dyslipidémie mixte (type IIb). l'atorvastatine augmentait le taux de C-HDL de 5-8 % à chaque palier posologique (10. 20. 40 et 80 mg/jour) (tableau 5). Chez les patients dont le C-HDL était < 0.9 mmol/L (phénomène souvent observé dans le syndrome métabolique) [voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE]. l'atorvastatine augmentait le taux de C-HDL de 7-14 %. indépendamment de la posologie. L'atorvastatine calcique réduisait également les rapports CT/C-HDL. C-LDL/C-HDL. C-non HDL/C-HDL. proportionnellement à la posologie (tableau 5). L'atorvastatine (10. 20. 40 et 80 mg/jour) augmentait le taux de C-HDL tant chez l'homme que chez la femme.

Tableau 5 : Changement moyen ajusté^a par rapport au départ de : C-HDL. CT/C-HDL. C-LDL/C-HDL. C-non HDL/C-HDL et HDL ≤ C 0.9 mmol/L chez des patients^b atteints d'hypercholestérolémie légère et modérée

(Fredrickson Types IIa et IIb)

Atorvastatine (mg/jour)	N (tous les patients)	C-HDL	CT/C-HDL	C-LDL/C-HDL	C- non HDL/C-HDL	C-HDL (au départ ≤ 0,9mmol/l) (N)
Placebo	250	+0.2**	+2.8**	+3.8**	+3.5**	+6.2* (17)
10	1871	+6.4	-29.3†	-37.0†	-35.5†	+13.8 (248)
20	147	+7.8	-36.0†	-44.1†	-43.0†	+8.3 (20)
40	115	+7.1	-38.9†	-49.6†	-47.1†	+8.6 (8)
80	318	+5.0	-43.5†	-55.3†	-52.4†	+7.1 (58)

^a Moyenne des moindres carrés (modèle ANCOVA) étude. traitement et valeurs de départ

^b Données regroupées provenant de 24 études contrôlées

† Tendance linéaire significative de relation à la posologie

** Diffère significativement de l'atorvastatine à 10 mg ($p < 0.01$)

* Diffère significativement de l'atorvastatine à 10 mg ($p < 0.05$)

Dans un autre essai multicentrique. à double insu contre placebo sur l'hypertriglycéridémie. l'atorvastatine abaissait le taux de TG proportionnellement à la posologie. sans provoquer de redistribution des triglycérides vers les diverses fractions de lipoprotéines (tableau 6).

Tableau 6 : Efficacité dans l'hypertriglycéridémie (changement moyen par rapport au départ)

Atorvastatine (mg/jour)	N	C-VLDL	CT	TG-VLDL	C-LDL	TG	C-HDL	Apo B
Placebo	12	-2.0	+0.3	-6.6	+1.4	-5.3	+2.4	+2.7
5	11	-34.0*	-19.9*	-28.7	-12.7*	-27.3	+7.1	-15.4*
20	12	-46.0*	-33.1*	-35.7*	-31.1*	-33.7*	+10.6	-32.7*
80	11	-54.2*	-41.3*	-43.6*	-36.1*	-42.4*	+11.8*	-38.7*

* Significativement différent du placebo ($p < 0.05$)

La comparaison des résultats entre divers types (Fredrickson). provenant de données regroupées. montre qu'on retrouve. chez les patients de type IIa et IIb. une diminution similaire de CT. C-LDL et Apo B; toutefois. les patients de type IIb et de type IV présentent une baisse plus marquée du taux de C-VLDL et de TG (tableau 7).

Tableau 7 : Efficacité selon le type de dyslipidémie de Fredrickson^a
(Changement moyen par rapport au départ)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 10 mg/jour		
	Type IIa (n = 935)	Type IIb (n = 550)	Type IV (n = 29)
C-LDL	-36	-35	-26
Apo B	-28	-28	-25
CT	-27	-27	-25
TG	-14	-24	-29
C-VLDL	-15	-28	-41
C-HDL	+6	+10	+13
Apo B/C-HDL	-31	-34	-33
C-non HDL/C-HDL	-37	-38	-38

^a Données regroupées

Dans une étude pilote menée auprès de 8 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. la baisse moyenne de C-LDL sous 80 mg/jour d'atorvastatine était de 30 % chez les patients sans plasmaphérèse et de 31 % chez les patients sous plasmaphérèse. On observait une baisse de 35 % chez les patients à récepteurs défectueux (n = 6) et de 19 % chez les patients sans récepteurs (n = 2). Les valeurs de CT, Apo B, C-LDL/C-HDL et de C-non HDL/C-HDL étaient abaissées chez tous les patients (tableau 8).

Tableau 8 : Patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote
(Changement moyen par rapport au départ après 8 semaines)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 80 mg/jour		
	Tous patients (n = 8)	Sans plasmaphérèse (n = 3)	Sous plasmaphérèse (n = 5)
CT	-29	-29	-29
C-LDL	-31	-30	-31
Apo B	-28	-17	-34
TG	-20	-41	-8
Rapport C-LDL/C-HDL	-23	-19	-25
Rapport C-non HDL/C-HDL	-22	-19	-24

Dans une étude ouverte, 69 patients (2-61 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et 92 patients atteints d'hypercholestérolémie grave (chez lesquels un traitement d'association à dose maximale avait produit une réponse ≤ 15 %) ont reçu de l'atorvastatine à raison de 10 à 80 mg/jour. La posologie de départ chez la plupart des patients était de 40 mg/jour, mais une dose de 10 mg/jour était utilisée pour les patients très affaiblis ou très jeunes. La posologie d'atorvastatine était ajustée aux 4 semaines jusqu'à ≤ 80 mg/jour. La réduction moyenne de C-LDL chez les 69 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote était de 22 %. Le tableau 9 montre le pourcentage de changement moyen des paramètres lipidiques. Chez les deux patients sans récepteurs, la réduction moyenne de C-LDL était de

19 %. Six des patients présentaient un taux de réponse inférieur à 10 %.

Tableau 9 : Patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou d'hypercholestérolémie grave résistante (Changement moyen par rapport au départ après 8 semaines)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 80 mg/jour	
	HC familiale homozygote (n = 69 ^a)	HC grave résistante (n = 92)
CT	-21 %	-34 %
C-LDL	-22 %	-39 %
TG	-9 %	-29 %
C-HDL	+3 %	+6 %

^a Données disponibles provenant de 68 patients

Dans une étude de 1 an sur l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, on a comparé l'atorvastatine en monothérapie (80 mg/jour) à un traitement associant colestipol (10 mg b.i.d.) et atorvastatine (40 mg/jour). Les deux traitements produisaient des effets similaires sur : CT, C-LDL, TG, C-VLDL, Apo B et C-HDL; toutefois, l'atorvastatine en monothérapie réduisait davantage le taux de TG que le traitement d'association colestipol + atorvastatine.

Tableau 10 : Efficacité dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (Changement moyen par rapport au départ après 52 semaines)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 80 mg/jour	Atorvastatine 40 mg/jour + Colestipol 10 g b.i.d.
	(n = 189)	(n = 124)
CT	-44	-42
C-LDL	-53	-53
C-VLDL	-33	-17
C-HDL	+7	+9
TG	-33 ^a	-17
Rapport C-non HDL/C-HDL	-53	-52
Apo B	-46	-45

^a Diffère significativement de l'atorvastatine + colestipol ($p < 0.05$). ANCOVA

Une comparaison entre hypercholestérolémie familiale hétérozygote et hypercholestérolémie non familiale révèle une diminution similaire de C-LDL, d'Apo B et du rapport C-non HDL/C-HDL dans les deux populations de patients (tableau 11).

Tableau 11 : Efficacité dans l'HC familiale hétérozygote et dans l'HC non familiale[†]
(Changement moyen par rapport au départ)

Paramètre lipidique	Phénotype	Atorvastatine	
		10 mg/jour	80 mg/jour
C-LDL	HCF hétérozygote	-36 (n = 140)	-53 (n = 154)
	HC non familiale	-36 (n = 1 215)	-52 (n = 166)
Apo B	HCF hétérozygote	-27 (n = 134)	-46 (n = 153)
	HC non familiale	-28 (n = 1 149)	-46 (n = 144)
Rapport C-non HDL/C-HDL	HCF hétérozygote	-37 (n = 140)	-53 (n = 132)
	HC non familiale	-37 (n = 1 215)	-54 (n = 166)

[†] Données regroupées provenant de plusieurs études

Une comparaison entre patients atteints ou non d'hypercholestérolémie familiale mixte révèle, sous atorvastatine, une diminution similaire de C-LDL, Apo B, CT, C-VLDL, TG et du rapport C-non HDL/C-HDL dans les deux populations de patients (tableau 12).

