

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>**ratio-ATORVASTATIN**

Comprimés d'atorvastatine calcique

10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique)

### **Régulateur du métabolisme des lipides**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 08 septembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 208763

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	22
SURDOSAGE .....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ÉTUDES CLINIQUES .....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	43
TOXICOLOGIE .....	47
RÉFÉRENCES .....	50
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>54</b>

## Pratio-ATORVASTATIN

Comprimés d'atorvastatine calcique

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg	alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de titane, eau purifiée, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, macrogol/PEG 3350, polysorbate 80, stéarate de magnésium et talc.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ratio-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) est indiqué comme traitement d'appoint aux modifications du mode de vie – dont l'adoption d'un régime alimentaire –, afin de réduire les taux trop élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL, de triglycérides (TG), d'apolipoprotéine B (apo B) et le rapport CT/C-HDL, ainsi que pour accroître le taux de C-HDL dans les cas d'hyperlipidémie et de dyslipidémie, y compris dans les cas :

- d'hypercholestérolémie primitive (type IIa);
- d'hyperlipidémie combinée (ou mixte; type IIb), y compris l'hyperlipidémie familiale combinée, indépendamment de la fraction lipidique en cause (cholestérol ou triglycérides);
- de dysbétalipoprotéïnémie (type III);
- d'hypertriglycéridémie (type IV);
- d'hypercholestérolémie familiale (homozygote et hétérozygote). En présence d'hypercholestérolémie familiale homozygote, ratio-ATORVASTATIN doit être utilisé comme adjuvant à des traitements tels que l'aphérese des LDL, ou en monothérapie si on ne peut avoir recours à ce type de traitement.
- comme adjuvant à un régime alimentaire, afin de réduire les taux de CT, de C-LDL et d'apolipoprotéine B chez les garçons et les filles (après l'apparition des premières règles) de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote si, après l'essai dudit régime alimentaire, le taux de C-LDL demeure :
  - a.  $\geq 4,9$  mmol/L (190 mg/dL) ou
  - b.  $\geq 4,1$  mmol/L (160 mg/dL) en présence de l'un ou l'autre des éléments suivants :
    - antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce;
    - au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaire chez l'enfant.

Avant de commencer un traitement par ratio-ATORVASTATIN, les causes secondaires d'élévation des lipides plasmatiques (p. ex. diabète mal équilibré, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, maladie obstructive du foie et alcoolisme) doivent être exclues, et un bilan lipidique comprenant la mesure du CT, du C-LDL, du C-HDL et des TG doit être dressé. Dans le cas des patients dont le taux de TG est < 4,52 mmol/L (< 400 mg/dL), le taux de C-LDL peut être estimé au moyen de l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \text{C-LDL (mmol/L)} &= \text{CT} - [(0,37 \times (\text{TG}) + \text{C-HDL})] \\ \text{C-LDL (mg/dL)} &= \text{CT} - [(0,2 \times (\text{TG}) + \text{C-HDL})] \end{aligned}$$

Cette équation donnant des résultats moins précis lorsque le taux de TG est > 4,52 mmol/L (> 400 mg/dL), les taux de C-LDL doivent alors être déterminés directement ou par ultracentrifugation.

Les patients dont la triglycéridémie est élevée (> 2,2 mmol/L [200 mg/dL]) ou très élevée (> 5,6 mmol/L [500 mg/dL]) peuvent avoir besoin d'un traitement hypotriglycéridémiant (fénofibrate, bésafibrate ou acide nicotinique), seul ou en association avec ratio-ATORVASTATIN.

**En général, un traitement d'association avec des fibrates doit être instauré avec prudence après en avoir soupesé les risques et les bienfaits (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, Interactions pharmacocinétiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

L'hypertriglycéridémie s'observe surtout chez les patients atteints d'un syndrome métabolique (obésité abdominale, dyslipidémie athérogène [hypertriglycéridémie, présence de particules de LDL petites et denses et faible taux de C-HDL], insulino-résistance avec ou sans intolérance au glucose, hausse de la tension artérielle et présence de facteurs thrombogènes ou inflammatoires).

Le médecin qui prescrit un médicament comme l'atorvastatine doit également encourager son patient à continuer d'observer les modifications du mode de vie à visée thérapeutique, telles que la réduction de la consommation de gras saturés et de cholestérol, la perte de poids, l'augmentation de l'activité physique et l'augmentation de la consommation de fibres.

#### **Prévention de la maladie cardiovasculaire**

ratio-ATORVASTATIN est indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde chez les hypertendus adultes qui ne présentent aucun signe clinique manifeste de maladie coronarienne, mais qui ont au moins 3 autres facteurs de risque coronarien tels que : âge  $\geq$  55 ans, sexe masculin, tabagisme, diabète de type 2, hypertrophie ventriculaire gauche, certaines anomalies de l'ÉCG, microalbuminurie ou protéinurie, rapport CT/C-HDL  $\geq$  6 et antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée.

ratio-ATORVASTATIN est également indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les adultes atteints de diabète de type 2 et d'hypertension qui ne présentent aucun signe clinique manifeste de maladie coronarienne, mais

qui ont d'autres facteurs de risque, par exemple : âge  $\geq$  55 ans, rétinopathie, albuminurie ou tabagisme.

ratio-ATORVASTATIN est indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde chez les patients qui présentent des signes cliniques manifestes de coronaropathie.

## CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients du produit (pour en connaître la liste complète, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

Hépatopathie évolutive ou hausse des transaminases sériques persistante et inexpliquée, dépassant trois fois la limite supérieure de la normale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Grossesse et allaitement : Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et de la membrane cellulaire). ratio-ATORVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si la conception est très peu probable et uniquement après que la patiente a été informée des risques. Si celle-ci devient enceinte durant le traitement, on doit alors interrompre immédiatement l'administration de ratio-ATORVASTATIN et l'avertir des risques auxquels le fœtus est exposé. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse ne devrait pas avoir d'effet appréciable sur l'issue du traitement prolongé de l'hypercholestérolémie primitive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse, Allaitement**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Avant de commencer un traitement par ratio-ATORVASTATIN, il faut essayer de normaliser l'hyperlipoprotéïnémie à l'aide d'un régime alimentaire approprié, d'exercices physiques et d'une réduction pondérale chez les patients qui ont un excès de poids. On doit également tenter de traiter les autres troubles médicaux sous-jacents, s'il y a lieu (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**). Tout patient qui a déjà suivi un traitement par ratio-ATORVASTATIN ou par un autre hypolipidémiant doit en informer son médecin lors de visites ultérieures.

### Interactions pharmacocinétiques

L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase a été associée à de graves cas de myopathie, dont la rhabdomyolyse, manifestation qui peut être plus fréquente en cas d'administration concomitante avec des agents qui inhibent l'une ou l'autre des isoformes du cytochrome P<sub>450</sub>. L'atorvastatine étant métabolisée par le CYP3A4, elle peut donc interagir avec des agents qui inhibent cette isoenzyme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Effets sur les muscles**

Des effets sur les muscles du squelette, tels que la myalgie, la myosite, la myopathie et, dans de rares cas, la rhabdomyolyse, ont été signalés chez des patients sous atorvastatine calcique.

### **De rares cas de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie ont été signalés chez des patients sous atorvastatine calcique ou d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase.**

Le risque de myopathie, définie par des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'un taux de créatine-kinase (CK) 10 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale, doit être envisagé chez tout patient qui présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaires et/ou une élévation marquée de la CK. Il faut faire savoir au patient qu'il doit signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables, surtout si ces signes sont accompagnés de malaises ou de fièvre. Le taux de CK doit être mesuré chez tout patient qui présente des signes ou des symptômes évoquant une myopathie. L'administration de ratio-ATORVASTATIN doit être interrompue en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie, de même qu'en cas d'augmentation marquée de la CK.

**Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse :** ratio-ATORVASTATIN, comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, doit être prescrit avec prudence aux patients qui présentent des facteurs de prédisposition à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :

- des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- des antécédents de toxicité musculaire causée par un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase;
- l'utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine;
- l'hypothyroïdie;
- l'abus d'alcool;
- la pratique d'exercices physiques extrêmement intenses;
- un âge supérieur à 65 ans;
- une insuffisance rénale;
- une insuffisance hépatique;
- un diabète associé à une infiltration graisseuse du foie;
- une intervention chirurgicale ou un traumatisme;
- un état de santé fragile;
- un état susceptible de faire augmenter la concentration plasmatique de l'ingrédient 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, la néfazodone, la colchicine, le télaprèvir et le bocéprèvir (des inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C), le fosamprènavir (un inhibiteur de la protéase du VIH) et chacune des associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH suivantes : saquinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir, tipranavir + ritonavir, darunavir +

ritonavir et fosamprénavir + ritonavir. On doit éviter l'emploi de ratio-ATORVASTATIN en concomitance avec la cyclosporine, le gemfibrozil, le télaprévir ou l'association tipranavir + ritonavir. Il est recommandé de réduire la dose de ratio-ATORVASTATIN ou de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ratio-ATORVASTATIN et d'autres inhibiteurs de la CYP 3A4 (voir **Interactions pharmacocinétiques, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain**).

L'emploi concomitant d'atorvastatine et d'acide fusidique doit être évité; on conseille donc 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.

**L'administration de ratio-ATORVASTATIN doit être interrompue temporairement ou définitivement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës et graves pouvant évoquer une myopathie, ou encore qui présente un facteur de risque le prédisposant à l'insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, infection aiguë grave, hypotension, chirurgie lourde, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques graves ou convulsions non maîtrisées).**

**L'administration de ratio-ATORVASTATIN doit être interrompue en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie, ou encore en cas d'augmentation marquée de la CK.**

On a rapporté de rares cas de myopathie nécrosante auto-immune (MNAI), une affection associée à l'emploi de statines. La MNAI se caractérise par :

- une faiblesse musculaire proximale et une élévation du taux sérique de créatine kinase qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine;
- une myopathie nécrosante sans inflammation notable dans les tissus prélevés par biopsie;
- une réponse aux agents immunosuppresseurs.

### **Appareil cardiovasculaire**

#### **AVC hémorragique chez des patients ayant subi récemment un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT)**

L'analyse post-hoc d'une étude clinique menée chez 4731 patients exempts de coronaropathie mais qui avaient subi un AVC ou un AIT dans les six mois précédant l'étude a révélé que la fréquence d'AVC hémorragiques était plus élevée chez les patients du groupe sous atorvastatine à 80 mg que chez les patients du groupe sous placebo. Les patients qui présentaient déjà un AVC hémorragique au début de l'étude étaient, semble-t-il, davantage exposés à en subir un autre. Il faut donc prendre soigneusement en considération le risque d'AVC hémorragique avant de

commencer un traitement par l'atorvastatine chez les patients qui ont des antécédents récents (1 à 6 mois) d'AVC ou d'AIT.

#### Effet sur les taux d'ubiquinone (CoQ<sub>10</sub>)

Une importante diminution des taux d'ubiquinone circulante a été observée chez des patients traités par l'atorvastatine ou par d'autres statines. On ignore les conséquences cliniques que pourrait avoir une carence prolongée provoquée par les statines, mais d'aucuns ont signalé qu'une diminution du taux d'ubiquinone myocardique pourrait déclencher une insuffisance cardiaque dans les cas limites (voir **RÉFÉRENCES**).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### Fonction endocrinienne

Étant donné que les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase perturbent la synthèse du cholestérol, il est théoriquement possible qu'ils ralentissent la production surrénalienne et/ou gonadique de stéroïdes. Des études cliniques sur l'atorvastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase semblent indiquer que ces agents ne diminuent ni la concentration plasmatique de cortisol ni les réserves surrénaliennes, et qu'ils ne réduisent pas la concentration plasmatique basale de testostérone. Toutefois, les effets des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase sur la fécondité masculine n'ont pas été étudiés dans une population suffisamment nombreuse pour tirer des conclusions. De plus, on ignore s'ils exercent des effets sur l'axe hypophyso-gonadique chez la femme non ménopausée.

Les patients qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien au cours du traitement par l'atorvastatine doivent faire l'objet d'une évaluation adéquate. Il faut d'ailleurs se montrer prudent si l'on administre un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase ou tout autre hypocholestérolémiant à des patients qui reçoivent d'autres médicaments susceptibles de réduire les concentrations d'hormones stéroïdiennes endogènes (p. ex. le kétoconazole, la spironolactone ou la cimétidine).

Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été signalés avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en tant que classe. Dans certains cas où un risque élevé de diabète était présent, l'hyperglycémie a été suffisante pour faire évoluer les patients vers un état diabétique. Toutefois, les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur cette faible augmentation du risque. Une surveillance périodique de ces patients est recommandée.

#### Effet sur la lipoprotéine A [Lp(a)]

Chez certains patients, les bienfaits de la réduction des taux de CT et de C-LDL peuvent être partiellement amoindris par une augmentation concomitante des taux de Lp(a). Or selon les connaissances actuelles, l'augmentation des taux de Lp(a) constituerait également un facteur de risque de coronaropathie. Il est donc important d'encourager les patients sous atorvastatine qui sont exposés à ce risque de continuer à observer les modifications du mode de vie à visée thérapeutique (voir **RÉFÉRENCES**).

#### Patients présentant une hypercholestérolémie grave

L'administration de doses élevées (80 mg/jour), nécessaires chez certains patients qui présentent une hypercholestérolémie grave (y compris une hypercholestérolémie familiale), est associée à

une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. **La prudence est donc de mise chez les patients qui présentent également une insuffisance rénale grave, qui sont âgés ou qui reçoivent de la digoxine en concomitance, ou encore un inhibiteur du CYP3A4 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, Effets sur les muscles; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

#### Effets sur le foie

Moins de 1 % des patients participant aux études cliniques ont connu une augmentation persistante des taux sériques de transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale par suite du traitement par l'atorvastatine calcique. Les taux sériques de transaminases sont retournés aux valeurs initiales après réduction de la dose d'atorvastatine calcique ou interruption du traitement. En règle générale, l'augmentation des transaminases n'a pas été associée à l'ictère ou à d'autres signes ou symptômes cliniques. La plupart des patients ont poursuivi le traitement, à dose réduite, sans présenter de séquelles cliniques. **La posologie de l'atorvastatine calcique doit être réduite ou le traitement interrompu si l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) se poursuit, et plus particulièrement si les taux dépassent de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale pendant une période prolongée.**

On doit procéder à des épreuves de la fonction hépatique avant l'amorce du traitement, puis réévaluer la fonction hépatique par la suite selon l'état clinique du patient. **De rares cas d'insuffisance hépatique, mortelle ou non, ont été rapportés au cours de traitements par des statines, y compris l'atorvastatine, après la commercialisation du produit. Si des lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère surviennent au cours du traitement par ratio-ATORVASTATIN, il faut rapidement interrompre l'administration du médicament. Si l'on ne peut attribuer ces effets à une autre cause, il faut éviter de reprendre le traitement.**

**Comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, ratio-ATORVASTATIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'hépatopathie ou qui consomment de l'alcool en abondance.** Une hépatopathie évolutive et la hausse inexplicquée des transaminases constituent des contre-indications à l'emploi de ratio-ATORVASTATIN; si l'une ou l'autre survient durant le traitement, ce dernier doit être interrompu.

### **Fonction visuelle**

#### Effet sur le cristallin

À l'heure actuelle, rien n'indique, dans les études cliniques à long terme, que l'atorvastatine ait des effets indésirables sur le cristallin.