Tableau 12 : Efficacité dans l'hypercholestérolémie (HC) familiale et non familiale^{† a}
(Changement moyen par rapport au départ)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 10 mg/jour	
	HC familiale (n = 78-84)	HC non familiale (n = 1 084-1 224)
CT	-26 %	-27 %
C-LDL	-34 %	-36 %
TG	-21 %	-17 %
C-HDL	+8 %	+7 %
Apo B	-26 %	-28 %
C-VLDL	-25 %	-18 %
Rapport C-non HDL/C-HDL	-36 %	-37 %
Rapport C-LDL/Apo B	-9 %	-11 %

[†] Données regroupées provenant de plusieurs études

^a Critères définissant l'HC familiale : dyslipidémie chez un parent du premier degré. TG > 250 mg/dL (> 2.8 mmol/L). VLDL > 45 mg/dL (> 1.16 mmol/L). HDL < 35 mg/dL (< 0.9 mmol/L) (hommes) ou < 45 mg/dL (< 1.16 mmol/L) (femmes).

Dans une étude croisée randomisée ouverte sur la dysbêtalipoprotéinémie (type III), l'atorvastatine à 80 mg/jour réduisait davantage la lipémie que l'atorvastatine à 10 mg/jour ou le gemfibrozil à 1200 mg/jour (tableau 13).

Tableau 13 : Efficacité dans l'hyperlipoprotéinémie de type III (dysbêtalipoprotéinémie familiale (Changement moyen par rapport au départ)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 10 mg/jour (n = 15)	Atorvastatine 80 mg/jour (n = 16)	Gemfibrozil 12 000 mg/jour (n = 16)
CT	-40	-57 ^a	-34
C-LDL	+20 ^a	-6 ^a	+86
TG	-40 ^a	-56	-52
C-VLDL	-32	-59 ^a	-35
C-IDL	-28 ^a	-50 ^a	-13
C-IDL + C-VLDL	-34	-58 ^a	-33
C-HDL	+3	+13	+11
Apo B (totale)	-47	-66 ^a	-53
Apo-C III	-16	-31	-12
Apo-E	-27	-41 ^a	-24

^a Diffère significativement du gemfibrozil. $p < 0.05$ (ANOVA)

Dans une étude à double insu de 6 mois sur l'hyperlipidémie associée au diabète non insulino-dépendant (DNID). l'atorvastatine (10 ou 20 mg/jour) abaissait le CT de 27 %. le C-LDL de 34 %. l'Apo B de 30 %. les TG de 24 %. et augmentait le C-LDL de 12 % (tableau 14).

Tableau 14 : Efficacité dans le DNID (Changement moyen par rapport au départ)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 10 ou 20 mg/jour (n = 84)
CT	-27
C-LDL	-34
C-VLDL	-35
TG	-24
TG-VLDL	-26
C-HDL	+12
Apo B	-30

Trois études multicentriques à double insu sur l'hypercholestérolémie légère ou modérée ont évalué. durant un an. le nombre de patients atteignant les cibles du NCEP (*National Cholesterol Education Program*) sous atorvastatine. Après 16 semaines. 46-74 % des patients sous atorvastatine à 10 mg/jour atteignaient le taux cible de C-LDL. L'efficacité de l'atorvastatine (10 ou 20 mg/jour) se maintenait durant 52 semaines. de 50 % à 78 % des patients atteignant leur cible de C-LDL.

L'atorvastatine a été comparée à la lovastatine. à la simvastatine et à la pravastatine dans des essais comparatifs (pour consulter les données. voir RÉFÉRENCES).

Dans une étude de 1 an sur l'hyperlipidémie primaire après la ménopause. on a comparé

l'atorvastatine en monothérapie (10 mg/jour) à l'œstradiol en monothérapie (1 mg/jour) et à l'association atorvastatine 10 mg/jour + œstradiol 1 mg/jour (tableau 15). L'atorvastatine en monothérapie (10 mg/jour) diminuait davantage les taux de CT, C-LDL, C-VLDL, TG, Apo B, et le rapport C-non HDL/C-HDL que l'œstradiol en monothérapie (1 mg/jour). L'association atorvastatine + œstradiol diminuait autant les taux de CT, C-LDL, C-VLDL, Lp(a), Apo B, et le rapport C-non HDL/C-HDL que l'atorvastatine en monothérapie, mais le taux de TG était significativement plus élevé que sous atorvastatine en monothérapie. Le traitement d'association (atorvastatine + œstradiol) et l'œstradiol en monothérapie produisaient le même type de réactions indésirables, à la même fréquence.

Tableau 15 : Efficacité chez la femme ménopausée
(Changement moyen par rapport au départ après 52 semaines)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 10 mg/jour (n = 38)	Œstradiol 1 mg/jour (n = 16)	Atorvastatine 10 mg/jour + Œstradiol 1 mg/jour (n = 21)
CT	-29	-1 ^a	-27
C-LDL	-40	-5 ^a	-42
C-VLDL	-32	+13 ^a	-20
C-HDL	+8	+11	+20 ^a
TG	-27	+5 ^a	-13 ^a
Rapport C-non HDL/C-HDL	-43	-12 ^a	-48
Apo B	-34	-3 ^a	-34

^a Diffère significativement de l'atorvastatine en monothérapie ($p < 0.05$). ANCOVA

Dans une étude comparative avec la niacine, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie et d'hyperlipidémie mixte (types IIa et IIb de Fredrickson) et d'hypertriglycéridémie (type IV de Fredrickson), l'atorvastatine (10 mg/jour) réduisait davantage la cholestérolémie (C-LDL, Apo B, Apo B-LDL), tandis que la niacine (3 g/jour) réduisait davantage les triglycérides (TG, TG-VLDL, TG-HDL, Apo B-VLDL). L'atorvastatine était mieux tolérée que la niacine (tableau 16).

Table 16 : Atorvastatine contre niacine (Changement moyen par rapport au départ)

Paramètre	Types IIa et IIb de Fredrickson		Type IV de Fredrickson	
	Atorvastatine 10 mg (n = 43)	Niacine 3 g/jour (n = 39)	Atorvastatine 10 mg (n = 11)	Niacine 3 g/jour (n = 12)
C-LDL	-33*	-8	-15*	+14
Apo B	-30*	-16	-23*	-3
CT	-28*	-11	-26*	0
TG	-16	-29*	-36	-29
C-HDL	+4	+27*	+4	+25
VLDL-C	-28	-39	-43	-36
C-non HDL/C-HDL	-34	-32	-34	-19
Apo B/HDL	-32	-31	-28	-18

* Différence significative entre les traitements. ANCOVA $p < 0.05$.

Dans une étude comparative avec le fénofibrate chez des patients atteints d'hyperlipidémie

mixte ou d'hypertriglycéridémie. l'atorvastatine (20 mg/jour) réduisait davantage le taux de C-LDL, d'Apo B et de CT que le fénofibrate (100 mg t.i.d.). De plus, l'atorvastatine réduisait les TG et le C-VLDL et augmentait le C-HDL, de façon cliniquement significative, mais pas autant que le fénofibrate. L'atorvastatine réduisait davantage le rapport C-non HDL/C-HDL (lequel pourrait représenter un bon indicateur de régulation des lipides) que le fénofibrate. L'atorvastatine était également mieux tolérée que le fénofibrate (tableau 17).

Tableau 17 : Atorvastatine contre fénofibrate
(Changement moyen par rapport au départ après 24 semaines)

Paramètre	Types IIa et IIb de Fredrickson		Type IV de Fredrickson	
	Atorvastatine 20 mg (n = 36)	Fénofibrate 300 mg (n = 33)	Atorvastatine 20 mg (n = 9)	Fénofibrate 300 mg (n = 8)
C-LDL	-39*	-7	-28*	+27
Apo B	-36*	-17	-27	-9
CT	-34*	-14	-26	-13
TG	-27	-39	-34	-57*
C-HDL	+9	+22*	+8	+30*
C-VLDL	-39	-50	-36	-73*
C-non HDL/C-HDL	-44*	-32	-36	-35

* Différence significative entre les traitements. ANCOVA $p < 0.05$.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote en pédiatrie :

Dans une étude à double insu contre placebo, suivie d'une étude ouverte, 187 garçons et filles pubères de 10 à 17 ans (moyenne 14.1 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou d'hypercholestérolémie grave ont été randomisés à recevoir de l'atorvastatine (n = 140) ou un placebo (n = 47) durant 26 semaines, après quoi tous recevaient de l'atorvastatine durant 26 semaines. Les critères d'inclusion comprenaient 1) C-LDL de départ ≥ 4.9 mmol/L (190 mg/dL) ou 2) C-LDL de départ ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dL) + antécédents familiaux de HF ou de maladie cardiovasculaire précoce prouvée chez un parent du 1^{er} ou du 2^e degré.

Tableau 18 : Effet de l'atorvastatine sur le C-LDL, le CT et les TG dans un essai contrôlé de 6 mois chez des garçons et filles pubères de 10 à 17 ans (n = 187) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à raison de 10 ou 20 mg/kg.

N	Âge	Posologie	% de changement		
			C-LDL	CT	TG
22	10-13	10 mg	-37.85	-29.3	-9.2
40	14-17	10 mg	-38.2	-29.4	-6.9
33	10-13	20 mg	-42.1	-34.0	-13.3
43	14-17	20 mg	-40.3	-33.0	-18.3

La moyenne de C-LDL au départ était de 5.7 mmol/l (218.6 mg/dL) (fourchette : 3.6-10.0 mmol/L [138.5-385.0 mg/dL]) dans le groupe sous atorvastatine et de 5.9 mmol/L (230.0 mg/d) (fourchette : 4.1-8.4 mmol/L [160.0-324.5 mg/dL]) dans le groupe témoin. La posologie

d'atorvastatine était de 10 mg/jour durant 4 semaines puis de 20 mg/jour si le C-LDL dépassait 3.4 mmol/L (130 mg/dL). Il a fallu augmenter la dose chez 80 (57.1 %) des patients sous atorvastatine après la 4^e semaine de la phase à double insu.

L'atorvastatine diminuait significativement le taux plasmatique de CT, C-LDL, triglycérides et apolipoprotéine B durant la phase à double insu de 26 semaines (voir tableaux 18 et 19).

Tableau 19 : Effet hypolipémiant de l'atorvastatine chez des garçons et filles pubères atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie grave (Changement moyen à la fin de l'étude, population IDT)

Posologie	N	CT	C-LDL	C-HDL	TG	Apo B
Placebo	47	-1.5	-0.4	-1.9	1	0.7
Atorvastatine	140	-31.4	-39.6	2.8	-12	-34

Durant la phase à double insu de 26 semaines, la valeur moyenne de C-LDL atteinte était de 3.8 mmol/L (130.7 mg/dL) (fourchette : 1.8-6.3 mmol/L [70.0-242.0 mg/dL]) sous atorvastatine, tandis qu'elle était de 5.9 mmol/L (228.5 mg/dL) (fourchette : 3.9-10.0 mmol/L [152.0-385.0 mg/dL]) sous placebo. Le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine à 10 ou 20 mg/jour était similaire à celui du placebo.

Dans cette étude contrôlée, on ne constatait aucun effet sur la croissance ou sur la maturation sexuelle chez les deux sexes (stade de Tanner au cours des 26 semaines). La proportion des sujets dont le stade de Tanner augmentait au cours des 26 semaines de la phase à double insu était la même sous atorvastatine et sous placebo (28 % et 31 % respectivement; $p = 0.7$). Les cycles menstruels n'ont pas été documentés. L'atorvastatine n'avait aucun effet sur le taux plasmatique de LH, FSH, cortisol, testostérone et déhydroépiandrostérone. Aucun effet du traitement sur les fonctions cognitives n'a été détecté durant cette étude.

L'atorvastatine n'a pas été étudiée dans des essais cliniques contrôlés chez des patients non pubères ou de moins de 10 ans. L'efficacité et l'innocuité de doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans des essais contrôlés en pédiatrie.

Prévention des maladies cardiovasculaires

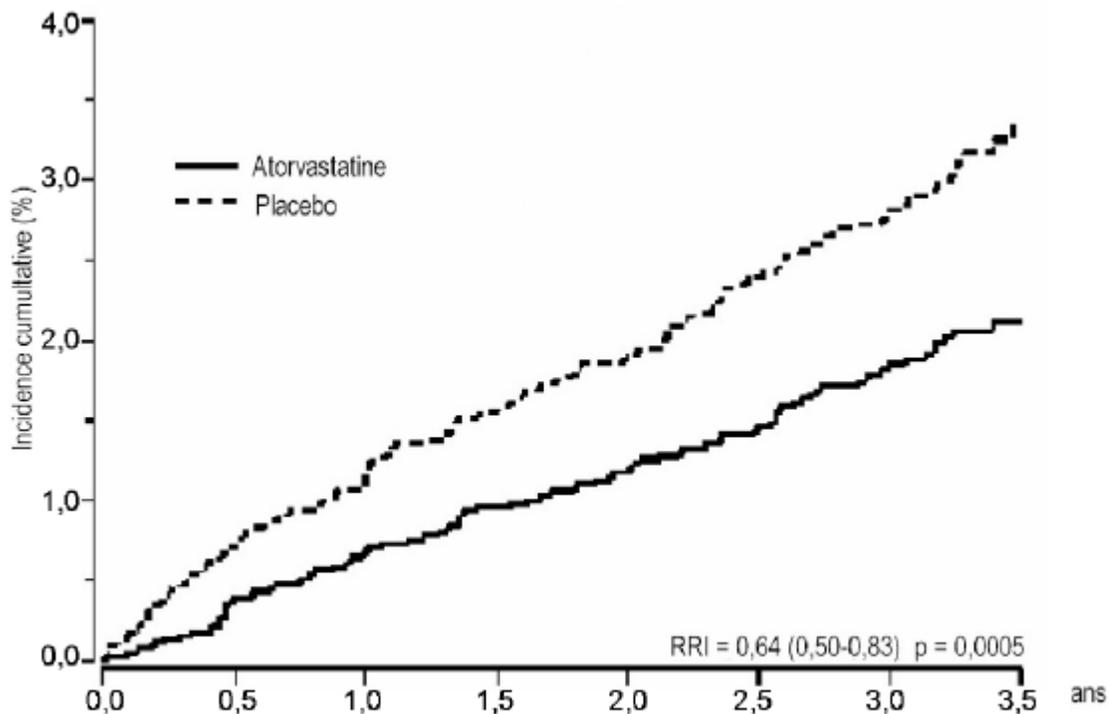
Dans l'étude ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), l'effet de l'atorvastatine sur la maladie coronarienne, mortelle ou non, a été évalué chez 10 305 patients hypertendus de 40 à 80 ans (moyenne 63 ans) sans antécédent d'infarctus, dont le CT était ≤ 6.5 mmol/L. De plus, les patients présentaient tous au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : sexe masculin (81.1 %), âge ≥ 55 ans (84.5 %), tabagisme (33.2 %), diabète (24.3 %), antécédent de coronaropathie chez un parent du 1^{er} degré (26 %), CT/HDL ≥ 6 (14.3 %), maladie vasculaire périphérique (5.1 %), hypertrophie ventriculaire gauche (14.4 %), antécédent d'AVC (9.8 %), anomalie spécifique de l'ECG (14.3 %), protéinurie/albuminurie (62.4 %). Dans cette étude à double insu contre placebo les patients, qui recevaient tous des antihypertenseurs (valeur-cible $< 140/90$ mm Hg chez les non-diabétiques, $< 130/80$ mm Hg chez les diabétiques), étaient affectés à recevoir soit de l'atorvastatine à 10 mg/jour ($n = 5 168$) ou un placebo ($n = 5 137$), selon une méthode de covariance qui tenait compte de la distribution de 9 caractéristiques de base des patients enrôlés, de façon à minimiser le déséquilibre de ces

caractéristiques dans les divers groupes. La durée médiane du suivi était de 3.3 ans.

L'effet de l'atorvastatine à 10 mg/jour sur les lipides était similaire à ce qui avait été rapporté dans les essais cliniques antérieurs.

L'atorvastatine réduisait significativement le taux d'événements coronariens [coronaropathie mortelle (46 événements sous placebo c. 40 sous atorvastatine) ou d'infarctus non mortel (108 événements sous placebo c. 60 sous atorvastatine)]. la réduction absolue du risque étant de 1.1 % et la réduction relative du risque étant de 36 % [(incidence de 1.9 % sous atorvastatine et de 3.0 % sous placebo). $p = 0.0005$ (voir figure 1)]. Cette réduction du risque produit un NNT (*Number Needed to Treat*) de 311 patients par année. Cette réduction du risque était indépendante de l'âge, du fait de fumer ou non, de la présence d'obésité ou d'insuffisance rénale, et quel que soit le taux de C-LDL au départ. Toutefois, compte tenu du petit nombre de femmes, les résultats n'étaient pas concluants.

Figure 1 : Effets de l'atorvastatine à 10 mg/jour sur l'incidence cumulative d'infarctus du myocarde non mortel ou de mortalité coronarienne (étude ASCOT-LLA)



RRI = rapport des risques instantanés

Dans l'étude CARDS (*Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study*), l'effet de l'atorvastatine sur la maladie coronarienne (MC) et sur des paramètres non coronariens (PNC) a été évalué auprès de 2 838 patients des deux sexes (hommes 68 %; femmes 32 %) entre 40 et 75 ans atteints de diabète de type 2 (critères de l'OMS), sans antécédent de maladie cardiovasculaire, dont le C-LDL était ≤ 4.14 mmol/L et les TG ≤ 6.78 mmol/L. En plus du diabète de type 2, les

patients devaient présenter au moins un des facteurs de risque de MC suivants : tabagisme actif (23 %). hypertension (80 %). rétinopathie (30 %). microalbuminurie (9 %) ou albuminurie (3 %). Dans cet essai clinique à double insu contre placebo sur la prévention primaire de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale. mortelles ou non. chez le diabétique de type 2 présentant un autre facteur de risque de MC. les patients étaient affectés aléatoirement à recevoir soit de l'atorvastatine à 10 mg/jour (n = 1 429) ou un placebo (n = 1 411) dans un rapport 1:1.