### **Fonction rénale**

#### Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine calcique et l'efficacité de cet agent dans la réduction du taux de C-LDL chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sont comparables à celles qui ont été observées chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue, il faut, d'ici à ce qu'on en sache davantage sur l'utilisation de ce médicament en présence de néphropathie, administrer la plus faible dose (10 mg/jour) à ces patients, par simple mesure de prudence. La même précaution s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min [ $< 0,5$  mL/s]) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Effets sur les muscles et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Consulter également la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

### **Sensibilité/résistance**

#### **Hypersensibilité**

On a signalé, chez des patients ayant reçu d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, ce qui semble être un syndrome d'hypersensibilité comprenant une ou plusieurs des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome de type lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélique, angéite, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, présence d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, malaise, dyspnée, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, incluant le syndrome de Stevens-Johnson. Bien qu'à ce jour aucun syndrome d'hypersensibilité n'ait été décrit comme tel, l'administration de ratio-ATORVASTATIN doit être interrompue définitivement si l'on soupçonne une hypersensibilité.

### **Populations et cas particuliers**

**Grossesse : ratio-ATORVASTATIN est contre-indiqué durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).**

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'atorvastatine calcique durant la grossesse. ratio-ATORVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si la conception est très peu probable et uniquement après que la patiente a été informée des risques. Si celle-ci devient enceinte durant le traitement, on doit alors interrompre l'administration de ratio-ATORVASTATIN et l'avertir des risques auxquels le fœtus est exposé.

Les données provenant d'études expérimentales sur les animaux démontrent que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent nuire au développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité et ne s'est pas révélée tératogène. Toutefois, à des doses toxiques pour la mère, on a observé une toxicité fœtale chez le rat et le lapin. L'exposition des mères à de fortes doses d'atorvastatine a entraîné un retard dans le développement des ratons et a réduit la survie postnatale. Chez le rat, le passage transplacentaire a été confirmé.

**Allaitement :** Chez le rat, la quantité d'atorvastatine qui se retrouve dans le lait des femelles avoisine les concentrations plasmatiques. On ignore cependant si le produit se retrouve également dans le lait maternel chez l'être humain. Toutefois, compte tenu du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, les femmes qui prennent ratio-ATORVASTATIN ne doivent pas allaiter leur enfant (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Emploi chez les enfants :** L'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine calcique chez des patients de 10 à 17 ans (n = 140) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été évaluées dans le cadre d'un essai contrôlé de 6 mois mené chez des garçons et des adolescentes ayant déjà eu leurs premières règles. Dans l'ensemble, l'innocuité et la tolérabilité observées chez les sujets traités se comparaient à celles observées chez les sujets sous placebo. L'administration de doses supérieures à 20 mg n'a pas fait l'objet d'études dans cette population de patients.

L'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine calcique dans la prévention de l'infarctus du myocarde n'ont pas été évaluées chez les enfants.

L'atorvastatine calcique n'a pas eu d'effet sur la croissance et la maturation sexuelle des garçons ou des filles. Ses effets sur le cycle menstruel n'ont pas été évalués (voir **PHARMACOLOGIE, ÉTUDES CLINIQUES; EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants de 10 à 17 ans**).

Les adolescentes sous ratio-ATORVASTATIN doivent être conseillées quant aux méthodes de contraception appropriées (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse**). L'atorvastatine calcique n'a pas fait l'objet d'études contrôlées chez des enfants prépubères ou âgés de moins de 10 ans.

L'atorvastatine calcique a fait l'objet d'une étude pendant 1 an chez 8 enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote à qui il elle a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants**).

**Personnes âgées :** À en juger d'après les résultats obtenus chez les adultes de 70 ans ou plus (n = 221) ayant reçu des doses allant jusqu'à 80 mg par jour, l'efficacité et l'innocuité de l'atorvastatine calcique dans cette population sont comparables à celles observées chez les patients de moins de 70 ans. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine chez des sujets de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC chez ces sujets. Aussi vaut-il mieux, par mesure de prudence, commencer le traitement avec la plus petite dose (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine et RÉFÉRENCES**).

Les patients âgés peuvent être davantage prédisposés à la myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse**).

## EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'atorvastatine calcique ont été généralement légers et temporaires. Selon la banque des résultats d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'atorvastatine, auxquels ont participé 16 066 patients (atorvastatine calcique, n = 8755 vs placebo, n = 7311) 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.

Le tableau 1 présente les effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients ayant participé aux études cliniques contrôlées par placebo sur l'atorvastatine calcique et dont le lien avec le médicament est possible, probable ou certain.

**Tableau 1 — Effets indésirables d'origine médicamenteuse survenus chez  $\geq 1$  % des patients ayant reçu de l'atorvastatine calcique dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo.**

	<b>Atorvastatine (%) (n = 8 755)</b>	<b>Placebo (%) (n = 7 311)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
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
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>		
Asthénie	1,1	1,1
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	8,3	8,2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Perturbation du bilan hépatique*	4,1	2,0
Hausse du taux de créatine kinase	1,9	1,8
Hyperglycémie	5,9	5,5
<b>Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs</b>		
Arthralgie	6,9	6,5
Douleur aux membres	6,0	5,9
Douleur ostéomusculaire	3,8	3,6
Spasmes musculaires	3,6	3,0
Myalgie	3,5	3,1
Tuméfaction articulaire	1,3	1,2
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	6,5	6,7
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Douleur pharyngolaryngée	2,3	2,1
Épistaxis	1,2	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 contrôlés par placebo sur l'atorvastatine calcique : 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 moins de 1 % des participants :

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

**Troubles gastro-intestinaux :** malaises abdominaux, éructations

**Troubles hépatobiliaires :** hépatite, cholostase

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

**Troubles psychiatriques :** cauchemars

**Réactions cutanées et sous-cutanées :** urticaire

**Troubles oculaires :** vue brouillée

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** acouphène

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

### **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants (de 10 à 17 ans)**

Le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine calcique administrée à raison de 10 à 20 mg par jour (n = 140) à des garçons et des filles ayant déjà eu leurs premières règles (n = 187) dans le cadre d'une étude clinique contrôlée de 26 semaines était semblable à celui du placebo. Les effets indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patients ont été les suivants : douleurs abdominales, dépression et céphalées (voir **PHARMACOLOGIE, ÉTUDES CLINIQUES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants**).

### **Variation des résultats des épreuves de laboratoire et effets indésirables**

Ont été considérées comme cliniquement significatives toute augmentation des taux d'enzymes hépatiques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et toute augmentation des taux de créatine-kinase supérieure à 5 fois la LSN. Pareille augmentation a été observée chez 8 sujets en tout durant la phase à double insu, aussi l'incidence de patients ayant présenté une hausse anormale des enzymes hépatiques (AST/ALT) et de la créatine-kinase dépasse-t-elle les 4 % (8/187).

Une hausse de la CK supérieure à 5 fois la LSN a été observée durant la phase à double insu chez 5 patients sous atorvastatine et chez 1 patient sous placebo. Chez 2 des 5 patients sous atorvastatine, la hausse de la CK était en fait supérieure à 10 fois la LSN.

Deux sujets ont par ailleurs présenté une augmentation cliniquement significative de l'ALT.

### **Anomalies des résultats hématologiques et biologiques**

**Épreuves de laboratoire :** Des élévations des taux sériques de transaminases et de la glycémie sont survenues dans le cadre des études cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont également été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance sur l'atorvastatine calcique, indépendamment de tout lien de cause à effet.

De rares cas de myopathie grave avec ou sans rhabdomyolyse ont été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, Insuffisance rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On a rapporté de rares cas de myopathie nécrosante auto-immune (MNAI), une affection associée à l'emploi de statines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles**).

Des cas isolés de gynécomastie, de thrombocytopénie, d'arthralgie, de réactions allergiques (comprenant l'urticaire, l'œdème de Quincke [œdème angioneurotique], l'anaphylaxie et l'urticaire bulleuse [érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse]), de fatigue, de myosite, de douleurs dorsales, de douleurs thoraciques, de malaises, d'étourdissements, d'amnésie, d'œdème périphérique, de gain pondéral, de douleurs abdominales, d'insomnie, d'hypoesthésie, d'acouphène, de rupture tendineuse, de pancréatite et de dysgueusie ont été signalés.

Effets 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.

Troubles endocriniens : Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c ont été signalés avec l'atorvastatine calcique.

On a rapporté, après la commercialisation, de rares cas d'atteinte cognitive (p. ex. perte de mémoire, oublis fréquents, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associés à l'emploi de statines. Ces effets sur la cognition ont été observés avec toutes les statines. En général, il s'agissait de troubles bénins et réversibles dès l'arrêt du traitement, avec des délais variables entre l'instauration du traitement et l'apparition des symptômes (entre 1 jour et plusieurs années), de même qu'entre l'arrêt du traitement et la disparition des symptômes (médiane de 3 semaines).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Il se peut qu'en raison des différentes maladies sous-jacentes possibles et de la diversité des médicaments pris en concomitance, les études sur les interactions pharmacocinétiques menées chez des sujets en bonne santé ne permettent pas de déterminer le risque d'interaction médicamenteuse chez certains patients (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale, Patients atteints d'hypercholestérolémie grave, Personnes âgées**).

**Administration concomitante d'autres régulateurs du métabolisme des lipides :** D'après les rapports de pharmacovigilance, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) administrée à des doses modifiant le bilan lipidique peuvent accroître le risque de myopathie s'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, probablement parce qu'ils peuvent eux-mêmes provoquer une myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établis ou possibles**

**Interactions avec le cytochrome P<sub>450</sub> :** L'atorvastatine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>. Il existe un risque d'interaction lorsque LIPITOR est administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>, comme le jus de pamplemousse, certains antibiotiques macrolides (y compris l'érythromycine et la clarithromycine), les immunosuppresseurs (cyclosporine), les antifongiques azolés (c.-à-d. itraconazole, kétoconazole), les inhibiteurs de la protéase ou la néfazadone, un antidépresseur. L'administration concomitante de ces agents peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on administre de l'atorvastatine en association avec ces agents médicinaux et une évaluation clinique appropriée est recommandée pour que la plus faible dose nécessaire d'atorvastatine soit employée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, Effets sur les muscles, Insuffisance rénale et Fonction endocrinienne et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles et RÉFÉRENCES**).

**Inhibiteurs du transporteur OATP1B1 :** L'atorvastatine et ses métabolites étant des substrats du transporteur OATP1B1, les inhibiteurs de ce transporteur (la cyclosporine par exemple) peuvent faire augmenter la biodisponibilité de l'atorvastatine (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine**).

**Inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> :** L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (p. ex. l'éfavirenz ou la rifampicine) peut entraîner une diminution variable des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

### **Interactions médicament-médicament**

L'inclusion des médicaments dans le tableau 2 est fondée sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou encore sur la probabilité d'une interaction, en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction prévue (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées). Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

**Tableau 2 — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles.**

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
Chélateurs des acides biliaires	Patients atteints d'HC légère ou modérée : ↑ de la réduction du	En cas d'utilisation conjointe d'atorvastatine calcique et de

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
	<p>C-LDL (-45%) par suite de l'administration concomitante plutôt que séparée de 10 mg d'atorvastatine calcique et de 20 g de colestipol, agents dont la prise individuelle produit une diminution respective de 35 % et 22 % seulement.</p> <p><u>Patients atteints d'HC grave :</u> Réduction semblable des taux de C-LDL (-53 %) par suite de l'administration concomitante de 40 mg d'atorvastatine calcique et de 20 g de colestipol, par rapport à l'administration de 80 mg d'atorvastatine calcique seule. ↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (~26 %) par suite de l'administration concomitante de 40 mg d'atorvastatine calcique et de 20 g de colestipol plutôt que de 40 mg d'atorvastatine calcique seule.</p> <p>L'administration du traitement combiné a cependant été moins efficace que l'administration d'atorvastatine calcique seule pour réduire les TG dans les 2 cas d'hypercholestérolémie.</p>	<p>colestipol ou de toute autre résine, respecter un intervalle de 2 heures entre l'administration de chacun des agents, car les résines peuvent diminuer l'absorption de l'atorvastatine.</p>
<p>Dérivés de l'acide fibrique (gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate) et niacine (acide nicotinique)</p>	<p>↑ du risque de myopathie par suite de l'administration de l'atorvastatine ou un autre médicament de la même classe.</p>	<p>Le traitement concomitant par l'atorvastatine calcique et le gemfibrozil est à éviter. Les bienfaits et les risques d'un traitement associant l'atorvastatine calcique et le fénofibrate, le bézafibrate ou la niacine doivent être examinés avec soin; il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles et RÉFÉRENCES</b>).</p>
<p>Anticoagulants coumariniques</p>	<p>Absence d'effet clinique important sur le temps de Quick.</p>	<p>L'administration d'atorvastatine à des patients recevant un traitement au long cours par la warfarine n'a pas eu d'effet clinique important sur le temps de Quick (voir <b>RÉFÉRENCES</b>).</p>
<p>Digoxine</p>	<p>L'administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine calcique par jour chez des sujets en bonne santé n'a</p>	<p>Les patients sous digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.</p>

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
	<p>pas modifié sensiblement la pharmacocinétique de la digoxine à l'équilibre.</p> <p>↑ d'environ 20 % des concentrations plasmatiques de digoxine à l'état d'équilibre par suite de l'administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 80 mg d'atorvastatine calcique par jour (voir <b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</b>, Pharmacocinétique humaine).</p>	
<p><u>Antihypertenseurs</u> Amlodipine</p> <p>Quinapril</p>	<p>L'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine calcique et de 10 mg d'amlodipine à l'équilibre chez des sujets en bonne santé n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine. Absence de variation apparente de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.</p> <p>Chez des volontaires sains, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la C<sub>max</sub> ni la t<sub>max</sub> de l'atorvastatine.</p> <p>L'administration de 80 mg <i>qd</i> de quinapril à l'état d'équilibre n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine administrée une fois par jour sous forme de comprimés à 10 mg.</p>	<p>Voir <b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine</b></p> <p>Une surveillance étroite est requise.</p>
<p>Contraceptifs oraux et hormonothérapie substitutive</p>	<p>↑ d'environ 30 % et 20 %, respectivement, des concentrations plasmatiques (ASC) de noréthindone et d'éthinylestradiol par suite de l'administration concomitante d'atorvastatine calcique et d'un contraceptif oral contenant 1 mg de noréthindone et 35 µg d'éthinylestradiol.</p> <p>L'atorvastatine calcique a été administrée en concomitance avec une œstrogénothérapie substitutive dans diverses études cliniques, sans que cela entraîne, que l'on sache à ce jour, d'interaction importante du</p>	<p>Ces effets doivent être pris en considération lors du choix d'un contraceptif oral.</p>

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	<p>point de vue clinique.</p> <p>↓ d'environ 35 % des concentrations plasmatiques d'atorvastatine calcique après administration d'antiacides à base d'aluminium ou de magnésium, p. ex. la suspension Maalox<sup>®</sup> TC.</p> <p>Aucun effet n'a été observé sur la réduction du taux de C-LDL; les antiacides pourraient modifier l'effet hypotriglycéridémiant de l'atorvastatine calcique.</p>	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec des antiacides.
Cimétidine	<p>Absence d'effet sur les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine calcique et sur son efficacité pour abaisser le taux de C-LDL.</p> <p>↓ de l'effet hypotriglycéridémiant de l'atorvastatine calcique (qui passe de 34 % à 26 %).</p>	On doit tenir compte de cette baisse de l'effet hypotriglycéridémiant lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec la cimétidine.
Chlorhydrate de diltiazem	À l'état d'équilibre, le diltiazem augmente d'environ 50 % l'exposition à une dose unique d'atorvastatine, d'après l'ASC <sub>0-t</sub> (où t = moment du dernier prélèvement).	
Antipyrine	L'atorvastatine calcique n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine.	<p>L'antipyrine a été utilisée comme modèle non spécifique de médicaments métabolisés par les enzymes microsomiales hépatiques (cytochrome P<sub>450</sub>).</p> <p>Il est peu probable que d'autres agents métabolisés par ces enzymes aient une interaction avec l'atorvastatine calcique.</p>
Macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine) La clarithromycine et l'érythromycine sont toutes deux des inhibiteurs du CYP3A4	<p>L'administration concomitante d'atorvastatine calcique (10 mg <i>qd</i>) et d'azithromycine (500 mg <i>qd</i>) à des sujets en bonne santé n'a pas modifié sensiblement les concentrations plasmatiques d'atorvastatine.</p> <p>↑ d'environ 40 % et 80 %, respectivement, des concentrations plasmatiques d'atorvastatine par suite de l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg <i>qd</i>) et d'érythromycine (500 mg <i>qid</i>) et de clarithromycine (500 mg <i>bid</i>).</p>	<b>Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine</b>
Inhibiteurs de la protéase (mésylate de nelfinavir,	↑ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine lors de	La dose de ratio-ATORVASTATIN administrée en concomitance avec le

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, télaprévir, bocéprévir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, fosamprénavir)	<p>l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg, 1 f.p.j.) et de mésylate de nelfinavir (1250 mg, 2 f.p.j.). ↑ de 74 % de l'ASC et ↑ de 122 % de la C<sub>max</sub>.</p> <p>↑ de l'ASC (5,9 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (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.*</p> <p>↑ de l'ASC (8,4 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (7,6 fois plus élevée) lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours. L'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j., et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours*.</p> <p>↑ de l'ASC (6,9 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (9,6 fois plus élevée) lors de l'administration d'une dose unique de 20 mg d'atorvastatine et de télaprévir à 750 mg, toutes les 8 heures, pendant 10 jours*.</p> <p>↑ de l'ASC (2,3 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (2,66 fois plus élevée) lors de l'administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de bocéprévir à 800 mg 3 f.p.j. pendant 7 jours.</p> <p>↑ de l'ASC (2,9 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (3,3 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association ritonavir à 400 mg, 2 f.p.j., pendant 15 jours et saquinavir à 400 mg, 2 f.p.j.**†.</p>	<p>nelfinavir ne doit pas dépasser 40 mg par jour.</p> <p>On doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ratio-ATORVASTATIN et de l'association lopinavir + ritonavir et employer la dose la plus faible possible d'atorvastatine calcique (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles</b>).</p> <p>L'emploi concomitant de ratio-ATORVASTATIN et de l'association tipranavir + ritonavir ou de ratio-ATORVASTATIN et du télaprévir doit être évité.</p> <p>La dose de ratio-ATORVASTATIN ne doit pas dépasser 20 mg par jour lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le bocéprévir, l'association saquinavir + ritonavir, l'association darunavir + ritonavir, le fosamprénavir en monothérapie ou l'association fosamprénavir + ritonavir.</p> <p>† Lors de cette étude, la dose de l'association saquinavir + ritonavir n'était pas celle employée en clinique. L'augmentation de l'exposition à l'atorvastatine en clinique pourrait être plus élevée que celle observée dans le cadre de l'étude. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence et employer la dose la plus faible possible.</p>

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
	<p>↑ de l'ASC (2,4 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (1,3 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association darunavir à 300 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j. pendant 9 jours*.</p> <p>↑ de l'ASC (1,5 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (1,8 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*.</p> <p>↑ de l'ASC (1,3 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (3,0 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*. L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours a eu les effets suivants sur la pharmacocinétique du fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours : ↓ de l'ASC (0,27 fois moins élevée) et ↓ de la C<sub>max</sub> (0,18 fois moins élevée)*.</p> <p>L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*.</p>	
Cyclosporine	L'administration concomitante de 10 mg d'atorvastatine et de 5,2 mg/kg/jour de cyclosporine a multiplié par 7,7 l'exposition à l'atorvastatine.	L'administration concomitante est à éviter (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine</b> ).
Itraconazole	L'administration concomitante d'atorvastatine (20 à 40 mg) et d'itraconazole (200 mg) a multiplié l'ASC de l'atorvastatine par 2,5 à 3,3.	La dose de ratio-ATORVASTATIN administrée en concomitance avec l'itraconazole ne doit pas dépasser 20 mg par jour (voir <b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain</b> ).

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
Éfavirenz	↓ de 41 % de l'ASC et ↓ de 1 % de la C <sub>max</sub> lors de l'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et d'éfavirenz à 600 mg par jour.	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec l'éfavirenz.
Rifampicine	<p>Administration concomitante* : Les rapports de l'ASC et de la C<sub>max</sub> sont de 1,12 et de 2,9, respectivement, lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour durant 7 jours, par rapport à l'administration d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg seule.</p> <p>Administration séparée* : ↓ de 80 % de l'ASC et ↓ de 40 % de la C<sub>max</sub> lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampicine à 600 mg par jour (doses administrées séparément).</p>	En raison du double mode d'interaction de la rifampicine (induction de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P <sub>450</sub> et inhibition du transporteur OATP1B1 qui assure le captage hépatique), on recommande l'administration simultanée de l'atorvastatine et de la rifampicine, 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, une rhabdomyolyse menant au décès a été rapportée chez les patients recevant des statines, y compris l'atorvastatine, en association avec l'acide fusidique. Le mécanisme de cette interaction est inconnu.	<p>L'emploi concomitant d'atorvastatine et d'acide fusidique doit être évité.</p> <p>Chez les patients pour qui l'emploi de l'acide fusidique à action générale est considéré essentiel, le traitement par les statines doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique. Le traitement par les statines peut être repris au moins sept jours après l'administration de la dernière dose d'acide fusidique.</p> <p>On doit aviser les patients de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent tout symptôme de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaires (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles</b>).</p>
Colchicine	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été menée, des cas de myopathie associés à l'administration concomitante de ces deux agents ont été signalés.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de l'atorvastatine et de la colchicine en concomitance (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles</b> ).

Légende : HC = hypercholestérolémie; TG = triglycérides; ASC = aire 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 médicament-aliments**

L'administration concomitante de jus de pamplemousse risque de faire augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, y compris l'atorvastatine calcique. Une consommation équivalant à 1,2 L par jour a donné lieu à une ASC de l'atorvastatine 2,5 fois plus élevée. La consommation de jus de pamplemousse en quantité excessive n'est pas recommandée.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

Les interactions entre l'atorvastatine et les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

L'atorvastatine calcique peut entraîner une hausse des taux sériques de transaminases et de créatine-kinase (des muscles du squelette). Lorsqu'un patient présentant une douleur thoracique reçoit un traitement par ratio-ATORVASTATIN, le diagnostic différentiel doit comprendre la mesure des fractions cardiaques et non cardiaques de ces enzymes.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Avant de recevoir ratio-ATORVASTATIN, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard, régime qui devra se poursuivre durant le traitement. Au besoin, un programme de réduction pondérale et d'exercices physiques doit être établi.

Avant d'administrer un traitement par ratio-ATORVASTATIN, on doit d'abord exclure les causes secondaires à l'origine de la hausse des taux plasmatiques de lipides. Un bilan lipidique doit également être effectué.

### **Hypercholestérolémie primitive et dyslipidémie combinée (mixte), y compris l'hyperlipidémie familiale combinée**

La dose initiale de ratio-ATORVASTATIN recommandée est de 10 ou de 20 mg une fois par jour, selon la réduction du taux de C-LDL que l'on souhaite obtenir. Dans le cas des patients qui ont besoin d'une forte réduction (supérieure à 45 %), on peut commencer le traitement à raison de 40 mg une fois par jour. La gamme posologique de ratio-ATORVASTATIN est de 10 à 80 mg une fois par jour. Le médicament peut être administré avec ou sans aliments et à tout moment la journée, mais il est préférable de le prendre le soir. La réponse au traitement, qui se maintient avec l'administration prolongée, se manifeste dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement et atteint habituellement sa réponse maximale après 2 à 4 semaines. Le cas échéant, l'ajustement posologique doit être fait à intervalles de 2 à 4 semaines. La dose maximale est de 80 mg/jour.

La posologie de ratio-ATORVASTATIN doit être individualisée en fonction des taux initiaux de C-LDL et de TG et du rapport CT/C-HDL, de telle sorte que la plus faible dose nécessaire à l'atteinte des taux désirés de C-LDL soit suffisante pour atteindre les valeurs lipidiques désirées. Les taux de lipides doivent être mesurés périodiquement et, au besoin, la posologie de ratio-ATORVASTATIN doit être modifiée en fonction des taux désirés recommandés dans les directives.

#### Dyslipidémies graves

Il peut être nécessaire d'administrer de plus fortes doses (jusqu'à 80 mg/jour) chez les patients présentant des dyslipidémies graves, y compris une hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote, ou une dysbétalipoprotéïnémie (type III) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, Effets sur les muscles et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

#### **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants (de 10 à 17 ans)**

La posologie initiale de ratio-ATORVASTATIN recommandée pour cette population est de 10 mg/jour et la posologie maximale recommandée, de 20 mg/jour (l'administration de doses supérieures à 20 mg/jour n'a pas fait l'objet d'études chez cette population de patients). La posologie doit être individualisée en fonction des objectifs de traitement recommandés (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et PHARMACOLOGIE, ÉTUDES CLINIQUES**). L'ajustement posologique doit être fait à intervalles de 4 semaines ou plus.

#### **Prévention de la maladie cardiovasculaire**

La dose d'atorvastatine utilisée dans les études sur la prévention primaire de l'infarctus du myocarde était de 10 mg une fois par jour.

La posologie optimale pour la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde se situerait entre 10 et 80 mg par jour. Le médecin qui prescrit ce traitement l'administrera à sa discrétion en tenant compte de son innocuité et des bienfaits qu'il peut apporter au patient.

#### **Traitement concomitant**

Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

#### **Posologie chez les insuffisants rénaux**

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

#### **SURDOSAGE**

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le surdosage d'atorvastatine. En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique et les mesures de soutien nécessaires. Étant donné que la fraction d'atorvastatine liée aux protéines plasmatiques est considérable, il est peu probable que l'hémodialyse accélère l'élimination de ce médicament de manière appréciable (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le
---

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

ratio-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) est un hypolipidémiant de synthèse qui inhibe de manière sélective et compétitive la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG Co-A) réductase, c'est-à-dire l'enzyme qui catalyse la conversion de l'HMG Co-A en mévalonate, étape limitante qui a lieu au début de la biosynthèse du cholestérol.

L'atorvastatine calcique abaisse les taux plasmatiques de cholestérol et de lipoprotéines en inhibant l'HMG Co-A réductase et la synthèse du cholestérol dans le foie, et en augmentant le nombre de récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL) à la surface des cellules hépatiques, ce qui a pour effet de stimuler la capture et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine calcique produit une réduction du taux de cholestérol LDL (C-LDL), du nombre de particules de LDL, du taux de cholestérol des lipoprotéines de très faible densité (C-VLDL), du taux sérique de triglycérides (TG), du taux de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), de même que du nombre de particules contenant de l'apolipoprotéine B (apo B); elle provoque cependant une augmentation du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL). L'hypercholestérolémie due à la hausse du taux de C-LDL constitue un facteur de risque important de maladie cardiovasculaire. Un faible taux plasmatique de C-HDL est un autre facteur indépendant de risque cardiovasculaire. L'hypertriglycéridémie est aussi un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, surtout si elle est due à une augmentation du taux des IDL ou si elle est associée à une diminution du taux de C-HDL ou à une augmentation du taux de C-LDL.

Des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont permis d'établir qu'un taux élevé de C-LDL, un taux de C-HDL faible et un taux élevé de TG favorisent l'athérosclérose chez l'humain et constituent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Certaines études ont également montré que le rapport cholestérol total (CT)/C-HDL constitue le meilleur facteur de prédiction de coronaropathie. *A contrario*, un taux élevé de C-HDL est associé à un risque cardiovasculaire plus faible. Les traitements médicamenteux qui abaissent le taux de C-LDL ou de TG tout en augmentant le taux de C-HDL entraînent une diminution de la mortalité et de la morbidité d'origine cardiovasculaire.

### **Pharmacodynamie**

La baisse des taux de CT, de C-LDL et d'apo B réduit, a-t-on montré, le risque d'accidents cardiovasculaires et de mortalité.

L'atorvastatine calcique est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG Co-A réductase dont on a fait la preuve qu'il abaisse les taux de CT, de C-LDL, d'apo B et de triglycérides (TG) totaux et qu'il fait augmenter le taux de C-HDL chez les sujets ou les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote, de formes non familiales d'hypercholestérolémie, de dyslipidémie mixte, d'hypertriglycéridémie ou de dysbêta-lipoprotéinémie.

Des études cliniques et épidémiologiques ont associé le risque de coronaropathie à une augmentation des taux de CT et de C-LDL et à une diminution des taux de C-HDL. Ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines contribuent largement à l'apparition de la maladie. Comme les LDL, les lipoprotéines contenant du cholestérol, y compris les VLDL, les IDL et les particules résiduelles peuvent elles aussi favoriser l'athérosclérose. L'augmentation des triglycérides plasmatiques fait souvent partie d'une triade comprenant également de faibles taux de C-HDL ainsi que des particules de LDL de petite taille. On la retrouve également associée à des facteurs de risque métaboliques de coronaropathie qui ne relèvent pas des lipides (syndrome métabolique). Des études cliniques ont aussi montré que le taux sérique de triglycérides peut être un facteur de risque indépendant de coronaropathie. Le risque coronarien est particulièrement élevé si l'hypertriglycéridémie est due à une augmentation des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) ou si elle est associée à une diminution du taux de C-HDL ou à une augmentation du taux de C-LDL. De plus, l'hypertriglycéridémie est associée à un accroissement du risque de pancréatite. Bien que des preuves épidémiologiques et cliniques établissent une association entre de faibles taux de C-HDL et une triglycéridémie élevée d'une part, et la coronaropathie ou l'athérosclérose d'autre part, les effets indépendants de l'augmentation du C-HDL ou de la diminution des TG sanguins sur le risque de morbidité et de mortalité d'origine coronarienne ou cérébrovasculaire n'ont été démontrés dans aucune étude prospective bien contrôlée. D'autres facteurs, comme les interactions entre les lipides/lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, contribuent également à la survenue de l'athérosclérose et à ses complications chez l'être humain. Quelle que soit l'intervention utilisée (régime à faible teneur en matières grasses/cholestérol, dérivation iléale partielle ou traitement médicamenteux), un traitement efficace de l'hypercholestérolémie (ou de la dyslipidémie) entraîne toujours une réduction du risque de coronaropathie.

L'atorvastatine calcique entraîne d'une part une baisse du taux de C-LDL et du nombre de particules de LDL, du taux de cholestérol des lipoprotéines de très faible densité (C-VLDL) et du taux sérique de triglycérides (TG), de même que du nombre de particules contenant de l'apolipoprotéine B; d'autre part, elle entraîne une hausse du taux de C-HDL. L'atorvastatine calcique réduit efficacement le taux de C-LDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une maladie qui répond rarement aux autres agents hypolipémiants. En plus des effets mentionnés ci-dessus, l'atorvastatine calcique réduit le taux de C-IDL et d'apolipoprotéine E (apo E) chez les patients atteints de dysbétalipoprotéïnémie (type III).