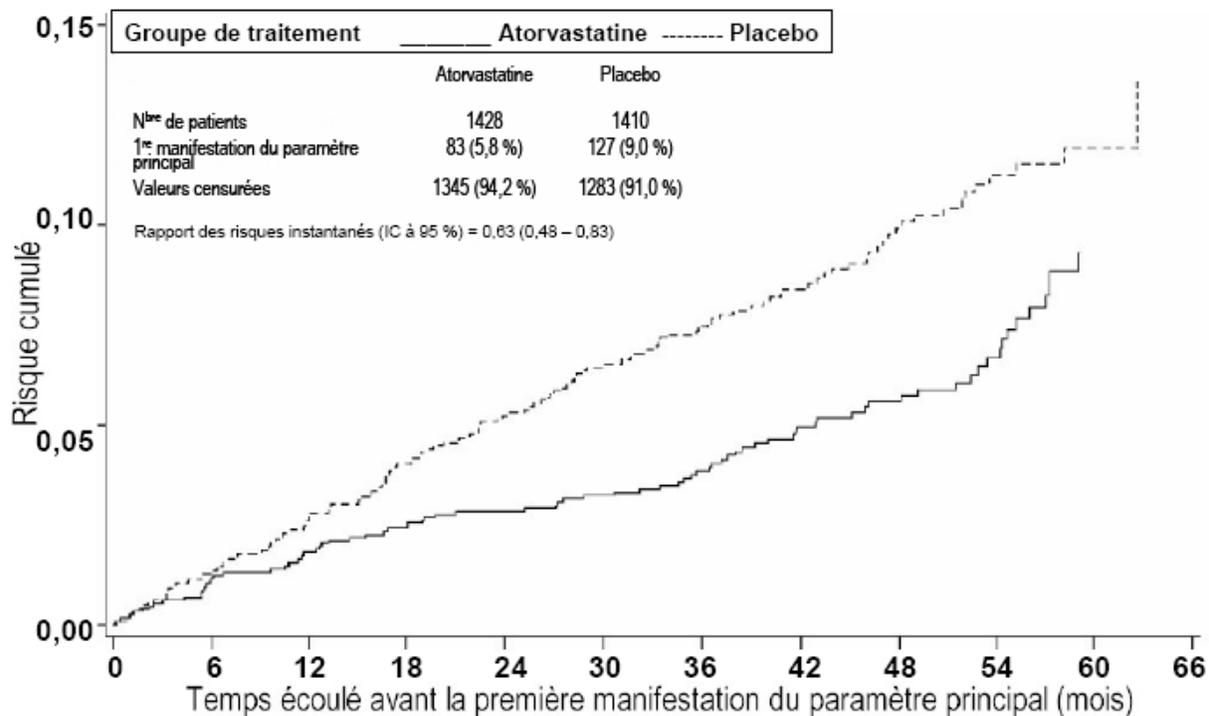
La durée médiane du suivi était de 3.9 ans. Par suite de l'apparition rapide de bénéfices significativement augmentés sous traitement ($p < 0.0005$. unilatéral. en faveur de l'atorvastatine). le comité d'orientation a interrompu l'étude CARDS deux ans plus tôt que prévu.

Les caractéristiques de départ des sujets étaient les suivantes : âge moyen 62 ans. HbA_{1c} moyenne 7.7 %; C-LDL médian moyen 3.10 mmol/L; CT médian 5.35 mmol/L; TG médian 1.70 mmol/L; C-HDL médian 1.34 mmol/L.

L'effet de l'atorvastatine à 10 mg/jour sur les lipides était similaire à ce qui avait été rapporté dans les essais cliniques antérieurs.

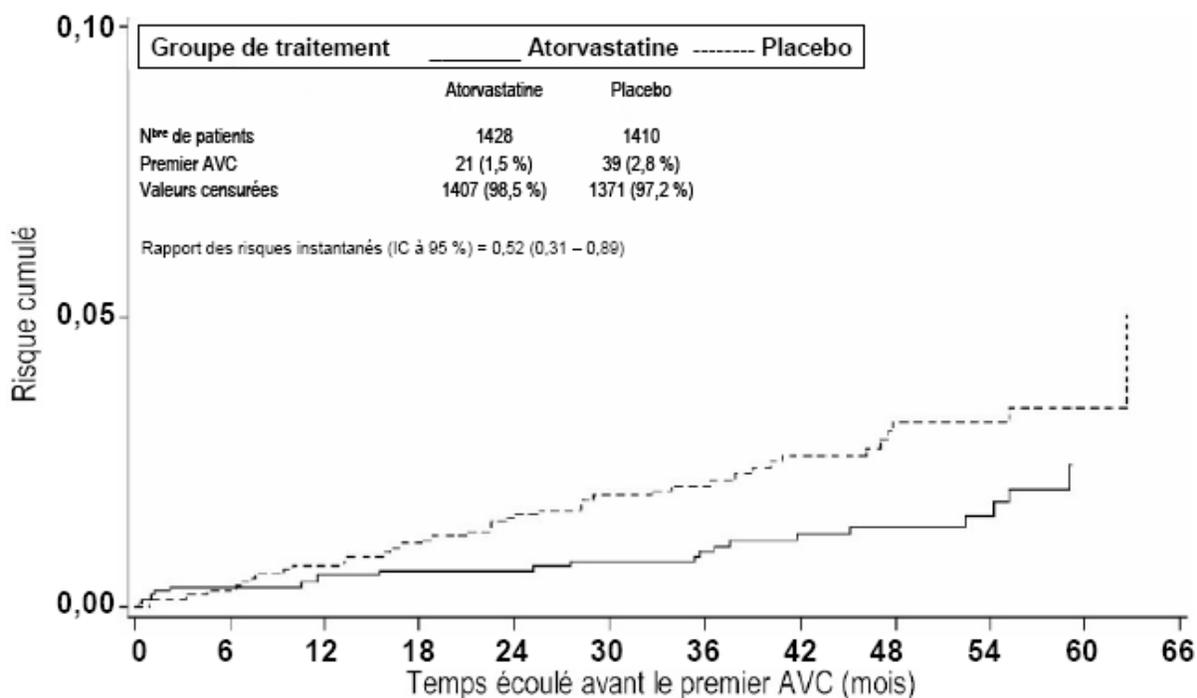
L'effet du traitement par atorvastatine sur les événements cardiovasculaires majeurs consistait en une réduction relative du risque (RRR) de 37 %. et une réduction absolue du risque (RAR) de 3.2 %. L'analyse d'efficacité montrait que 83 (5.8 %) des patients sous atorvastatine et 127 (9.0 %) des patients sous placebo avaient présenté un premier événement cardiovasculaire majeur. La comparaison du délai d'apparition du premier événement dans les deux groupes donnait un risque relatif (RR) de 0.63 (IC à 95 % = 0.48; 0.83) ($p = 0.001$) en faveur de l'atorvastatine. Le NNT (*Number Needed to Treat*) pour prévenir un premier événement clinique durant un an. calculé à partir de la RAR de 3.2 %. est de 125 patients. L'effet de l'atorvastatine était indépendant de l'âge. du sexe et du taux des lipides au départ.

Figure 2 : Délai d'apparition du premier événement



Lorsque les divers événements cardiovasculaires étaient évalués séparément, l'atorvastatine réduisait significativement le risque relatif d'AVC de 48 % (RAR de 1.3 %). On observait 21 cas d'AVC (1.5 %) sous atorvastatine contre 39 cas (2.8 %) sous placebo. RR 0.52 (IC à 95 % = 0.31; 0.89) ($p = 0.016$). Il faut traiter 307 patients durant un an pour prévenir un AVC.

Figure 3 : Délai d'apparition du premier AVC



Le risque relatif d'infarctus du myocarde était réduit de 42 % (RAR de 1.8 %). puisqu'on observait 38 cas (2.7 %) sous atorvastatine contre 64 cas (4.5 %) sous placebo. RR 0.58 (IC 95 % = 0.39; 0.86) ($p = 0.007$). Il faut traiter 222 patients durant un an pour prévenir un infarctus du myocarde.