Chez les patients atteints d'hyperlipidémie de type II, l'atorvastatine atténue le dysfonctionnement endothélial. Comme le montre l'échographie de l'artère brachiale, l'atorvastatine améliore de façon significative la dilatation endothélio-dépendante de l'artère brachiale provoquée par hyperémie réactive ( $p < 0,01$ ).

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption**

L'atorvastatine est absorbée rapidement après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques étant maximales après 1 à 2 heures. La quantité absorbée et les concentrations plasmatiques d'atorvastatine augmentent proportionnellement à la dose administrée. Par

comparaison aux préparations sous forme de solution, les comprimés d'atorvastatine présentent une biodisponibilité de 95 % à 99 %. La biodisponibilité absolue (molécule mère) de l'atorvastatine est d'environ 12 %, et la biodisponibilité générale de l'activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase est d'environ 30 %. La faible disponibilité générale est attribuée à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique. Bien que, comme en témoignent la  $C_{max}$  et l'ASC, la consommation de nourriture diminue la vitesse et le degré d'absorption d'environ 25 % et 9 % respectivement, la réduction du taux de C-LDL et la hausse du taux de C-HDL sont similaires lorsque l'atorvastatine est administrée avec ou sans nourriture. Lorsque le produit est administré le soir, les concentrations plasmatiques sont inférieures (d'environ 30 % pour la  $C_{max}$  et l'ASC) à celles qui sont observées lorsque le produit est administré le matin. Par contre, la réduction du C-LDL et la hausse du C-HDL ne varient pas, quel que soit le moment de l'administration du produit.

### **Distribution**

Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 L. L'atorvastatine se lie à  $\geq 98$  % aux protéines plasmatiques. Un rapport concentration sanguine/concentration plasmatique d'environ 0,25 dénote une faible pénétration du médicament dans les hématies. D'après les observations effectuées chez le rat, il est probable que chez l'espèce humaine, l'atorvastatine se retrouve dans le lait maternel.

### **Métabolisme**

L'atorvastatine est abondamment métabolisée en dérivés ortho-hydroxylés et para-hydroxylés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4) et en divers autres produits issus de la bêta-oxydation. *In vitro*, l'inhibition de l'HMG Co-A réductase par les métabolites ortho-hydroxylés et para-hydroxylés est équivalente à celle qui est observée avec l'atorvastatine. Dans la circulation, environ 70 % de l'inhibition de l'HMG Co-A réductase est due aux métabolites actifs. Chez l'animal, le métabolite ortho-hydroxylé subit également une glucuronocouplage. L'atorvastatine et ses métabolites sont éliminés par excrétion biliaire.

### **Excrétion**

Après avoir subi une biotransformation hépatique et/ou extra-hépatique, l'atorvastatine est principalement éliminée dans la bile; toutefois, le produit ne semble pas être soumis à un cycle entéro-hépatique important. Chez l'humain, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures, mais en raison de la contribution des métabolites actifs ayant une durée de vie plus longue, la demi-vie de l'inhibition de l'HMG Co-A réductase est de 20 à 30 heures. Moins de 2 % de la dose d'atorvastatine se retrouve dans l'urine après l'administration orale.

### **Populations et cas particuliers**

**Enfants :** Les paramètres pharmacocinétiques tels que la  $C_{max}$ , l'ASC et la biodisponibilité de l'atorvastatine calcique n'ont pas été examinés chez les enfants (de plus de 10 ans mais de moins de 17 ans et après l'apparition des premières règles chez les filles) au cours de l'étude de 6 mois contrôlée par placebo dont il a été question précédemment (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Emploi chez les enfants**).

**Personnes âgées :** Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont plus élevées (d'environ 40 % pour la  $C_{max}$  et d'environ 30 % pour l'ASC) chez les sujets âgés en bonne santé (de 65 ans ou plus) que chez les sujets jeunes. Toutefois, la réduction du C-LDL est comparable dans les deux groupes d'âge.

**Sexe :** Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine ne sont pas les mêmes chez la femme et chez l'homme (la  $C_{max}$  accuse en effet une hausse d'environ 20 % et l'ASC, une baisse d'environ 10 %). Il n'existe cependant pas de différence d'importance clinique entre les sexes quant à la réduction du C-LDL.

**Race :** Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont comparables chez les personnes de race noire et chez celles de race caucasienne.

**Insuffisance hépatique :** Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont nettement plus élevées (la  $C_{max}$  étant multipliée par 16 et l'ASC, par 11) chez les patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique chronique (stade B de Child-Pugh) que chez les sujets normaux.

**Insuffisance rénale :** Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine calcique et son efficacité à réduire les taux de C-LDL sont semblables chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale d'intensité indéterminée, on recommande, par mesure de prudence, d'administrer la plus faible dose d'atorvastatine calcique (10 mg/jour) d'ici à ce qu'on en sache davantage sur l'administration du médicament en présence de néphropathie. Des précautions similaires s'imposent en cas d'insuffisance rénale grave [clairance de la créatinine < 30 mL/min (< 0,5 mL/s)]; le traitement par l'atorvastatine calcique doit être entrepris avec prudence et à la dose la plus faible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).  
Protéger de l'humidité, de la chaleur et de la lumière. Garder dans un contenant fermé hermétiquement.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes pharmaceutiques

Les comprimés ratio-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) destinés à l'administration par voie orale sont offerts en teneurs de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg.

### **Composition des comprimés**

Chaque comprimé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine, l'ingrédient actif. Les comprimés contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de titane, eau purifiée, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, macrogol/PEG 3350, polysorbate 80, stéarate de magnésium et talc.

### **Conditionnement**

**10 mg** : Comprimé pelliculé de forme elliptique, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « rph » gravée d'un côté et « 10 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes thermoformées de 30 comprimés chacune.

**20 mg** : Comprimé pelliculé de forme elliptique, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « rph » gravée d'un côté et « 20 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes thermoformées de 30 comprimés chacune.

**40 mg** : Comprimé pelliculé de forme elliptique, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « rph » gravée d'un côté et « 40 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes thermoformées de 30 comprimés chacune.

**80 mg** : Comprimé pelliculé de forme elliptique, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « rph » gravée d'un côté et « 80 » de l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés et en plaquettes thermoformées de 30 comprimés chacune.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

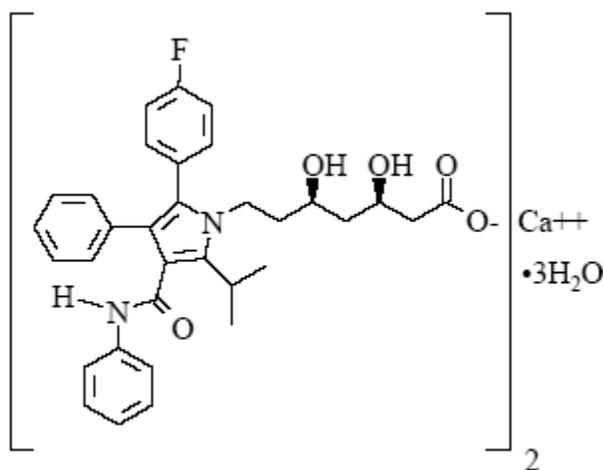
Dénomination commune : Atorvastatine calcique

Dénomination systématique : Sel calcique (2:1) de l'acide [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorophényl)- $\beta,\delta$ -dihydroxy-5-(1-méthyléthyl)-3-phényl-4-[(phénylamino)-carbonyl]-1*H*-pyrrole-1-heptanoïque

Formule brute :  $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca$

Masse moléculaire : 1155,36 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'atorvastatine calcique est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Elle est pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses de  $pH \leq 4$ , très légèrement soluble dans l'eau distillée, dans un tampon phosphate de  $pH 7,4$  et dans l'acétonitrile, légèrement soluble dans l'éthanol et soluble dans le méthanol.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées d'après les résultats d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à quadruple permutation dans laquelle des volontaires sains à jeun de sexe masculin (n = 30) ont reçu deux préparations différentes d'atorvastatine calcique – comprimés ratio-ATORVASTATIN à 80 mg et comprimés Lipitor® à 80 mg – administrées en doses uniques.

<b>Atorvastatine (1 × 80 mg) D'après les données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique** Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	144,591 156,65 (40,8)	132,784 137,76 (26,3)	109,0	100,2 – 118,7
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	148,584 160,31 (39,8)	136,721 141,63 (25,9)	108,8	100,5 – 117,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	34,56654 41,1307 (53,4)	30,34602 31,7167 (29,7)	113,9	98,7 – 131,6
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,000 (0,333– 3,500)	0,667 (0,500 – 5,000)		
t <sub>1/2</sub> (h)	6,088 (34,6)	6,787 (24,2)		

\* Comprimés ratio-Atorvastatin à 80 mg, fabriqués par Teva Canada Limitée.

† Comprimés Lipitor® (atorvastatine calcique à 80 mg) fabriqués par Pfizer (Canada) inc., achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme d'échelle moyenne seulement.

⊕ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

\*\* Basé sur l'évaluation du moindre carré en raison d'une étude non équilibrée.

## **Hypercholestérolémie**

L'atorvastatine calcique, a-t-on montré, améliore de manière significative le bilan lipidique dans une variété de dyslipidémies. L'atorvastatine calcique réduit efficacement le CT, le C-LDL, les TG et l'apo B chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, d'hypercholestérolémie familiale ou non familiale ou d'hyperlipidémie mixte, y compris l'hyperlipidémie familiale combinée, et chez les patients atteints de diabète non insulino-dépendant. Chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie (de type IV), l'administration de 10 à 80 mg par jour d'atorvastatine a réduit les taux de TG et de C-LDL de 25 % à 56 % et de 23 % à 40 % respectivement. L'atorvastatine calcique n'a pas fait l'objet d'études dans les cas où la hausse des chylomicrons (taux de TG > 11 mmol/L) constituait l'anomalie principale, c.-à-d. dans les cas d'hyperlipoprotéïnémie de types I et V.

Dans deux études dose-réponse multicentriques contrôlées par placebo et menées à double insu chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson), l'administration d'atorvastatine à raison d'une seule dose par jour pendant 6 semaines a provoqué une baisse du CT, du C-LDL, de l'apo B et des TG, ainsi qu'une augmentation du C-HDL (tableau 3). Moins de deux semaines après ce traitement, une réponse thérapeutique pouvait déjà être observée, laquelle culminait généralement au bout de 2 à 4 semaines.

**Tableau 3 — Relation dose-réponse chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson) – (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales)<sup>a</sup>**

<b>Atorvastatine calcique (mg/jour)</b>	<b>n</b>	<b>CT</b>	<b>C-LDL</b>	<b>Apo B</b>	<b>TG</b>	<b>C-HDL</b>
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

\* Résultats conjoints de deux études dose-réponse.

La compilation des données de 24 essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (type IIa) ou de dyslipidémie combinée (mixte) (type IIb) révèle que l'administration d'atorvastatine calcique à raison de 10, 20, 40 ou 80 mg une fois par jour a fait augmenter le taux de C-HDL de 5 % à 8 %, quelle qu'ait été la dose reçue (tableau IV). Dans le cas de patients ayant un taux de C-HDL < 0,9 mmol/L (situation fréquente en cas de syndrome métabolique) (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**), l'atorvastatine calcique a produit une hausse du taux de C-HDL de 7 % à 14 %. Ces variations se sont révélées indépendantes de la dose administrée. L'atorvastatine calcique a également fait baisser les rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C-non HDL/C-HDL de façon proportionnelle à la dose (tableau 4).

L'atorvastatine calcique (administrée à raison de 10, 20, 40 ou 80 mg une fois par jour) a fait augmenter le taux de C-HDL tant chez les hommes que chez les femmes.

**Tableau 4 — Variations moyennes ajustées<sup>a</sup> (en pourcentage) du taux de C-HDL, des rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C-non HDL/C-HDL et du taux de C-HDL initial ≤ 0,9 mmol/L chez des patients<sup>b</sup> atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson).**

Atorvastatine calcique (mg/jour)	n (tous les patients)	C-HDL	CT/C-HDL	C-LDL/C-HDL	C-non HDL/C-HDL	C-HDL (initial ≤ 0,9 mmol/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)

<sup>a</sup> Moyennes des moindres carrés selon le modèle d'analyse de covariance des variables : étude, traitement et valeurs initiales.

<sup>b</sup> Compilation de données de 24 études contrôlées.

† Tendance significative en faveur d'un rapport à la dose linéaire.

‡ Différence significative par rapport à la dose de 10 mg d'atorvastatine calcique ( $p < 0,01$ ).

\* Différence significative par rapport à la dose de 10 mg d'atorvastatine calcique ( $p < 0,05$ ).

Dans une autre étude multicentrique contrôlée par placebo menée à double insu chez des patients atteints d'hypertriglycéridémie, l'atorvastatine calcique a provoqué une réduction dose-dépendante des triglycérides, sans donner lieu à une redistribution des triglycérides entre les diverses fractions lipoprotéiniques (tableau 5).

**Tableau 5 — Efficacité de l'atorvastatine calcique chez des patients atteints d'hypertriglycéridémie (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales).**

Atorvastatine calcique (mg/jour)	n	C-VLDL	CT	TG-VLDL	C-LDL	TG	C-HDL	Apo B
Placebo	12	-2	+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*

\* Différence significative par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ).

La comparaison des données groupées en fonction des types de Fredrickson montre que la réduction des taux de CT, de C-LDL et d'apo B observée chez les patients atteints d'hypercholestérolémie de type IIa est semblable à celle qu'on observe chez les patients atteints du type IIb. Toutefois, la réduction des taux de C-VLDL et de TG est plus marquée chez les patients appartenant aux types IIb et IV (tableau 6).

**Tableau 6 — Efficacité de l'atorvastatine calcique en fonction des types de Fredrickson<sup>a</sup> – (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales).**

Paramètre lipidique	Atorvastatine calcique (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

\* Données groupées.

L'administration d'atorvastatine calcique à raison de 80 mg/jour lors d'une étude pilote menée chez 8 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote a entraîné une réduction moyenne de 30 % du taux de C-LDL chez les patients qui n'étaient pas sous plasmaphérèse, et de 31 % chez ceux qui étaient sous plasmaphérèse continue. En outre, une baisse moyenne de 35 % du taux de C-LDL a été observée chez les patients qui présentaient une anomalie des récepteurs (n = 6), tandis que chez ceux qui en étaient dépourvus, la baisse n'atteignait que 19 % (n = 2). Par ailleurs, une diminution des taux de CT et d'apo B, de même que des rapports C-LDL/C-HDL et C-non HDL/C-HDL a été observée chez tous les patients (tableau 7).

**Tableau 7 — Variation moyenne (en pourcentage) des paramètres lipidiques chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote en traitement depuis 8 semaines.**

Paramètre lipidique	Atorvastatine calcique (80 mg/jour)		
	Tous les patients (n = 8)	Patients ne subissant pas de plasmaphérèse (n = 3)	Patients sous plasmaphérèse (n = 5)
CT	-29	-29	-29
C-LDL	-31	-30	-31
Apo B	-28	-17	-34
TG	-20	-41	-8
C-LDL/C-HDL	-23	-19	-25
C-non HDL/C-LDL	-22	-19	-24

Au cours d'une étude ouverte, de l'atorvastatine calcique a été administrée à des doses quotidiennes de 10 à 80 mg/jour à 69 patients (2 à 61 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et à 92 patients atteints d'hypercholestérolémie grave, dont la réponse au traitement d'association à posologie maximale était  $\leq 15$  %. La plupart des patients ont commencé le traitement à la dose de 40 mg/j, mais les patients très affaiblis ou très jeunes ont reçu 10 mg/jour pour commencer. La posologie a ensuite été ajustée à intervalles de 4 semaines, jusqu'à  $\leq 80$  mg/jour. Chez les 69 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la réduction moyenne du C-LDL a été de 22 %. Le tableau 8 présente le pourcentage de variation moyenne des paramètres lipidiques chez ces patients. Dépourvus de récepteurs des LDL, deux patients ont accusé une réduction moyenne du C-LDL de 19 %. Six patients ont présenté une réponse au traitement inférieure à 10 %.

**Tableau 8 Patients atteints d'HF homozygote ou d'hypercholestérolémie rebelle grave – (pourcentage de variation moyenne des paramètres lipidiques après 8 semaines de traitement).**

Paramètre lipidiques	Atorvastatine calcique (80 mg/jour)	
	HF homozygote (n = 69 <sup>a</sup> ) (%)	Hypocholestérolémie rebelle grave (n = 92) (%)
CT	-21	-34
C-LDL	-22	-39
TG	-9	-29
C-HDL	+3	+6

<sup>a</sup> Données disponibles pour 68 patients.

Les effets de l'atorvastatine calcique administrée seule à raison de 80 mg/jour ont été comparés à ceux d'un traitement combiné comprenant 10 g de colestipol *bid* plus 40 mg/jour d'atorvastatine calcique dans une étude de 1 an menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Les deux traitements ont eu des effets semblables sur le CT, le C-LDL, les TG, le C-VLDL, l'apo B et le C-HDL, mais la réduction des TG a été plus marquée avec l'atorvastatine calcique seule qu'avec le traitement d'association (tableau 9).

**Tableau 9 — Efficacité de l'atorvastatine calcique chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (pourcentage de variation moyenne des paramètres lipidiques après 52 semaines de traitement).**

Paramètre lipidique	Atorvastatine calcique (80 mg/jour) (n = 189)	Atorvastatine calcique (40 mg/jour) plus colestipol (10 g <i>bid</i> ) (n = 124)
CT	-44	-42
C-LDL	-53	-53
C-VLDL	-33	-17
C-HDL	+7	+9
TG	-33 <sup>a</sup>	-17
C-non HDL/C-HDL	-53	-52
Apo B	-46	-45

<sup>a</sup> Différence significative par rapport à l'association atorvastatine calcique + colestipol ( $p < 0,05$ ); analyse de covariance.

La comparaison des résultats obtenus chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote et chez d'autres atteints d'hypercholestérolémie non familiale montre que l'administration d'atorvastatine calcique entraîne une réduction du C-LDL, de l'apo B et du rapport C-non HDL/C-HDL à peu près égale dans ces deux populations de patients (tableau 10).

**Tableau 10 — Efficacité de l'atorvastatine calcique chez des patients atteints d'HF hétérozygote et chez des patients non atteints d'HF<sup>†</sup> – (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales).**

Paramètre lipidique	Phénotype	Atorvastatine calcique	
		10 mg/j	80 mg/j
C-LDL	Présence d'HF hétérozygote	-36 (n = 140)	-53 (n = 154)
	Absence d'HF	-36 (n = 1215)	-52 (n = 166)
Apo B	Présence d'HF hétérozygote	-27 (n = 134)	-46 (n = 153)
	Absence d'HF	-28 (n = 1149)	-46 (n = 144)
C-non HDL/C-HDL	Présence d'HF hétérozygote	-37 (n = 140)	-53 (n = 132)
	Absence d'HF	-37 (n = 1215)	-54 (n = 166)

<sup>†</sup> Données provenant de plusieurs études.

La comparaison des résultats obtenus chez des patients atteints d'hyperlipidémie familiale combinée (HFC) et chez des patients non atteints de cette maladie montre que l'administration d'atorvastatine calcique entraîne une réduction du C-LDL, de l'apo B, du CT, du C-VLDL, des TG et du rapport C-non HDL/C-HDL à peu près égale dans ces deux populations de patients (tableau 11).

**Tableau 11 — Efficacité de l'atorvastatine calcique chez des patients atteints d'HFC et des patients non atteints d'HFC<sup>†a</sup> – (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales).**

Paramètre lipidique	Atorvastatine calcique	
	Présence d'HFC (n = 78 – 84) (%)	Absence d'HFC (n = 1084 – 1224) (%)
CT	-26	-27
C-LDL	-34	-36
TG	-21	-17
C-HDL	+8	+7
Apo B	-26	-28
C-VLDL	-25	-18
C-non HDL/C-HDL	-36	-37
C-LDL/Apo B	-9	-11

<sup>†</sup> Données provenant de plusieurs études.

<sup>a</sup> Critères diagnostiques d'HFC : parent du premier degré atteint de dyslipidémie, 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 le cadre d'une étude croisée ouverte à répartition aléatoire, l'administration de 80 mg/jour d'atorvastatine à des patients atteints de dysbétalipoprotéïnémie (type III) a produit une réduction des lipides sériques significativement plus élevée que ne l'a fait l'administration d'une dose de 10 mg/jour ou que l'administration de 1200 mg/jour de gemfibrozil (tableau 12).

**Tableau 12 — Efficacité de l'atorvastatine calcique chez des patients atteints d'hyperlipoprotéinémie de type III (dysbétalipoprotéinémie familiale) – (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales).**

Paramètre lipidique	Atorvastatine calcique 10 mg/j n = 15	Atorvastatine calcique 80 mg/j n = 16	Gemfibrozil 1200 mg/j n = 16
CT	-40	-57 <sup>a</sup>	-34
C-LDL	+20 <sup>a</sup>	-6 <sup>a</sup>	+86
TG	-40 <sup>a</sup>	-56	-52
C-VLDL	-32	-59 <sup>a</sup>	-35
C-IDL	-28 <sup>a</sup>	-50 <sup>a</sup>	-13
C-IDL + C-VLDL	-34	-58 <sup>a</sup>	-33
C-HDL	+3	+13	+11
Apo B (total)	-47	-66 <sup>a</sup>	-53
Apo C III	-16	-31	-12
Apo E	-27	-41 <sup>a</sup>	-24

<sup>a</sup> Différence statistiquement significative par rapport au gemfibrozil,  $p < 0,05$  (analyse de variance).

Au cours d'une étude à double insu d'une durée de 6 mois menée chez des patients hyperlipidémiques atteints de diabète de type 2, l'atorvastatine calcique (10 ou 20 mg/jour) a réduit de 27 % le taux de CT, de 34 % le taux de C-LDL, de 30 % le taux d'apo B, de 24 % le taux de TG, et a augmenté de 12 % le taux de C-HDL (tableau 13).

**Tableau 13 — Efficacité de l'atorvastatine calcique chez des patients atteints de diabète de type 2 (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales).**

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

Menées chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée, trois études multicentriques à double insu ont évalué, sur une période de un an, la proportion de patients sous atorvastatine calcique ayant satisfait aux critères du NCEP relativement aux taux cibles de C-LDL. Après 16 semaines, 46 % à 74 % des patients ayant reçu 10 mg/jour d'atorvastatine calcique avaient atteint les taux cibles de C-LDL. L'efficacité de l'atorvastatine calcique (10 ou 20 mg/jour) s'est maintenue pendant les 52 semaines de l'étude, et la proportion des patients ayant atteint leurs taux cibles de C-LDL a été de 50 % à 78 %.

L'effet de l'atorvastatine calcique a été évalué dans diverses études cliniques comparatives avec la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine. Pour obtenir des renseignements concernant les résultats de ces études, consulter la section **RÉFÉRENCES**.

Au cours d'une étude d'une durée de 1 an menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'hyperlipidémie primitive, l'effet de l'administration de 10 mg/jour d'atorvastatine calcique seule a été comparé à celui de l'administration de 1 mg/jour d'œstradiol et à celui d'un traitement d'association comprenant 10 mg/jour d'atorvastatine calcique et 1 mg/jour d'œstradiol (tableau 14). Le traitement monothérapeutique par l'atorvastatine calcique à 10 mg/jour a entraîné une réduction significativement plus importante des taux de CT, de C-LDL, de C-VLDL, de TG, d'apo B et du rapport C-non HDL/C-HDL que l'administration d'œstradiol seul à raison de 1 mg/jour. En ce qui a trait au traitement d'association (atorvastatine calcique plus œstradiol), la réduction des taux de CT, de C-LDL, de C-VLDL, de Lp(a), d'apo B et du rapport C-non HDL/C-HDL a été comparable à celle obtenue avec l'administration d'atorvastatine calcique seule. Toutefois, les taux de C-HDL étaient significativement plus élevés dans le cas du traitement d'association que dans celui du traitement monothérapeutique par l'atorvastatine calcique. Les taux de TG étaient plus bas avec la monothérapie par l'atorvastatine calcique qu'avec le traitement d'association. Le type et la fréquence des effets indésirables du traitement d'association (atorvastatine calcique plus œstradiol) étaient comparables à ceux de la monothérapie par l'œstradiol.

**Tableau 14 — Efficacité de l'atorvastatine calcique chez des femmes ménopausées – (pourcentage de variation moyenne des paramètres lipidiques après 52 semaines).**

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

<sup>a</sup> Différence statistiquement significative par rapport à l'administration d'atorvastatine calcique seule ( $p < 0,05$ ); analyse de covariance.

Au cours d'une étude comparant l'atorvastatine calcique avec la niacine chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie, d'hyperlipidémie mixte (types IIa et IIb de Fredrickson) ou d'hypertriglycéridémie (type IV de Fredrickson), l'administration de 10 mg/jour d'atorvastatine calcique a eu un effet hypocholestérolémiant plus marqué (réductions plus importantes des taux de C-LDL, d'apo B et d'apo B-LDL) que la niacine, tandis que cette dernière, à raison de 3 g/j, a eu un effet hypotriglycéridémiant plus marqué (réductions plus importantes des taux de TG, de TG-VLDL, de TG-HDL et d'apo B-VLDL). La tolérabilité de l'atorvastatine calcique s'est avérée supérieure à celle de la niacine (tableau 15).

**Tableau 15 — Comparaison des effets de l'atorvastatine calcique avec ceux de la niacine – (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales).**

Paramètre lipidique	Types IIa et IIb de Fredrickson		Type IV de Fredrickson	
	Atorvastatine 10 mg (n = 43)	Niacine 3 g/j (n = 39)	Atorvastatine 10 mg (n = 11)	Niacine 3 g/j (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
C-VLDL	-28	-39	-43	-36
C-non HDL/C-HDL	-34	-32	-34	-19
Apo B/HDL	-32	-31	-28	-18

\* Différence statistiquement significative entre les traitements. Analyse de covariance,  $p < 0,05$ .

Une étude comparative avec le fénofibrate menée auprès de patients atteints d'hyperlipidémie combinée ou d'hypertriglycéridémie a montré que l'atorvastatine calcique, utilisée à raison de 20 mg/j, réduit davantage les taux de C-LDL, d'apo B et de CT que l'administration de 100 mg de fénofibrate 3 fois par jour. En outre, bien qu'elles soient moins prononcées que celles produites par le fénofibrate, le traitement par atorvastatine calcique produit une réduction cliniquement significative des taux de TG et de C-VLDL, et une hausse des taux de C-HDL. Par ailleurs, l'atorvastatine calcique réduit davantage le rapport C-non HDL/C-HDL, ce qui pourrait constituer un bon indice de son effet global sur la régulation des lipides. Enfin, l'atorvastatine calcique a été mieux tolérée que le fénofibrate (tableau 16).

**Tableau 16 — Comparaison des effets de l'atorvastatine calcique avec ceux du fénofibrate – (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales après 24 semaines de traitement).**

Paramètre lipidique	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 statistiquement significative entre les traitements; analyse de covariance ( $p < 0,05$ ).

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo menée à double insu et suivie d'une phase ouverte, 187 sujets (filles ayant déjà eu leurs premières règles et garçons âgés de 10 à 17 ans [moyenne de 14,1 ans]) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFH) ou d'hypercholestérolémie grave ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir de l'atorvastatine calcique (n = 140), l'autre, un placebo (n = 47) pendant une première période de 26 semaines, suivie d'une seconde période 26 semaines au cours de laquelle tous ont reçu de l'atorvastatine calcique.

Les critères d'admissibilité à l'étude étaient les suivants : 1) taux initial de C-LDL  $\geq$  4,9 mmol/L (190 mg/dL) ou 2) taux initial de C-LDL  $\geq$  4,1 mmol/L (160 mg/dL) et antécédents familiaux d'HFH ou maladie cardiovasculaire précoce avérée chez un parent du premier ou du deuxième degré.

**Tableau 17 — Effet de l'atorvastatine calcique (10 ou 20 mg) sur les taux de C-LDL, de CT et de TG dans le cadre d'une étude contrôlée de 6 mois menée chez des garçons et des filles ayant déjà eu leurs premières règles âgés de 10 à 17 ans (n = 187) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.**

n	Âge	Dose (mg)	Variation (%)		
			C-LDL	CT	TG
22	10-13	10	-37,85	-29,3	-9,2
40	14-17	10	-38,2	-29,4	-6,9
33	10-13	20	-42,1	-34,0	-13,3
43	14-17	20	-40,3	-33,0	-18,3

Le taux initial moyen de C-LDL était de 5,7 mmol/L (218,6 mg/dL) (intervalle : 3,6-10,0 mmol/L [138,5-385,0 mg/dL]) dans le groupe sous atorvastatine calcique comparativement à 5,9 mmol/L (230,0 mg/dL) (intervalle : 4,1-8,4 mmol/L [160,0-324,5 mg/dL]) dans le groupe sous placebo. Pendant les 4 premières semaines, la posologie de l'atorvastatine calcique était de 10 mg/jour, après quoi la dose a été portée à 20 mg/jour chez les sujets dont le taux de C-LDL demeurait  $>$  3,4 mmol/L (130 mg/dL). Le nombre de patients sous atorvastatine calcique chez qui il a fallu augmenter la dose à 20 mg après 4 semaines, durant la phase à double insu, était de 80 (57,1 %).

L'atorvastatine calcique a produit une diminution significative des taux plasmatiques de CT, de C-LDL, de TG et d'apo B durant la phase à double insu de 26 semaines (voir les tableaux 17 et 18).

**Tableau 18 — Effets hypolipidémisants de l'atorvastatine chez des adolescents et des adolescentes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie grave (pourcentage de variation moyenne entre le début et la fin de l'étude [analyse selon l'intention de traiter]).**

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	2,2	-12	-34

Le taux moyen de C-LDL obtenu a été de 3,8 mmol/L (130,7 mg/dL) (intervalle : 1,8- 6,3 mmol/L [70,0-242,0 mg/dL]) dans le groupe sous atorvastatine calcique comparativement à 5,9 mmol/L (228,5 mg/dL) (intervalle : 3,9-10,0 mmol/L [152,0-385,0 mg/dL]) dans le groupe sous placebo durant la phase à double insu de 26 semaines. Le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine calcique administrée à raison de 10 et à 20 mg/jour était semblable à celui du placebo.

La stadification des sujets durant 26 semaines selon l'échelle de Tanner a permis d'exclure tout effet du médicament sur la croissance ou la maturation sexuelle des garçons ou des filles. En effet, la proportion des sujets chez qui le stade de Tanner a augmenté d'un niveau entre le début et la 26<sup>e</sup> semaine de la phase à double insu était semblable dans les deux groupes (atorvastatine : 28 % et placebo : 31 %;  $p = 0,7$ ). Aucune donnée précise sur le cycle menstruel n'a été recueillie. L'atorvastatine calcique n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de LH, de FSH, de cortisol, de

testostérone et de déhydro-épi-androstérone. L'effet du traitement sur les fonctions cognitives n'a pas été évalué au cours de cette étude.