Aucune réduction significative du risque n'a été observée quant au temps précédant le premier PAC ou ACTP ou autre revascularisation coronarienne. ou quant au temps précédant le premier épisode d'angine instable ou la mort par événement coronarien aigu. Aucune réduction significative n'a été observée quant au temps précédant la mort de toute cause (61 morts sous atorvastatine contre 82 morts sous placebo. RR 0.73 [IC 95 % = 0.52; 1.01] [$p = 0.059$]). la mort d'origine cardiovasculaire ou la mort d'origine non cardiovasculaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

(I) Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique humaine

Des études pharmacocinétiques d'interaction ont été menées chez des sujets sains avec 3 macrolides : l'érythromycine. la clarithromycine (2 inhibiteurs du CYP 3A4) et l'azithromycine. Alors que l'administration conjointe d'atorvastatine avec l'érythromycine ou la clarithromycine augmentait modérément le taux plasmatique d'atorvastatine. l'azithromycine n'avait aucun effet. Douze sujets sains ont reçu de l'atorvastatine à 10 mg au jour 1 et au jour 15. et de

l'érythromycine à 500 mg q.i.d. du 8^e au 19^e jour. L'érythromycine augmentait la C_{max} et la SSC de l'atorvastatine d'environ 40 %. Dans une autre étude. on administrait de l'atorvastatine à 10 mg chaque jour durant 8 jours et soit de la clarithromycine (500 mg b.i.d.) soit de l'azithromycine (500 mg/jour) du 6^e au 8^e jour (n = 12 / groupe de traitement). Alors que la clarithromycine augmentait la SSC de l'atorvastatine d'environ 80 % et la C_{max} d'environ 50 %. l'azithromycine ne modifiait pas sensiblement le taux sérique d'atorvastatine.

Des études ouvertes de pharmacocinétique à l'équilibre sur la digoxine ont été menées auprès de sujets sains sous faible ou forte dose d'atorvastatine. L'atorvastatine (10 mg/jour. n = 11; 80 mg/jour. n = 12) était administré du jour 1 au jour 20 et la digoxine (0.25 mg/jour) du jour 11 au jour 20. À l'équilibre. l'atorvastatine à 10 mg/jour n'avait aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'équilibre. Par contre. l'atorvastatine à 80 mg/jour augmentait la SSC et la C_{max} moyennes à l'équilibre de la digoxine de 15 % et 20 % respectivement. Les patients sous digoxine doivent donc être suivis en conséquence.

L'effet de l'amlodipine sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine a été évalué à l'équilibre dans une étude croisée ouverte. randomisée et contrôlée par placebo. menée auprès de sujets masculins sains (n = 16). L'atorvastatine (80 mg/jour) était administrée soit avec de l'amlodipine (10 mg/jour). soit avec un placebo. du jour 1 au jour 8. Après une période de repos de 14 jours. les patients recevaient le traitement alternatif du 22^e au 29^e jour. À l'équilibre. l'administration conjointe de la dose maximale d'atorvastatine et d'amlodipine ne modifiait significativement ni la pharmacocinétique de l'atorvastatine. ni la tension artérielle. ni la fréquence cardiaque.

L'effet du quinapril sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine a été évalué dans une étude randomisée ouverte auprès de volontaires sains (n = 22). L'atorvastatine (10 mg/jour) était administrée du jour 1 au jour 14. et le quinapril (80 mg/jour) était administré soit du jour 1 au jour 7. soit du jour 8 au jour 14. Le T_{max} moyen de l'atorvastatine sous quinapril à l'équilibre était raccourci de 1.25 heure. comparé au T_{max} pour l'atorvastatine seule. mais l'absorption. la SSC et la C_{max} étaient inchangées. On n'observait aucun changement significatif de tension artérielle ou de fréquence cardiaque.

L'administration concomitante d'atorvastatine à 20-40 mg et d'itraconazole à 200 mg/jour augmentait de 2.5 à 3.3 fois la SSC de l'atorvastatine.

L'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et de cyclosporine à 5.2 mg/kg/jour augmentait de 7.7 fois l'exposition à l'atorvastatine.

(II) Pharmacologie animale

Le potentiel hypolipémiant de l'atorvastatine a été évalué dans des modèles animaux à cholestérol normal ou à hypercholestérolémie induite par l'alimentation. ainsi que dans un modèle déficient en récepteurs à LDL.

Chez la souris déficiente en récepteurs à LDL. l'atorvastatine diminuait le taux de CT et de C-LDL de 14 % à 49 %. dans la fourchette posologique de 10 à 300 mg/kg. après 2 semaines. L'atorvastatine abaissait le cholestérol plasmatique de rats nourris à la moulée. que le

médicament soit administré dans la moulée ou par gavage. Chez des cobayes nourris à la moulée. modèle dans lequel la principale lipoprotéine est le LDL. l'atorvastatine à raison de 3. 10 ou 30 mg/kg/jour par gavage durant 2 semaines abaissait le cholestérol plasmatique proportionnellement à la dose. de 34 % à 57 %.

La capacité de l'atorvastatine d'abaisser le taux plasmatique de CT et des lipoprotéines a également été évaluée dans deux modèles d'hypercholestérolémie chez le lapin. Dans le modèle de lapin à hypercholestérolémie endogène (où la plus grande partie du cholestérol plasmatique est constituée de LDL). l'administration d'atorvastatine dans la nourriture à raison de 1. 3 ou 10 mg/kg/jour durant 6-7 semaines abaissait le cholestérol total de 38 % à 54 %. L'efficacité de l'atorvastatine était due à une réduction de 56 % de la production de LDL et à une réduction de 47 % de la production d'Apo B. Dans le modèle de lapin nourri au cholestérol (où l'hypercholestérolémie est surtout due à l'accumulation de VLDL bêta-circulant). l'atorvastatine administrée à raison de 2.5 mg/kg/jour dans une nourriture composée de cholestérol à 0.5 %. huile d'arachides à 3 %. huile de noix de coco à 3 % durant 2 semaines abaissait le taux plasmatique de CT. C-VLDL et C-LDL de 35 %. 44 % et 21 % respectivement.

Chez le chien sous cholestyramine. l'administration orale d'atorvastatine durant 3 semaines abaissait. proportionnellement à la dose. le taux plasmatique de CT de 15 % à 41 % dans la fourchette posologique de 3.3 à 10 mg/kg. Chez le cochon miniature consommant une nourriture dont 34 % des calories provenaient de graisses et à laquelle on avait ajouté 400 mg/jour de cholestérol. l'atorvastatine à 3 mg/kg/jour administrée dans des capsules de gélatine durant 3 semaines abaissait le taux plasmatique de CT et de C-LDL de 15 % et de 27 % respectivement. De plus. elle abaissait le taux plasmatique de VLDL. d'Apo B-LDL et d'Apo-B de 23 % à 29 %. et la production de Apo B-VLDL et d'Apo B-LDL de 21 % et de 26 % respectivement.

L'atorvastatine abaissait le taux plasmatique de TG jusqu'à 39 % chez la souris déficiente en récepteurs à LDL (2 sexes). à dose de 10. 30 100 ou 300 mg/kg; les changements n'étaient pas liés à la dose. et n'étaient pas associés à un changement de la production des TG. Chez le rat nourri à la moulée. l'atorvastatine abaissait le taux plasmatique de TG de 30 %. lorsque administrée dans la nourriture à 100 mg/kg; toutefois. en administration par gavage. le taux de TG diminuait de 33 % sous 25 mg/kg et de 75 % sous 100 mg/kg. Chez le rat nourri au sucrose. modèle d'hypertriglycéridémie par augmentation de production de VLDL-TG. l'atorvastatine abaissait le taux plasmatique de TG de 26 % à 53 %. sous 1 et 30 mg/kg. et abaissait le taux de sécrétion des TG de 43 % et 66 % sous 10 et 30 mg/kg. respectivement. On notait également une diminution du taux plasmatique de TG chez le cobaye. le lapin et le cochon miniature.

Dans des cellules intactes HEP-G2 (lignée d'hépatocytes humains) traitées à l'oléate. l'atorvastatine réduisait le taux de sécrétion d'Apo B induit par l'oléate de 21 % et diminuait la quantité résiduelle d'Apo B cellulaire de 25 %. L'atorvastatine augmentait la dégradation intracellulaire de l'Apo B et diminuait la translocation de l'Apo B dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE). dans les cellules HEP-G2 perméabilisées; ce phénomène était associé à une diminution de la quantité d'Apo B présente dans la fraction microsomiale.

Après administration d'une dose unique à des rats. l'atorvastatine inhibait la synthèse des stérols (telle que mesurée par incorporation d'acétate marqué au C¹⁴ dans les lipides); la dose inhibant de 50 % (DE₅₀) allait de 0.61 à 3.4 mg/kg. La durée de l'inhibition par l'atorvastatine

était similaire à celle des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase; toutefois. l'atorvastatine inhibait plus systématiquement la synthèse des stérols jusqu'à environ 34 % durant les 8 premières heures. L'atorvastatine et ses dérivés inhibaient autant l'HMG-CoA réductase (telle que mesurée par incorporation d'HMG-CoA radiomarquée dans la formation de mévalonate).