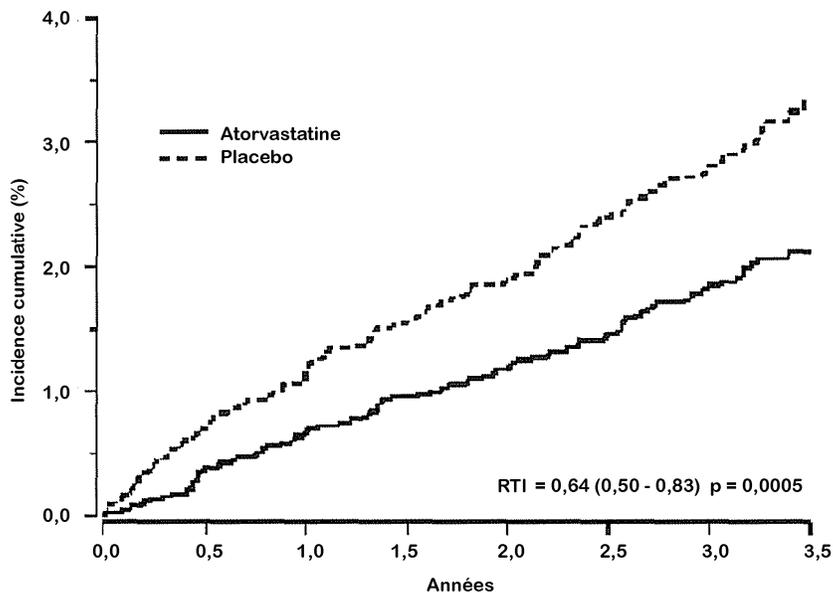
L'atorvastatine calcique n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée menée chez des patients prépubères ou âgés de moins de 10 ans. L'innocuité et l'efficacité des doses supérieures à 20 mg n'ont pas été évaluées chez les enfants dans le cadre d'études cliniques contrôlées.

### **Prévention de la maladie cardiovasculaire**

Au cours de l'essai ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), on a évalué l'effet de l'atorvastatine calcique sur la maladie coronarienne, mortelle ou non, chez 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans (moyenne de 63 ans) n'ayant aucun antécédent d'infarctus du myocarde et présentant un taux de CT  $\leq 6,5$  mmol/L. Outre l'hypertension, tous les patients présentaient au moins trois des facteurs de risque suivants : sexe masculin (81,1 %), > 55 ans (84,5 %), tabagisme (33,2 %), diabète (24,3 %), antécédents de coronaropathie chez un parent du premier degré (26 %), rapport CT/C-HDL > 6 (14,3 %), maladie vasculaire périphérique (5,1 %), hypertrophie ventriculaire gauche (14,4 %), antécédents d'accident vasculaire cérébral (9,8 %), anomalies particulières à l'ÉCG (14,3 %), protéinurie ou albuminurie (62,4 %). Au cours de cet essai à double insu contrôlé par placebo, les patients ont reçu un traitement antihypertensif (cibles tensionnelles pour les non-diabétiques : TA < 140/90 mm de Hg; pour les diabétiques : TA < 130/80 mm de Hg) et ont été répartis aléatoirement dans deux groupes — atorvastatine calcique 10 mg/jour (n = 5168) et placebo (n = 5137) — selon une méthode de covariance « adaptative » qui, afin de réduire le plus possible le déséquilibre de ces caractéristiques entre ces deux groupes, tenait compte de la distribution de neuf caractéristiques initiales des patients déjà recrutés. La durée médiane du suivi a été de 3,3 ans.

Les effets de la dose de 10 mg/jour d'atorvastatine calcique sur les paramètres lipidiques ont été comparables à ceux qui avaient été observés au cours des essais cliniques antérieurs.

L'atorvastatine calcique a produit une diminution significative de l'incidence des accidents coronariens (soit les accidents coronariens mortels [46 dans le groupe ayant reçu le placebo contre 40 dans le groupe ayant reçu l'atorvastatine calcique] et les infarctus du myocarde non mortels [108 dans le groupe ayant reçu le placebo contre 60 dans le groupe ayant reçu l'atorvastatine calcique]), ce qui représente une réduction du risque absolu (RRA) de 1,1 % et une réduction du risque relatif (RRR) de 36 % (l'incidence ayant été de 1,9 % avec l'atorvastatine calcique et de 3,0 % avec le placebo),  $p = 0,0005$  (voir la figure 1). Cette réduction du risque correspond à un nombre de patients à traiter de 311 par année. La réduction du risque était uniforme, peu importe l'âge des patients et la présence ou non de tabagisme, d'obésité ou d'une atteinte rénale. L'effet de l'atorvastatine calcique a été observé quelle que fût la concentration initiale de C-LDL. Chez les femmes cependant, le faible nombre d'accidents cardiovasculaires n'a pas permis de tirer de conclusions.



**Figure 1. Effet de l'administration d'atorvastatine calcique à raison de 10 mg/jour sur l'incidence cumulative d'infarctus du myocarde non mortels et sur l'incidence de décès d'origine coronarienne (essai ASCOT-LLA).**

Les chercheurs de la *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) ont évalué les effets de l'atorvastatine calcique sur les manifestations coronariennes et non coronariennes chez 2838 hommes (68 %) et femmes (32 %) âgés de 40 à 75 ans atteints de diabète de type 2 (selon les critères de l'OMS), ne présentant pas d'antécédents de maladie cardiovasculaire et ayant un taux de C-LDL  $\leq 4,14$  mmol/L et une triglycéridémie  $\leq 6,78$  mmol/L. En plus d'être atteints de diabète de type 2, les patients présentaient au moins un des facteurs de risque de coronaropathie suivants : tabagisme (23 %), hypertension (80 %), rétinopathie (30 %), microalbuminurie (9 %) ou macroalbuminurie (3 %). Atteints de diabète de type 2 et présentant un autre facteur de risque de coronaropathie, les patients de cet essai multicentrique à double insu contrôlé par placebo sur la prévention primaire des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires mortelles et non mortelles ont été répartis aléatoirement dans deux groupes dans une proportion de 1:1, l'un devant recevoir 10 mg/jour d'atorvastatine calcique (1429), l'autre, un placebo (1411).

La durée médiane du suivi a été de 3,9 ans. En effet, étant donné que l'atorvastatine calcique a produit des bienfaits significatifs rapidement ( $p < 0,0005$ , unilatéral, en faveur de l'atorvastatine calcique), le comité directeur de CARDS a mis fin à l'étude deux ans avant la date prévue.

Au début de l'étude, les patients présentaient les caractéristiques suivantes : âge moyen : 62 ans; taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> : 7,7 %; taux médian de C-LDL : 3,10 mmol/L; taux médian de CT : 5,35 mmol/L; taux médian de TG : 1,70 mmol/L; taux médian de C-HDL : 1,34 mmol/L.

Les effets de la dose de 10 mg/jour d'atorvastatine calcique sur les paramètres lipidiques ont été comparables à ceux qui avaient été observés au cours des essais cliniques antérieurs.

Le traitement par l'atorvastatine calcique a été associé à une réduction statistiquement significative de 37 % du risque relatif, ou de 3,2 % du risque absolu de survenue de manifestations

cardiovasculaires graves. Les résultats d'une analyse d'efficacité ont montré que le critère d'évaluation primaire s'est manifesté chez 83 patients (5,8 %) sous atorvastatine calcique et chez 127 patients (9,0 %) sous placebo. En comparant le temps écoulé avant la survenue d'une première manifestation chez les patients des deux groupes, on obtient un rapport des taux d'incidence (RTI) de 0,63 (IC<sub>95 %</sub> : 0,48 – 0,83;  $p = 0,001$  en faveur de l'atorvastatine calcique). La réduction du risque absolu étant de 3,2 %, il s'ensuit que le nombre de patients à traiter pendant un an pour prévenir un cas de manifestation du paramètre principal est de 125. L'effet de l'atorvastatine calcique a été observé quels que fussent l'âge, le sexe ou les taux lipidiques initiaux.

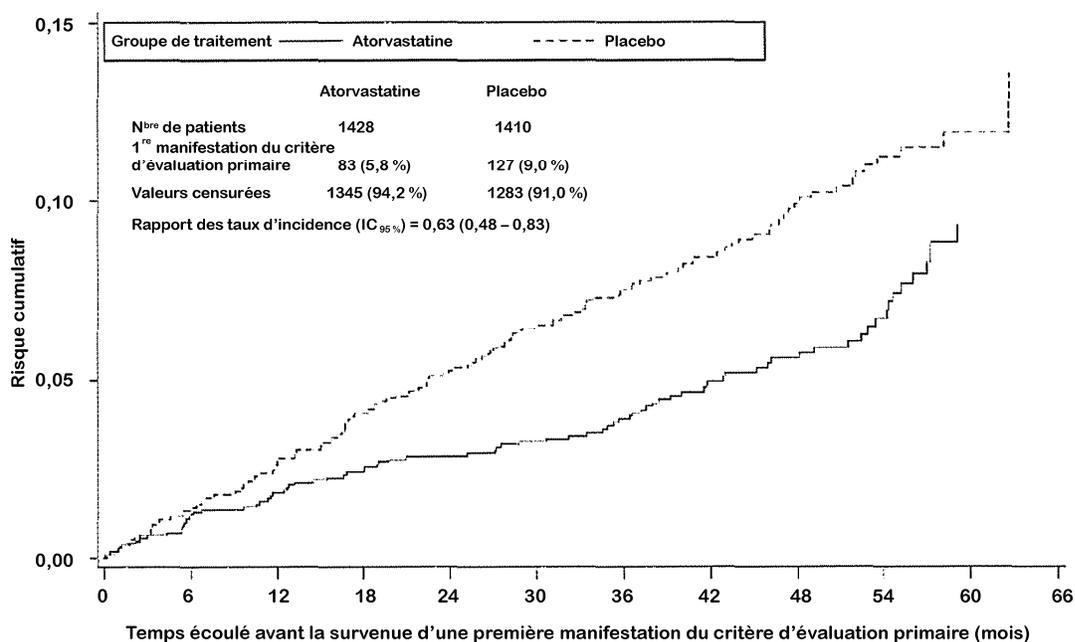
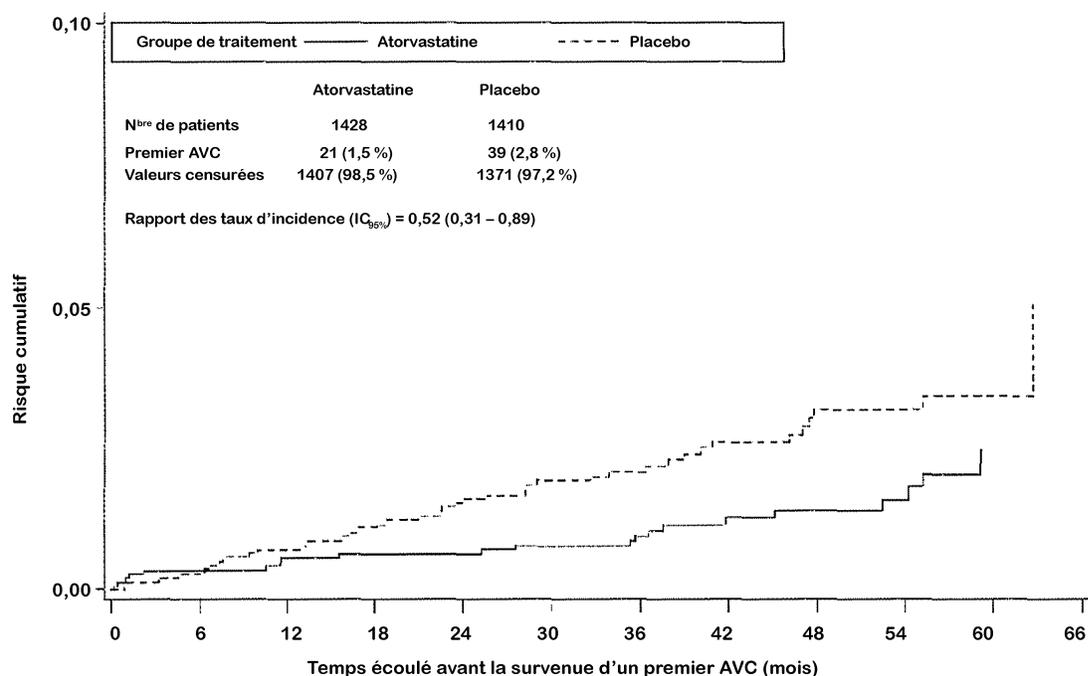


Figure 2. Temps écoulé avant la survenue d'une première manifestation clinique du critère d'évaluation.

Si l'on évalue les manifestations cardiovasculaires séparément, on constate que l'atorvastatine calcique produit une réduction significative de 48 % du risque relatif d'AVC (réduction du risque absolu de 1,3 %). On a observé 21 cas d'AVC (1,5 %) dans le groupe sous atorvastatine calcique comparativement à 39 cas (2,8 %) dans le groupe sous placebo (RTI = 0,52; IC<sub>95 %</sub> : 0,31 – 0,89,  $p = 0,016$ ). Le nombre de patients à traiter pendant un an pour prévenir un cas d'AVC est de 307.



**Figure 3. Temps écoulé avant la survenue d'un premier AVC.**

On a également observé une réduction de 42 % du risque relatif d'infarctus du myocarde ou encore une réduction du risque absolu de 1,8 %; 38 cas (2,7 %) ont été observés chez les patients sous atorvastatine calcique comparativement à 64 (4,5 %) chez les patients sous placebo (RTI = 0,58; IC<sub>95%</sub> : 0,39 – 0,86,  $p = 0,007$ ). Le nombre de patients à traiter pendant un an pour prévenir un cas d'infarctus du myocarde est de 222.

On n'a cependant observé aucune réduction significative du temps écoulé avant la survenue d'un premier pontage coronarien, d'une première angioplastie coronarienne transluminale percutanée ou d'une autre intervention de revascularisation coronarienne, avant la survenue d'une première manifestation d'angine de poitrine instable ou avant le décès des suites d'une coronaropathie aiguë. Aucune réduction significative n'a été observée non plus quant au temps écoulé avant le décès (toutes causes confondues) (61 décès chez les patients sous atorvastatine calcique comparativement à 82 décès chez les patients ayant reçu le placebo; RTI = 0,73; IC<sub>95%</sub> : 0,52 – 1,01,  $p = 0,059$ ) ou avant le décès de cause cardiovasculaire ou non cardiovasculaire.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### (I) Pharmacologie humaine

#### Pharmacocinétique humaine

Des études sur les interactions pharmacocinétiques ont été effectuées chez des sujets sains avec trois macrolides : l'érythromycine et la clarithromycine (tous deux des inhibiteurs du CYP3A4) et l'azithromycine. L'administration concomitante d'atorvastatine et d'érythromycine ou de clarithromycine a provoqué une augmentation modérée des taux plasmatiques d'atorvastatine, tandis

que l'administration concomitante d'azithromycine n'a pas modifié les taux plasmatiques d'atorvastatine. Douze sujets en bonne santé ont reçu 10 mg d'atorvastatine les 1<sup>er</sup> et 15<sup>e</sup> jours de l'étude, suivis de 500 mg *qid* d'érythromycine du 8<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour. L'érythromycine a provoqué une augmentation d'environ 40 % de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'atorvastatine. Dans une deuxième étude, une dose de 10 mg d'atorvastatine a été administrée une fois par jour pendant 8 jours, et de la clarithromycine (500 mg *bid*) ou de l'azithromycine (500 mg *qd*) ont été administrées en concomitance du 6<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> jour (n = 12/traitement). L'administration concomitante de clarithromycine a provoqué une augmentation d'environ 80 % de l'ASC et d'environ 50 % de la C<sub>max</sub> de l'atorvastatine, mais l'administration concomitante d'azithromycine n'a pas modifié de façon significative les taux plasmatiques d'atorvastatine.

Des études ouvertes sur l'influence de doses faibles ou élevées d'atorvastatine sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre ont été effectuées chez des sujets en bonne santé. L'atorvastatine (10 mg ou 80 mg *qd*; n = 11 et n = 12 respectivement) a été administrée du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour de l'étude, et la digoxine (0,25 mg *qd*), du 11<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour. À l'équilibre, les 10 mg/jour d'atorvastatine n'ont pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre. Par contre, l'administration concomitante de 80 mg/jour d'atorvastatine a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C<sub>max</sub> de la digoxine à l'équilibre, de 15 % et de 20 % respectivement. Les patients sous digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.

Les effets de l'amlodipine sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine ont été évalués à l'état d'équilibre lors d'une étude croisée ouverte à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée chez des adultes de sexe masculin en bonne santé (n = 16). De l'atorvastatine (80 mg *qd*) a été administrée en concomitance avec de l'amlodipine (10 mg *qd*) ou un placebo du 1<sup>er</sup> au 8<sup>e</sup> jour de l'étude. Après une période de sevrage de 14 jours, les patients ont reçu l'autre combinaison, du 22<sup>e</sup> au 29<sup>e</sup> jour. À l'état d'équilibre, l'administration concomitante de doses maximales d'atorvastatine et d'amlodipine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de l'atorvastatine, et aucune variation manifeste de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque n'a été observée.

L'effet du quinapril sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine a été évalué lors d'une étude ouverte à répartition aléatoire menée chez des volontaires sains (n = 22), à qui on a administré une dose unique d'atorvastatine (10 mg) du 1<sup>er</sup> au 14<sup>e</sup> jour de l'étude, et une dose unique de quinapril (80 mg) du 1<sup>er</sup> au 7<sup>e</sup> jour ou du 8<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour. Comparativement à celui de l'atorvastatine administrée seule, le t<sub>max</sub> moyen de l'atorvastatine durant l'administration de quinapril, une fois la concentration à l'état d'équilibre, a été écourté de 1,25 heure, sans qu'on observe pour autant de variation de l'absorption/ASC ou de la C<sub>max</sub>. Aucune variation importante de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque n'a été observée.

L'administration concomitante d'une dose d'atorvastatine de 20 à 40 mg et de 200 mg par jour d'itraconazole a multiplié l'ASC de l'atorvastatine par 2,5 à 3,3.

L'administration concomitante de 10 mg d'atorvastatine et de 5,2 mg/kg/jour de cyclosporine a multiplié l'exposition à l'atorvastatine par 7,7.

## (II) Pharmacologie animale

Le pouvoir hypolipidémiant de l'atorvastatine a été évalué sur des animaux normo-cholestérolémiques, dans des modèles d'hypercholestérolémie provoquée par l'alimentation et dans un modèle de déficit en récepteurs des LDL.

L'administration de doses de 10 à 300 mg/kg d'atorvastatine pendant 2 semaines à des souris présentant un déficit en récepteurs des LDL a provoqué une baisse de 14 % à 49 % des taux de CT et de C-LDL. Chez des rats nourris à la moulée, l'atorvastatine a produit une réduction des taux plasmatiques de cholestérol indépendamment de la voie d'administration, c'est-à-dire par voie alimentaire ou par gavage. Chez des cobayes nourris à la moulée, un modèle dans lequel les LDL constituent la principale fraction lipoprotéinique, l'administration de 3, 10 ou 30 mg/kg/jour d'atorvastatine par gavage pendant 2 semaines a provoqué une diminution dose-dépendante de 34 % à 57 % du taux plasmatique de CT.

La capacité de l'atorvastatine à abaisser les taux de CT et de cholestérol associé aux lipoprotéines a également été évaluée dans deux modèles d'hypercholestérolémie chez le lapin. Dans le modèle du lapin présentant une hypercholestérolémie endogène (dans lequel la plus grande partie du cholestérol plasmatique est transportée par les LDL), l'administration d'atorvastatine par voie alimentaire aux doses de 1, 3 ou 10 mg/kg pendant 6 à 7 semaines a produit une réduction de 38 % à 54 % du taux plasmatique de CT. L'efficacité de l'atorvastatine était due à une diminution de la production de LDL et d'apo B de 56 % et de 47 % respectivement. Dans le modèle du lapin soumis à un régime riche en cholestérol (dans lequel l'hypercholestérolémie résulte principalement de l'accumulation de VLDL à composante bêta), l'administration d'atorvastatine, à raison de 2,5 mg/kg avec un régime alimentaire comprenant 0,5 % de cholestérol, 3 % d'huile d'arachide et 3 % d'huile de noix de coco pendant deux semaines, a entraîné une réduction des taux plasmatiques de CT, de C-VLDL et de C-LDL de 35 %, 44 % et 21 % respectivement.

Chez des chiens sensibilisés par la cholestyramine, l'administration d'atorvastatine par voie orale à des doses de 0,3 à 10 mg/kg pendant trois semaines a produit une réduction dose-dépendante de 15 % à 41 % du taux plasmatique de CT. Chez des porcs miniatures soumis à un régime riche en cholestérol (400 mg/jour) dont 34 % des calories provenaient des lipides, l'administration pendant trois semaines de 3 mg/kg d'atorvastatine en capsules de gélatine a provoqué une réduction des taux plasmatiques de CT et de C-LDL de 15 % et 27 % respectivement. Ces réductions ont été associées à une baisse de 23 % à 29 % des taux plasmatiques de VLDL et d'apo B-LDL et du capital d'apo B, ainsi qu'à une diminution du taux de production de l'apo B-VLDL et de l'apo B-LDL de 21 % et 26 % respectivement.

L'administration de doses de 10, 30, 100 ou 300 mg/kg d'atorvastatine à des souris mâles et femelles dépourvues de récepteurs des LDL a entraîné une réduction des taux plasmatiques de TG allant jusqu'à 39 %. Cet effet n'était pas dose-dépendant et n'était pas associée à une variation du taux de production des TG. Administrée par voie alimentaire à raison de 100 mg/kg à des rats nourris à la moulée, l'atorvastatine a fait baisser de 30 % le taux plasmatique de TG. Toutefois, administrée par gavage aux doses de 25 et 100 mg/kg, l'atorvastatine a produit une réduction du taux de TG de 33 % et 75 % respectivement. Chez le rat nourri au saccharose, un modèle d'hypertriglycéridémie due à une production accrue de TG-LDL, l'atorvastatine a réduit les taux plasmatiques de TG de 26 % à 53 % à des doses de 1 à 30 mg/kg, et, aux doses de 10 et 30 mg/kg,

elle a provoqué des taux de sécrétion de TG de 43 % et 66 % respectivement. Une variation des taux plasmatiques de TG a également été observée chez le cobaye, le lapin et le porc miniature.

L'atorvastatine a produit une réduction de 21 % de la sécrétion d'apo B provoquée par les oléates dans des cellules de la lignée hépatocytaire humaine HEP-G2 intactes traitées par des oléates, et de 25 % la teneur intracellulaire en apo B. Elle a en outre augmenté la dégradation intracellulaire d'apo B et a empêché la translocation de l'apo B dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE) dans des cellules HEP-G2 perméabilisées; cet effet a été associé à une baisse de la quantité de particules d'apo B présentes dans la fraction microsomiale.

L'administration d'une dose orale unique d'atorvastatine a inhibé la synthèse des stérols (mesurée par l'incorporation d'acétate marqué [<sup>14</sup>C] dans les lipides) chez le rat. La dose d'atorvastatine permettant de produire une inhibition de 50 % la synthèse des stérols (DE<sub>50</sub>) se situe entre de 0,61 et 3,4 mg/kg. La durée de l'inhibition produite par l'atorvastatine était comparable à celle que l'on observe avec d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, mais ladite inhibition était plus persistante, de 34 % en moyenne au cours des huit premières heures suivant l'administration. L'atorvastatine et ses métabolites inhibent à peu près autant l'un que l'autre l'HMG Co-A réductase (ce dont témoigne la mesure de l'incorporation d'HMG Co-A marquée dans le mévalonate).

#### Potentiel antiathérogène de l'atorvastatine

Le potentiel antiathérogène de l'atorvastatine a été déterminé dans des modèles de progression et de régression des lésions athéroscléreuses chez le lapin. Dans tous ces modèles, les lésions athéroscléreuses ont été provoquées par une hypercholestérolémie et une dénudation répétée de l'endothélium artériel.

La formation des lésions athéroscléreuses a été évaluée dans l'aorte thoracique et dans l'artère ilio-fémorale dénudée de façon répétée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande hypercholestérolémiques soumis à un régime alimentaire comprenant 0,5 % de cholestérol, 3 % d'huile d'arachide et 3 % d'huile de noix de coco administré pendant 8 semaines, seul ou avec 2,5 mg/kg d'atorvastatine, de lovastatine, de pravastatine ou de simvastatine. Le traitement est resté sans effet sur le contenu lipidique de l'artère ilio-fémorale. Toutefois, l'atorvastatine a entraîné une baisse significative de la teneur de l'aorte thoracique en esters du cholestérol (55 %) et en cholestérol libre (45 %). Elle a également entraîné une réduction significative (69 %) de la surface de section transversale de la lésion ilio-fémorale, de même qu'une baisse de 71 % du contenu en monocytes-macrophages. Dans l'aorte thoracique descendante, foyers de lésions athéroscléreuses spontanées provoquées par le régime alimentaire, l'atorvastatine a réduit de manière significative le pourcentage de lésions athéroscléreuses macroscopiques.

La capacité de l'atorvastatine à freiner la formation des lésions athéroscléreuses complexes et à favoriser la régression des lésions riches en lipides a été évaluée dans un autre modèle d'athérosclérose chez le lapin. Ainsi, lors d'une première phase d'induction de lésions d'une durée de 15 semaines, les animaux d'abord ont été soumis à un régime comprenant 0,5 % de cholestérol, 3 % d'huile d'arachide, 3 % d'huile de noix de coco (9 semaines), puis à un régime comprenant 0 % de cholestérol, 3 % d'huile d'arachide et 3 % d'huile de noix de coco (6 semaines), afin de normaliser le plus possible les taux plasmatiques de cholestérol dans tous les groupes de traitement. L'administration d'atorvastatine (5 mg/kg pendant 8 semaines) avec l'alimentation à base de moulée

riche en lipides a réduit de 27 % à 41 % la teneur en esters du cholestérol de l'artère ilio-fémorale et de l'aorte thoracique, sans modifier l'étendue macroscopique des lésions de l'aorte thoracique ni le nombre de plaques fibreuses. L'atorvastatine a également réduit de 37 % la teneur en esters du cholestérol de l'artère ilio-fémorale, par comparaison avec les teneurs initiales (la différence a été déterminée par autopsie d'un groupe d'animaux avant l'administration du traitement). L'analyse morphométrique de l'artère ilio-fémorale a révélé que l'atorvastatine avait réduit la surface de section transversale des lésions de 40 % et le contenu en monocytes-macrophages de 60 %.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'atorvastatine administrée en doses uniques par voie orale ou intraveineuse a été évaluée chez la souris, le rat et le chien. Les résultats figurent dans le tableau 19.

**Tableau 19 — Études sur la toxicité aiguë de l'atorvastatine administrée par voie orale ou intraveineuse.**

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Observations
Souris	Mâle/femelle	Orale	200 – 5000	Aucun décès
Souris	Mâle/femelle	IV	0,4 – 4	Aucun décès
Rat	Mâle/femelle	Orale	200 – 5000	Aucun décès
Rat	Mâle/femelle	IV	0,4 – 4	Aucun décès
Chien	Mâle/femelle	Orale	10 – 400	Aucun décès
Chien	Mâle/femelle	IV	0,4 – 4	Aucun décès

La toxicité aiguë de l'atorvastatine chez les rongeurs et chez le chien est faible. Chez la souris et le rat, les doses létales médianes sont supérieures à 5000 mg/kg pour la voie orale.

### Études sur la toxicité subaiguë et chronique

Le tableau ci-après indique quel sont les organes cibles qui ont été affectés par l'atorvastatine dans les études de toxicité à doses multiples chez le rat (2 à 52 semaines) et chez le chien (2 à 104 semaines). Compte tenu de l'étendue des doses administrées, de la puissance de l'effet inhibiteur de l'atorvastatine sur la synthèse du mévalonate et du rôle essentiel de l'HMG Co-A réductase dans le maintien de l'homéostasie cellulaire, la diversité des effets observés n'a rien d'étonnant.

**Tableau 20 — Organes cibles affectés par l'atorvastatine dans les études menées chez l'animal.**

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

\* Effet observé par suite de l'administration de doses élevées intolérables (280 mg/kg).

Le tableau 21 ci-après résume les effets indésirables observés au cours des études de toxicité à long terme chez le rat (52 semaines) et chez le chien (104 semaines).

**Tableau 21 — Effets indésirables de l'atorvastatine dans les études à long terme.**

Espèce/observations	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)
<b>RAT</b>		
Atypie hépatocellulaire	70	5
Hyperplasie des canaux biliaires <sup>1</sup>	125	70
Acanthose gastrique non glandulaire	125	70
<b>CHIEN</b>		
Décès <sup>2</sup>	120	40
Granulomatose hépatocellulaire <sup>3</sup>	10	ND
Nécrose hépatocellulaire <sup>3</sup>	120	40
Œdème/hémorragie de la vésicule biliaire <sup>3</sup>	120	40
Hyperplasie des canaux biliaires <sup>3</sup>	120	10
Ulcères intestinaux et nécroses unicellulaires <sup>3</sup>	120	40
Nécrose des muscles squelettiques (langue) <sup>2</sup>	120	40

<sup>1</sup> Effet présent seulement à la 26<sup>e</sup> semaine; non observé à la 52<sup>e</sup> semaine.

<sup>2</sup> Effet observé à la 7<sup>e</sup> ou à la 9<sup>e</sup> semaine.

<sup>3</sup> Effet observé à la 52<sup>e</sup> semaine ou chez des chiens moribonds, moins prononcé après une période de sevrage de 12 semaines (64<sup>e</sup> semaine), et non observé après 104 semaines de traitement.

ND = Non déterminé.

Les résultats des études de toxicité à long terme indiquent que comme dans le cas d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, le foie est le principal organe cible de l'atorvastatine. Cela n'a d'ailleurs rien d'étonnant si l'on songe que le foie est l'organe qui est le plus exposé au médicament après administration par voie orale et qu'il constitue le principal siège des effets médicamenteux de l'atorvastatine. Chez le rat comme chez le chien, les modifications hépatiques se sont atténuées avec le temps (c'est-à-dire qu'elles étaient moins prononcées au terme des 52 ou 104 semaines de l'étude), ce qui semble indiquer qu'il se produit une réponse adaptative au médicament.

L'hémorragie cérébrale, la dégénérescence du nerf optique, l'opacité du cristallin et l'atrophie testiculaire n'ont pas été observées chez les chiens traités par l'atorvastatine pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 120 mg/kg/j.