Puissance de l'atorvastatine contre l'athérosclérose

La puissance de l'atorvastatine contre l'athérosclérose a été évaluée dans des modèles de progression et de régression de lésions d'athérosclérose chez le lapin. Dans tous ces modèles. les lésions d'athérosclérose étaient induites à la fois par hypercholestérolémie et par mise à nu permanente de l'endothélium artériel.

On a évalué la croissance de lésions d'athérosclérose dans l'aorte thoracique et dans l'artère ilio-fémorale dénudée de lapins blancs de Nouvelle-Zélande atteints d'hypercholestérolémie dont l'alimentation contenait 0.5 % de cholestérol. 3 % d'huile d'arachide. 3 % d'huile de noix de coco et pouvant également contenir 2.5 mg/kg soit d'atorvastatine. de lovastatine. de pravastatine ou de simvastatine durant 8 semaines. Le contenu en lipides de l'artère ilio-fémorale n'était pas affecté par le traitement; toutefois. l'atorvastatine abaissait significativement le contenu en ester de cholestérol de l'aorte thoracique de 55 % et le contenu en cholestérol libre de 45 %. L'atorvastatine réduisait significativement la surface de section de la lésion ilio-fémorale de 69 %. et le contenu en monocytes et macrophages de 71 %. Dans l'aorte descendante thoracique. site fréquent de lésions spontanées d'athérosclérose induites par l'alimentation. l'atorvastatine réduisait significativement l'incidence de lésions d'athérosclérose macroscopiquement détectables.

La capacité de l'atorvastatine d'empêcher le développement de lésions complexes d'athérosclérose et de favoriser la régression de lésions riches en lipides a été évaluée dans un autre modèle d'athérosclérose chez le lapin. Après une phase d'induction de lésion de 15 semaines. consistant en une alimentation contenant 0.5 % de cholestérol. 3 % d'huile d'arachide et 3 % d'huile de noix de coco durant 9 semaines. suivies d'une alimentation contenant 0 % de cholestérol. 3 % d'huile d'arachide et 3 % d'huile de noix de coco durant 6 semaines pour normaliser autant que possible le taux plasmatique de cholestérol dans tous les groupes. l'administration de 5 mg/kg d'atorvastatine durant 8 semaines dans la moulée additionnée de graisses abaissait l'enrichissement en ester de cholestérol de l'artère ilio-fémorale et de l'aorte thoracique de 27 % à 41 % sans changer l'étendue macroscopique des lésions thoraciques ni l'incidence des plaques fibreuses. L'atorvastatine réduisait également le contenu en ester de cholestérol de l'artère ilio-fémorale de 37 % par rapport au départ (à savoir. par comparaison avec un groupe d'animaux nécropsiés avant le début du traitement médical). L'analyse morphométrique de l'artère ilio-fémorale révélait que l'atorvastatine diminuait la surface de section de la lésion de 40 % et le contenu en monocytes et macrophages de 60 %.

TOXICOLOGE

Toxicité à court terme

La toxicité à court terme de l'atorvastatine après dose unique a été évaluée chez la souris. le rat

et le chien par voie orale ou intraveineuse. Les résultats sont résumés au tableau 20.

Tableau 20 : Atorvastatine : Études de toxicité à court terme (voie orale ou intraveineuse)

Espèce	Sexe	Voie	Posologie (mg/kg)	Résultats
Souris	Mâles/Femelles	Orale	200-5000	Aucune mortalité
Souris	Mâles/Femelles	I.V.	0.4-4	Aucune mortalité
Rat	Mâles/Femelles	Orale	200-5000	Aucune mortalité
Rat	Mâles/Femelles	I.V.	0.4-4	Aucune mortalité
Chien	Mâles/Femelles	Orale	10-400	Aucune mortalité
Chien	Mâles/Femelles	I.V.	0.4-4	Aucune mortalité

La toxicité à court terme de l'atorvastatine chez le rongeur et le chien est faible. La dose létale médiane par voie orale chez la souris et le rat dépasse 5000 mg/kg.

Études de toxicité à moyen et à long terme

Les organes affectés par l'atorvastatine dans des études à doses multiples chez le rat (2-52 semaines) et le chien (2-104 semaines) sont résumés au tableau 21. L'éventail des effets observés n'est pas inattendu compte tenu des fortes doses utilisées. de la puissante inhibition de la synthèse du mévalonate par l'atorvastatine et du rôle essentiel de l'HMG-CoA réductase dans le maintien de l'homéostasie cellulaire.

Tableau 21 : Atorvastatine : organes affectés dans les études animales

Rat	Dog
Foie	Foie
Estomac (non glandulaire)	Vésicule biliaire
Muscle squelettique	Muscle squelettique
	Intestin
	Cerveau/Nerf optique*

* Après administration de posologie intolérablement élevée (280 mg/kg)

Le tableau suivant résume les changements significatifs survenus au cours d'études de toxicité à long terme chez le rat (52 semaines) et le chien (104 semaines) :

Tableau 22 : Atorvastatine : changements indésirables significatifs dans les études à long terme

Espèce/Résultats	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)
RAT		
Atypies hépatocellulaires	70	5
Hyperplasie des canaux biliaires ¹	125	70
Acanthose de l'estomac non glandulaire	125	70
DOG		
Mort ²	120	40
Granulomatose hépatocellulaire ³	10	ND
Nécrose hépatocellulaire ³	120	40
Œdème/hémorragie de la vésicule biliaire ³	120	40
Hyperplasie des canaux biliaires ³	120	10
Ulcères intestinaux et nécrose unicellulaire ³	120	40
Nécrose de muscle squelettique (langue) ²	120	40

¹ Constaté à la 26^e semaine seulement; non observé à la 52^e semaine.

² Constaté à la 7^e ou à la 9^e semaine.

³ Constaté à la 52^e semaine ou chez les chiens moribonds. moins marqué après 12 semaines de récupération (64^e semaine). absent après 104 semaines de traitement.

ND = Non précisé.

Le résultat des études de toxicité à long terme sur l'atorvastatine ont montré que le foie en est le principal organe cible. comme pour tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. En effet. le foie. principal site d'action pharmacologique de l'atorvastatine. subit la plus forte exposition au médicament après administration orale. Chez le rat et le chien. les changements hépatiques diminuent avec le temps (les effets étaient moins prononcés à la fin des études de 52 et de 104 semaines). ce qui suggère un mécanisme d'adaptation.

On n'a observé aucun cas d'hémorragie cérébrale. de dégénérescence du nerf optique. d'opacités du cristallin ou de dégénérescence testiculaire chez le chien traité jusqu'à 104 semaines durant par atorvastatine à dose \leq 120 mg/kg/jour.

Études de cancérogenèse générale et de toxicité génique

L'atorvastatine n'était pas cancérogène chez le rat. à raison de 10. 30 ou 100 mg/kg/jour durant 2 ans. La dose de 100 mg/kg est 63 fois plus forte que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 80 mg (1.6 mg/kg pour un humain de 50 kg) et la SSC (0-24 h) correspondante était 8-16 fois plus élevée.

Dans une étude de 2 ans chez la souris sous 100. 200 ou 400 mg/kg/jour. l'incidence d'adénome hépatocellulaire chez le mâle et celle du carcinome hépatocellulaire chez la femelle augmentaient sous 400 mg/kg. Cette dose est 250 fois plus forte que la DMRH en mg/kg. et

l'exposition correspondante [SSC (0-24 h)] était 6-11 fois plus élevée. On ne constatait aucune évidence d'augmentation d'incidence des tumeurs à dose plus faible, soit 100 et 200 mg/kg/jour (125 fois la DMRH en mg/kg, $SSC_{(0-24\text{ h})}$ multipliée par 3).

L'atorvastatine ne manifestait aucun effet mutagène ou clastogène lors de 4 tests *in vitro* avec et sans activation métabolique, ni lors d'un test *in vivo*. Le test d'Ames sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* était négatif, de même que le test *in vitro* de mutation directe HGPRT sur cellules de poumon de hamster chinois. L'atorvastatine n'augmentait pas significativement le taux d'aberrations chromosomiques dans un test *in vitro* sur cellules de poumons de hamster chinois, et le test du micronoyau chez la souris, *in vivo*, était négatif.

Études de reproduction et de tératogénèse

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez le rat mâle sous atorvastatine ≤ 175 mg/kg/jour, ni chez la femelle sous ≤ 225 mg/kg/jour. Ces doses représentent respectivement 100 et 140 fois la DMRH en mg/kg. L'atorvastatine n'avait aucun effet indésirable sur le sperme ou sur les paramètres spermatiques, ni sur l'histopathologie des organes reproducteurs chez le chien sous 10, 40 ou 120 mg/kg durant 2 ans. L'atorvastatine n'était pas tératogène chez le rat et le lapin.