#### Études sur le pouvoir carcinogène et mutagène

L'atorvastatine ne s'est pas révélée carcinogène chez le rat à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg par jour administrées pendant 2 ans. La dose de 100 mg/kg par jour est 63 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (soit 80 mg ou 1,6 mg/kg pour un sujet de 50 kg) et entraîne une ASC<sub>0-24 h</sub> 8 à 16 fois plus élevée.

De l'atorvastatine a été administrée à des souris aux doses de 100, 200 ou 400 mg/kg/jour pendant 2 ans. La dose de 400 mg/kg — 250 fois supérieure à la dose maximale recommandée en mg/kg chez l'humain et produisant, d'après l'ASC<sub>0-24 h</sub>, une exposition systémique 6 à 11 fois plus élevée

— a entraîné une augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles et de carcinomes hépatocellulaires chez les femelles. Aucun signe d'augmentation de l'incidence de tumeurs dues au traitement n'a été observé avec les doses les plus faibles de 100 et 200 mg/kg/jour (c.-à-d. jusqu'à 125 fois la dose maximale recommandée en mg/kg chez l'humain, laquelle, d'après l'ASC<sub>0-24 h</sub>, entraîne une exposition systémique 3 fois plus élevée).

L'atorvastatine ne s'est pas révélée mutagène ni clastogène lors de 4 épreuves *in vitro* avec ou sans activation métabolique, ni lors d'un essai *in vivo*. Le test de Ames sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, et le test de mutation directe *in vitro* du gène codant l'HGPRT dans des cellules de poumon de hamster chinois ont donné des résultats négatifs. L'atorvastatine n'a pas produit d'augmentation significative des aberrations chromosomiques lors de l'essai *in vitro* sur des cellules de poumon de hamster chinois, et elle a donné des résultats négatifs dans le test du micronoyau *in vivo* dans des cellules de souris.

#### Études sur la reproduction et la tératogénèse

Aucun effet indésirable sur la fécondité ou la reproduction n'a été observé chez des rats ayant reçu de l'atorvastatine à des doses allant jusqu'à 175 mg/kg/jour ni chez des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 225 mg/kg/jour. Ces doses représentent de 100 à 140 fois la dose maximale recommandée en mg/kg chez l'humain. Chez le chien, l'administration d'atorvastatine pendant 2 ans à des doses de 10, 40 ou 120 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable sur les spermatozoïdes ou sur les paramètres du sperme, non plus que sur l'histopathologie des organes reproducteurs. L'atorvastatine ne s'est révélée tératogène ni chez le rat, ni chez le lapin.

## RÉFÉRENCES

1. Alaupovic P, Heinson 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;10:307-310.
6. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, et al. 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 Studies (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 al. Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients (Letters to the Editor) *Clinical Pharmacology & Therapeutics* vol. 76 no. 4: 388-391 (October 2004).
18. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, et al. 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 (July 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 al; 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. al. 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, Jones 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 al; 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 LIPITOR, Pfizer Canada inc. 20 mars 2017. Numéro de contrôle : 200017.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pratio-ATORVASTATIN**  
comprimés d'atorvastatine calcique  
10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg d'atorvastatine  
(sous forme d'atorvastatine calcique)

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ratio-ATORVASTATIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ratio-ATORVASTATIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Veuillez lire attentivement l'information contenue dans ce dépliant. Si vous ou votre enfant avez des questions, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ratio-ATORVASTATIN :

Votre médecin vous a prescrit ces comprimés afin d'abaisser votre taux de cholestérol et celui d'autres lipides (comme les triglycérides) présents dans le sang, ainsi que pour prévenir les maladies cardiovasculaires comme la crise cardiaque. En concentrations élevées, le cholestérol et les autres lipides peuvent obstruer les vaisseaux sanguins qui acheminent le sang et l'oxygène au cœur, ce qui peut causer une maladie cardiaque.

ratio-ATORVASTATIN peut également être utile, sur l'avis du médecin, pour le traitement des enfants de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (taux de cholestérol élevés hérités de l'un des deux parents) et qui ont des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire ou qui présentent au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire.

ratio-ATORVASTATIN fait partie du traitement que le médecin a élaboré avec vous (ou votre enfant) afin que vous puissiez demeurer en bonne santé. Tout dépendant de votre état de santé et de votre mode de vie, le médecin pourrait aussi vous recommander :

- de modifier votre régime alimentaire, afin de réduire votre poids et votre taux de cholestérol, d'augmenter votre apport de fibres et de diminuer votre consommation de gras saturés;
- de suivre un programme d'exercices adapté à votre état ou à celui de votre enfant;
- de cesser de fumer ou d'éviter de fréquenter des endroits où l'on fume;
- de renoncer à l'alcool ou d'en consommer moins.

Suivez à la lettre les instructions données par votre médecin.

##### Les effets de ratio-ATORVASTATIN :

ratio-ATORVASTATIN fait partie d'une classe de médicaments appelés « statines » ou, plus spécifiquement, *inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase*. L'HMG Co-A réductase est une enzyme qui sert à la régulation du taux de cholestérol dans l'organisme. Les statines, quant à elles, s'emploient en association avec un programme d'exercices et des modifications du régime alimentaire, afin de maîtriser la quantité de cholestérol produite par l'organisme.

ratio-ATORVASTATIN peut aider votre organisme à :

- diminuer les taux de cholestérol-LDL (c.-à-d. le mauvais cholestérol), de triglycérides et des autres lipides dans le sang;
- augmenter les taux de cholestérol-HDL (c.-à-d. le bon cholestérol);
- diminuer le rapport du cholestérol total au cholestérol-HDL (rapport CT:C-HDL), c'est-à-dire le rapport entre le mauvais cholestérol et le bon cholestérol.

ratio-ATORVASTATIN diminue aussi le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral chez les personnes qui présentent de multiples facteurs de risque de maladie coronarienne, tels que l'hypertension (« haute pression ») et le diabète. Chez les personnes qui ont déjà eu une crise cardiaque, ratio-ATORVASTATIN réduit le risque de récurrences.

ratio-ATORVASTATIN ne peut être obtenu que sur ordonnance du médecin.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ratio-ATORVASTATIN :

Votre enfant ou vous-même ne devez pas utiliser ratio-ATORVASTATIN si l'une des circonstances suivantes s'applique à vous :

- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients de ce médicament (voir les sections « L'ingrédient médicamenteux est » et « Les ingrédients non médicamenteux importants sont »);
- vous avez une maladie du foie ou présentez une élévation inexplicable des enzymes hépatiques;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

L'atorvastatine calcique.

##### Les ingrédients non médicamenteux sont :

Les comprimés ratio-ATORVASTATIN renferment également les ingrédients suivants : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de titane, eau purifiée, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, macrogol/PEG 3350, polysorbate 80, stéarate de magnésium et talc.

##### Les formes posologiques sont :

ratio-ATORVASTATIN est offert en quatre teneurs : 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg d'atorvastatine sous forme d'atorvastatine calcique.

#### 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 chez votre enfant ou vous-même au cours du traitement par ratio-ATORVASTATIN.

#### Avant de prendre ce médicament :

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous ou à votre enfant, mentionnez-le à votre médecin ou à votre pharmacien AVANT de prendre ratio-ATORVASTATIN :

- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Comme les composés à base de cholestérol sont des éléments essentiels au développement du fœtus, les agents hypocholestérolémiants peuvent nuire au fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent donc discuter avec leur médecin des risques de ce genre de traitement pour le fœtus ainsi que de l'importance de la contraception. ratio-ATORVASTATIN ne doit pas être pris par les femmes enceintes. Les femmes qui deviennent enceintes au cours du traitement doivent cesser immédiatement de prendre le médicament et consulter leur médecin.
- Vous allaitez ou prévoyez le faire. Ce médicament peut se retrouver dans le lait maternel.
- Vous êtes atteint d'un trouble de la glande thyroïde.
- Vous avez déjà fait un AVC ou un mini-AVC.
- Vous prenez régulièrement *au moins trois* consommations d'alcool par jour.
- Vous prenez déjà un médicament pour abaisser le cholestérol comme un fibrate (gemfibrozil, fénofibrate), de la niacine ou de l'ézétimibe.
- Vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires.
- Vous avez déjà souffert de troubles musculaires (douleur, sensibilité) après avoir utilisé un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (ces agents du nom de *statine*, comme l'atorvastatine [ratio-ATORVASTATIN], la fluvastatine [Lescol], la lovastatine [Mevacor], la pravastatine [Pravachol], la rosuvastatine [Crestor] ou la simvastatine [Zocor]) ou y êtes devenu allergique ou intolérant.
- Vous avez une maladie du foie ou du rein.
- Vous faites du diabète (en pareil cas, il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie de ratio-ATORVASTATIN).
- Vous avez subi une lésion tissulaire ou une opération chirurgicale.
- Vous pratiquez une activité physique très intense.
- Vous prenez de l'acide fusidique.

Le taux de sucre dans votre sang peut augmenter légèrement lorsque vous prenez ratio-ATORVASTATIN. Vous devriez discuter avec votre médecin des risques de développer un diabète.

ratio-ATORVASTATINE peut causer des douleurs ou une faiblesse musculaires qui ne disparaissent pas, même après l'arrêt du traitement.

Les effets de l'atorvastatine calcique, administrée aux doses de 10 mg ou 20 mg, ont été étudiés chez des garçons et des filles (ayant déjà leurs menstruations) de 10 à 17 ans. Ils n'ont cependant pas fait l'objet d'études chez les patients n'ayant pas encore atteint la puberté ou chez les moins de 10 ans. Les adolescentes doivent discuter avec leur médecin des risques que peut poser ratio-ATORVASTATIN pour le fœtus, ainsi que de l'importance de la contraception.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme tout médicament, ratio-ATORVASTATIN peut interagir avec d'autres agents. Si vous prenez déjà d'autres médicaments, mentionnez-le à votre médecin ou à votre pharmacien, qu'il s'agisse de produits en vente libre ou non, ou encore de produits naturels. Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec ratio-ATORVASTATIN, mentionnons les suivants :

- corticostéroïdes (cortisone ou autres produits apparentés)
- cyclosporine (Sandimmune®)
- gemfibrozil (Lopid®)
- fénofibrate (Lipidil® Micro) ou bésafibrate (Bezalip®)
- niacine (acide nicotinique) à des doses qui réduisent les lipides
- érythromycine, clarithromycine ou azoles antifongiques (kétoconazole ou itraconazole)
- néfazodone (Serzone®)
- sulfate d'indinavir (Crixivan®), mélysate de nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), mélysate de saquinavir (Invirase®) lopinavir/ritonavir (p. ex. Kaletra®), télaprévir (Incivek®), tipranavir (Aptivus®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Telzir®) bocoprévir (VICTRELIS®)
- acide fusidique (Fucidin®)
- digoxine
- diltiazem
- éfavirenz, rifampicine
- antiacides (prises fréquentes); un intervalle de 2 heures doit être respecté entre la prise d'antiacides et la prise de ratio-ATORVASTATIN
- colchicine
- jus de pamplemousse – en particulier si vous consommez 1,2 L ou plus d'un seul coup.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Bien souvent, les effets néfastes d'un taux élevé de cholestérol ne deviennent évidents qu'au fil du temps. C'est pourquoi il est important que votre enfant ou vous-même suiviez les directives du médecin. Vous (ou votre enfant) et le médecin devrez surveiller votre taux de cholestérol (ou celui de votre enfant) de manière à vous assurer qu'il baisse à un niveau qui ne présente pas de danger. Voici quelques conseils importants :

- Suivez le régime alimentaire et le programme d'exercice et de maintien du poids que le médecin a établis à votre intention ou à celle de votre enfant.
- Prenez ratio-ATORVASTATIN en une seule dose. Vous pouvez le prendre avec ou sans aliments, pourvu que ce ne soit

pas avec du jus de pamplemousse. Les médecins conseillent généralement à leurs patients de prendre ratio-ATORVASTATIN le soir.

- Ne modifiez pas la posologie à moins que votre médecin vous le recommande.
- Si votre enfant ou vous-même tombez malade, ou si vous devez subir une opération ou recevoir d'autres traitements médicaux, mentionnez au médecin ou au pharmacien que vous prenez ratio-ATORVASTATIN.
- Si votre enfant ou vous-même devez prendre d'autres médicaments (en vente libre ou non), consultez d'abord votre médecin ou votre pharmacien.
- Si, pour une raison ou une autre, votre enfant ou vous-même devez consulter un autre médecin, n'oubliez surtout pas de lui mentionner que vous prenez ratio-ATORVASTATIN.
- ratio-ATORVASTATIN a été prescrit pour votre usage personnel ou pour celui de votre enfant seulement. Ne donnez vos comprimés à personne d'autre.

**Dose habituelle :**

Adultes : La dose initiale recommandée de ratio-ATORVASTATIN est de 10 ou 20 mg, 1 fois par jour, selon la réduction du taux de C-LDL que l'on souhaite obtenir. Chez les patients ayant besoin d'une forte réduction du taux de C-LDL (supérieure à 45 %), le traitement peut commencer par une dose de 40 mg, 1 fois par jour. L'intervalle posologique de ratio-ATORVASTATIN est de 10 à 80 mg, 1 fois par jour. La dose maximale est de 80 mg/jour.

La dose recommandée de ratio-ATORVASTATIN dans les cas des personnes qui ont déjà eu une crise cardiaque est de 10 à 80 mg, 1 fois par jour.

Enfants (âgés de 10 à 17 ans) : La dose initiale recommandée de ratio-ATORVASTATIN est de 10 mg/jour; la posologie maximale recommandée est de 20 mg/jour.

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si votre enfant ou vous-même avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que possible, sauf s'il est presque l'heure de la prochaine. Dans ce cas, laissez tomber la dose oubliée et ne prenez que la suivante. Ne prenez pas deux doses à la fois.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Tous les médicaments peuvent causer des effets indésirables, mais la plupart des personnes qui prennent ce médicament n'en éprouvent aucun. Toutefois, consultez votre médecin ou votre pharmacien sans tarder si l'une des manifestations suivantes persiste ou devient gênante :

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

Dans de très rares cas, certains patients peuvent souffrir de jaunisse ou d'une maladie du foie appelée *hépatite* (une inflammation du foie).

Effets secondaires possibles associés à l'emploi de certaines statines :

- problèmes respiratoires, y compris toux persistante, essoufflement ou fièvre;
- dysfonction érectile (difficulté à avoir ou à maintenir une érection);
- troubles du sommeil (difficultés à s'endormir ou à demeurer endormi), y compris insomnie et cauchemars;
- troubles de l'humeur, incluant la dépression;
- troubles de la mémoire, confusion et perte de mémoire.

Comme ratio-ATORVASTATIN peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ratio-ATORVASTATIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rares	Douleurs musculaires inexplicables		√	
	Sensibilité ou faiblesse musculaires		√	
	Faiblesse générale, en particulier si vous ne vous sentez pas bien		√	
	Urine brunâtre ou qui a changé de couleur		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Fréquence inconnue	Augmentation du taux de sucre dans le sang : besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la faim et de la soif	√		

Le présent dépliant a été rédigé par :  
 Teva Canada Limitée  
 30 Novopharm Court  
 Toronto (Ontario)  
 M1B 2K9  
 Canada

www.tevacanada.com

Dernière révision : Le 08 septembre 2017

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

**Rangez toujours vos médicaments hors de la portée des enfants.**

Conservez ratio-ATORVASTATIN à la température ambiante (15 à 30 °C), en évitant les endroits chauds et humides, comme la salle de bain et la cuisine. Gardez les comprimés à l'abri de l'humidité, de la chaleur et de la lumière dans un contenant fermé hermétiquement.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Télécopieur : 1-416-335-4472