RÉFÉRENCES

1. Alaupovic P. Heinonen T. Shurzinske L. Black DM. Effect of a new HMG-Coa reductase inhibitor. atorvastatin. on lipids. apolipoproteins. and lipoprotein particles in patients with elevated serum cholesterol and triglyceride levels. *Atherosclerosis* 1997; 133:123-133.
2. Bakker-Arkema RG. Davidson MH. Goldstein RJ. Davignon J. Isaacsohn JL. Weiss SR. Keilson LM. Brown V. Miller VT. Shurzinske LJ. Black DM. Efficacy and Safety of a New HMG-CoA Reductase Inhibitor. Atorvastatin. in Patients With Hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275:128-133.
3. Bertolini S. Bitollo Bon G. Campbell LM. Farnier M. Langan J. Mahla G. Pauciullo P. Sirtori C. Egros F. Fayyad R. Nawrocki J. The efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 130:191-197.
4. Best JD. Nicholson GC. O'Neal DN. Kotowicz M. Tebbutt NC. Chan K-W. Sanders K. Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes. Nutrition and Metabolism* 1996; 9:74-80.
5. Black DM. Atorvastatin: a step ahead for HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1995; 10:307-3 10.
6. Brown AS. Bakker-Arkema RG. Yellen L. et coll. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin. fluvastatin. lovastatin. and simvastatin. *JACC* 1998; 32(3):665-672.
7. Colhoun. HM. Betteridge DJ. Durrington PN. Hitman GA. Andrew H. Neil W. Livingstone SJ. Thomason MJ. Mackness MI. Charlton-Menys V. Fuller JH. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Aug 21; 364:685-696.
8. Dart A. Jerums G. Nicholson G. d'Emden M. Hamilton-Craig I. Tallis G. Best J. West M. Sullivan D. Bracs P. Black D. A multicenter. double-blind. 1-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997; 80:39-44.
9. Davidson MM. McKenny JM. Stein EA. Schrott HG. Bakker-Arkema RG. Fayyad R. Black DM. for the Atorvastatin Study Group I. Comparison of one year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia *Am J Cardiol* 1997; 79:1475-1481.

10. Davignon J. Atorvastatin: a statin with a large spectrum of action. *Atherosclerosis* 1997; 2(6):243-252.
11. Davignon J. Prospects for Drug Therapy for Hyperlipoproteinemia. *Diab Metab* 1995; 21:139-146.
12. Duell PB. Connor WE. Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998; 81:368-369.
13. Edwards DJ. Bellevue FH. Woster PM. Identification of 6'.7'-Dihydrobergamottin. a Cytochrome P-450 Inhibitor. in Grapefruit Juice. *Drug Metabolism and Disposition* 1996; 24:1287-90.
14. Gibson DM. Bron NJ. Richens A. Hounslow NJ. Sedman AJ. Whitfield LR. Effect of Age and Gender on Pharmacokinetics of Atorvastatin in Humans. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:242-246.
15. Heinonen TM. Schrott H. McKenney JM. Sniderman AD. Broyles FE. Zavoral JH. Kivel K. Black DM. Atorvastatin. a New HMG-CoA Reductase Inhibitor as Monotherapy and Combined With Colestipol. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1996; 1(2):117-122.
16. Heinonen TM. Stein E. Weiss SR. McKenney JM. Davidson M. Shurzinske L. Black DM. The lipid-lowering effects of atorvastatin. a new HMG CoA reductase inhibitor: results of a randomised. double-blind study. *Clin Ther* 1996; 18(5):853-63.
17. Hermann. M. et coll. Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients (Lettre ouverte) *Clinical Pharmacology & Therapeutics* vol. 76 no. 4: 388-391 (Octobre 2004).
18. Jones P. Kafonek S. Laurora I. Hunninghake D. et coll. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin. pravastatin. lovastatin. and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Card* 1998; 81:582-587.
19. Kantola T. Kivisto K. Neuvonen PJ: Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* Vol. 64 No. 1: 58-65 (Juillet 1998).
20. Laaskonen R. Ojala JP. Tikanen MJ. Himberg JJ. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:313-17.
21. LaRosa JC. Grundy SM. Waters DD. et coll. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
22. Leiter L. Bhalla P. Atorvastatin calcium: A new HMG-CoA reductase inhibitor. *Can J Clin Pharmacol* 1998; 5(3):138-154.

23. März W. Wollschläger H. Klein G et. coll. Safety of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Atorvastatin Versus Simvastatin in a Coronary Heart Disease Population (the TARGET TANGIBLE Trial). *Amer Jour Card* 1999; 84:7-13.
24. Marais AD. Firth JC. Bateman M. Jones J. Mountney J. Martens C. Atorvastatin: an effective lipid lowering agent in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 18(8):1527-1531.
25. Mazzu AL. Lasseter KC. Shamblen EC. Agarwal V. Lettieri J. Sundaresen P: Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin *Clinical Pharmacology & Therapeutics* vol. 68 no. 4: 391-400 (October 2000)
26. McPherson R. Angus C. Murray P. Genest Jr. J. for the WATCH Investigators. Efficacy of Atorvastatin in Achieving National Cholesterol Education Program LDL-Cholesterol Targets in Women with Severe Dyslipidemia and CVD or Risk Factors for CVD: The Women's Atorvastatin Trial on Cholesterol (WATCH). *American Heart Journal* 2001; 141:949-56.
27. Naoumova RP. Marais AD. Mountney J. Firth JC. Rendell NB. Taylor GW. Thompson GR. Plasma mevalonic acid. an index of cholesterol synthesis in vivo. and responsiveness to HMG-CoA reductase inhibitors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996; 119:203-213.
28. Nawrocki JW. Weiss SR. Davidson MH. Sprecher DL. Schwartz SL. Lupien P-J. Johnes PH. Haber HE. Black DM. Reduction of LDL-cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin. a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:678-682. 981-04.
29. Ooi T. Heinonen T. Alaupovich P. Davignon J. Leiter L. Lupien P. Sniderman A. Tan M. Tremblay G. Sorisky A. Shurzinske L. Black D. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor. atorvastatin. in patients with combined hyperlipidemia: Comparison with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(9):1793-1799.
30. Pedersen TR. Faergeman O. Kastelein JJ. et coll. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2437-45. [Correction : *JAMA* 2005; 294:3092.]
31. Radulovic LL. Cilla DD. Posvar EL. Sedman AJ. Whitfield LR. Effect of Food on the Bioavailability of Atorvastatin. an HMG-CoA Reductase Inhibitor. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:990-994.
32. Scanu AM. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor. *Trends Cardiovasc Med* 1991; 1:294-99.

33. Stern R. Abel R. Gibson GL. Besserer J. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:1062-1064.
34. Monographie de produit – LIPITOR® (comprimés d'atorvastatine calcique). Pfizer Ireland Pharmaceuticals (Licence détenue par Pfizer Canada Inc.). numéro de contrôle #145481. Date de révision : 10 mars 2011.

PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

^{Pr} ATORVASTATIN (Comprimés d'atorvastatine calcique)

La présente notice est la partie III d'une monographie en trois parties du produit ATORVASTATIN publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur le produit ATORVASTATIN. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour toute question au sujet de ce médicament.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Indications :

Votre médecin vous a prescrit ATORVASTATIN pour aider à réduire votre taux sanguin de cholestérol ou d'autres matières grasses (p. ex. : triglycérides), afin de prévenir les maladies cardiovasculaires comme les crises cardiaques. Un taux élevé de cholestérol et d'autres matières grasses peuvent causer la maladie coronarienne, en obstruant les vaisseaux sanguins qui apportent au cœur sang et oxygène.

Les enfants de 10 à 17 ans qui sont atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (taux élevé de cholestérol hérité de l'un des parents) et qui ont soit des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, soit au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire d'après leur médecin, peuvent également bénéficier de la prise d'APO-ATORVASTATIN.

ATORVASTATIN ne représente qu'une partie du plan de traitement visant à préserver la santé. Selon le cas, le médecin pourrait recommander :

- un changement de régime alimentaire visant à maîtriser le poids et à réduire le taux de cholestérol en consommant moins de graisses saturées et davantage de fibres
- de l'exercice approprié à l'état du patient
- arrêt du tabac, évitement de la fumée secondaire
- arrêt ou diminution de la consommation d'alcool

Suivez bien les conseils de votre médecin.

Mode d'action :

ATORVASTATIN est une marque de commerce d'atorvastatine, médicament de la classe des « statines » (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). L'HMG-CoA réductase est une enzyme participant à la régulation du taux de cholestérol dans l'organisme. Les statines, ajoutées aux changements alimentaires et à l'exercice physique, aident l'organisme à produire moins de cholestérol.

ATORVASTATIN aide votre corps :

- à réduire le taux sanguin de cholestérol LDL (mauvais cholestérol), de triglycérides et d'autres lipides (corps gras)
- à augmenter le taux de cholestérol HDL (bon cholestérol);
- à réduire le rapport CT/C-HDL (cholestérol total sur cholestérol HDL), qui représente le rapport entre le bon et le mauvais cholestérol.

ATORVASTATIN diminue également le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral chez les patients ayant de multiples facteurs de risque de maladie coronarienne, tels que l'hypertension (« haute pression ») et le diabète. Après un infarctus, la prise d'ATORVASTATIN réduit le risque de subir une nouvelle crise cardiaque.

ATORVASTATIN n'est offert que sous ordonnance, après consultation avec un médecin.

Contre-indications :

Il ne faut pas prendre ATORVASTATIN en cas de :

- Allergie à l'un des ingrédients de la préparation (voir Ingrédients médicinaux et Ingrédients non médicinaux).
- Maladie active du foie ou augmentation inexplicquée des enzymes du foie.
- Grossesse ou allaitement.

Ingrédient médicamenteux :

Solvate atorvastatine calcique propylène glycol

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés d'ATORVASTATIN contiennent : acétate de calcium, croscarmellose sodique, carbonate de sodium, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane.

Formes pharmaceutiques offertes :

Les comprimés sont offerts en 4 teneurs : 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Vous devez signaler à votre médecin toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire qui surviendrait au cours du traitement par ATORVASTATIN.

Avant de prendre ce médicament :

Avant de prendre ATORVASTATIN, avertissez le médecin en cas de :

- Grossesse actuelle ou prévue. Le cholestérol et ses dérivés sont essentiels au bon développement du

INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

foetus. Les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol peuvent nuire au fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent discuter avec leur médecin des risques potentiels pour le fœtus et de l'importance d'utiliser une méthode de contraception. ATORVASTATIN est contre-indiqué durant la grossesse. En cas de grossesse, il faut cesser immédiatement le médicament et parler au médecin.

- Allaitement actuel ou prévu. Ce médicament pourrait passer dans le lait maternel.
- Problèmes thyroïdiens.
- Antécédents d'AVC ou d'AIT (« mini-AVC »).
- Prise régulière d'au moins trois consommations alcoolisées par jour.
- Prise d'autres médicaments contre le cholestérol tels que : fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), niacine ou ézétimibe.
- Antécédents familiaux de troubles musculaires.
- Antécédents de problèmes musculaires (douleur, sensibilité) en prenant une statine (inhibiteur de l'HMG-CoA réductase) comme : atorvastatine (APO-ATORVASTATIN), fluvastatine (Lescol^{MD}), lovastatine (Mevacor^{MD}), pravastatine (Pravachol^{MD}), rosuvastatine (Crestor^{MD}) ou simvastatine (Zocor^{MD}), ou encore allergie ou intolérance à ces médicaments.
- Maladie des reins ou du foie.
- Diabète (car il pourrait falloir modifier la posologie d'ATORVASTATIN).
- Intervention chirurgicale ou blessure importante.
- Pratique intensive d'exercice physique.

L'atorvastatine a été étudiée chez des garçons et chez des filles pubères (après le début des règles) de 10 à 17 ans, à raison de 10 mg ou 20 mg/jour. APO-ATORVASTATIN n'a pas été étudié avant la puberté ou avant l'âge de 10 ans. Les adolescentes doivent discuter avec leur médecin des risques potentiels pour le fœtus et de l'importance d'utiliser une méthode de contraception pendant la prise d'ATORVASTATIN.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il peut survenir des interactions entre médicaments. Avisez votre médecin ou votre pharmacien de la prise de tout médicament (prescrit ou en vente libre) ou plante médicinale. Les médicaments suivants, en particulier, peuvent entrer en interaction avec APO-ATORVASTATIN :

- corticoïdes (cortisone et produits apparentés)
- cyclosporine (SANDIMMUNE^{MD})
- gemfibrozil (LOPID^{MD})
- fénofibrate (LIPIDIL MICRO^{MD}) ou bezafibrate (BEZALIP^{MD})
- niacine à dose hypolipémiante (acide nicotinique)
- érythromycine, clarithromycine ou antifongique de type azole (kétoconazole ou itraconazole)
- néfazodone (SERZONE^{MD})
- sulfate d'indinavir (CRIVAN^{MD}), mésylate de

nelfinavir (VIRACEPT^{MD}), ritonavir (NORVIR^{MD}), mésylate de saquinavir (INVIRASE^{MC}), association lopinavir/ritoavir (KALETRA^{MD})

- acide fusidique (FUSIDIN);
- digoxine
- diltiazem
- éfavirenz, rifampicine
- les antiacides (usage fréquent) et APO-ATORVASTATIN doivent être pris à deux heures d'intervalle
- le jus de pamplemousse – surtout si la consommation équivaut à 1.2 litre à la fois

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Il faut bien souvent des années avant que l'on puisse voir ou ressentir les problèmes causés par un taux élevé de cholestérol. C'est pourquoi il est important de prendre le médicament tel que prescrit. Le patient et le médecin doivent surveiller le taux sanguin de cholestérol et le faire diminuer à un niveau sécuritaire. Voici quelques conseils pratiques.

- Suivez bien le plan de traitement établi avec votre médecin : régime alimentaire, exercice, maîtrise du poids.
- Prenez APO-ATORVASTATIN en une seule dose, avec ou sans nourriture, mais SANS jus de pamplemousse. Le médecin recommandera généralement de prendre le médicament le soir.
- Ne changez pas la posologie, sauf si votre médecin vous le demande.
- En cas de maladie, d'intervention chirurgicale ou d'autre traitement médical, avisez le médecin ou le pharmacien de la prise d'ATORVASTATIN.
- S'il devient nécessaire de prendre un autre médicament (avec ou sans ordonnance) durant un traitement par APO-ATORVASTATIN, parlez d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien.
- S'il devient nécessaire de consulter un autre médecin, quelle qu'en soit la raison, informez ce médecin de la prise d'ATORVASTATIN.
- APO-ATORVASTATIN doit être pris uniquement par la personne pour laquelle il a été prescrit. N'en donnez à personne d'autre.

Posologie usuelle :

Adultes : La posologie usuelle de départ d'APO-ATORVASTATIN est de 10 ou 20 mg par jour, selon le degré nécessaire de réduction du C-LDL. S'il faut réduire le C-LDL de plus de 45 %, on peut commencer avec 40 mg/jour. La posologie d'ATORVASTATIN va de 10 à 80 mg, une fois par jour. La posologie maximale est de 80 mg/jour.

Pour les personnes qui ont déjà subi une crise

INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

cardiaque. la posologie d'ATORVASTATIN est de 80 mg/jour.

Enfants (10-17 ans) : la posologie de départ recommandée d'ATORVASTATIN est de 10 mg/jour; la posologie maximale recommandée est de 20 mg/jour.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, l'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région. même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose manquée :

En cas de dose manquée, il faut prendre la dose le plus tôt possible. Mais si l'heure de la prochaine dose est proche, il faut sauter la dose manquée et prendre la prochaine dose à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

La plupart des gens n'auront aucun effet secondaire en prenant ce médicament. Toutefois, tous les médicaments peuvent causer des effets secondaires indésirables. Adressez-vous rapidement à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un des effets suivants persiste ou devient dérangerant :

- constipation/diarrhée/flatulences
- dépression (chez les enfants)
- maux de tête
- éruptions cutanées
- douleurs ou dérangements d'estomac
- vomissements

Très rarement, des patients présenteront une jaunisse (qui peut se manifester par le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux) en raison de la survenue d'une hépatite (inflammation du foie).

Effets secondaires possibles associés à certaines statines :

- Problèmes respiratoires – Toux persistante, essoufflement ou fièvre
- Dysfonction érectile (difficulté à obtenir et à garder une érection)
- Troubles du sommeil (difficulté à s'endormir ou à rester endormi) – Insomnie et cauchemars
- Troubles de l'humeur – Dépression

La présente liste d'effets secondaires est incomplète. En cas de tout effet inhabituel ou inattendu sous APO-ATORVASTATIN, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES. FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR

	Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez de toute urgence un médecin
		Cas graves	Tous les cas	
Rare	Douleur musculaire inexpliquée		√	
	Sensibilité ou faiblesse musculaire		√	
	Faiblesse générale, surtout si accompagnée de malaises		√	
	Urine brunâtre ou de couleur anormale		√	

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Gardez toujours les médicaments hors de portée des enfants.

Gardez ATORVASTATIN à température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de la chaleur et de l'humidité (p. ex. : évitez de le garder dans la salle de bain ou la cuisine).

SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable soupçonné d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance, de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
 - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789.ou
 - Par la poste au:
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes de port payé, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse :

www.santecanada.gc.ca/medeffet

NOTE : Pour des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS

Pour de plus amples informations, contactez d'abord votre médecin ou votre pharmacien.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

On peut également se procurer la présente notice au <http://www.apotex.ca/products>.

La présente notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9

Date de révision : 5 novembre 2012