

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN

Comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine

De bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique solvate de propylèneglycol)

Comprimés dosés à 5/10 mg, à 5/20 mg, à 5/40 mg et à 5/80 mg;
à 10/10 mg, à 10/20 mg, à 10/40 mg et à 10/80 mg, voie orale

Norme Apotex

Antihypertenseur-antiangineux et régulateur du métabolisme des lipides

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
23 août 2013

Date de révision :
19 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270896

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur	2023-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	18
7.1.3 Enfants.....	18
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	20
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	25
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	27
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	27
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	29
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	29
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	29
9.3 Interactions médicament-comportement.....	31
9.4 Interactions médicament-médicament.....	32
9.5 Interactions médicament-aliment.....	48
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	49

9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	49
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	49
10.1	Mode d'action.....	49
10.2	Pharmacodynamie.....	51
10.3	Pharmacocinétique.....	53
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	57
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	57
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		58
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	58
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	60
14.1	Essais cliniques par indication.....	60
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	69
15	MICROBIOLOGIE.....	70
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	70
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	83
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		84

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN (amlodipine/atorvastatine) est indiqué chez les patients pour qui un traitement tant par l'amlodipine que par l'atorvastatine est approprié, en particulier chez ceux qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire.

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN ne doit pas être prescrit comme traitement initial. La dose d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN doit être déterminée par le réglage individuel de chaque composant (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.1 Enfants

Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité amlodipine/atorvastatine n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie. Toutefois, des études ont été menées dans cette même population pour évaluer l'amlodipine et l'atorvastatine administrées seules (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN (amlodipine/atorvastatine) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- chez les patients souffrant d'hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg) et chez les patients présentant une maladie hépatique active ou des élévations persistantes et inexplicables des taux de transaminases sériques à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- Durant la grossesse et chez les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

- chez les patients traités par des antiviraux contre le virus de l'hépatite C (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- chez les patients qui prennent de la cyclosporine, un immunosuppresseur (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN (amlodipine/atorvastatine) est une association médicamenteuse composée de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique,
- qui n'est pas destinée au traitement initial.
- La posologie atorvastatine doit être individualisée en fonction des taux de C-LDL et de TG et du rapport CT/C-HDL au départ, de manière à parvenir aux valeurs lipidiques recommandées au moyen de la plus faible dose nécessaire pour atteindre le taux de C-LDL souhaité. Les taux lipidiques doivent être mesurés périodiquement et, au besoin, la posologie atorvastatine doit être modifiée d'après les taux lipidiques cibles recommandés dans les lignes directrices.
- Avant de recevoir un traitement par atorvastatine, les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard, qui doit se poursuivre pendant le traitement par atorvastatine. Un programme de surveillance du poids et d'exercices physiques doit être mis sur pied si le médecin le juge approprié.
- Avant d'entreprendre un traitement par l'atorvastatine, il convient d'exclure les causes secondaires des hausses des taux plasmatiques de lipides. Il faut également procéder à un bilan lipidique.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Chez les adultes, la posologie d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN doit être individualisée en fonction de la tolérance du patient et de l'efficacité de chacun des composants, dont la dose doit être réglée de la manière expliquée ci-dessous. L'emploi d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN est contre-indiqué chez l'enfant.

Amlodipine

- Administration chez l'adulte

Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la dose initiale recommandée de bésylate d'amlodipine est de 5 mg, une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter la dose après 1 ou 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 10 mg, 1 fois par jour.

- Administration chez les patients âgés et dans les cas de dysfonction rénale

La dose initiale recommandée chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux qui souffrent d'une dysfonction rénale est de 5 mg, une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter progressivement la dose tout en surveillant de près l'état du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

- Administration dans les cas de dysfonction hépatique

On n'a pas établi la posologie du médicament chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique. Quand on administre de l'amlodipine à ces patients, on doit régler soigneusement la posologie en augmentant graduellement la dose en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au traitement. On devrait songer à la possibilité d'amorcer le traitement avec une dose de 2,5 mg, 1 fois par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Atorvastatine

- Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie combinée (mixte), y compris l'hyperlipidémie familiale mixte

La dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 ou de 20 mg, 1 fois par jour, selon la réduction du taux de C-LDL requise. Chez les patients ayant besoin d'une forte réduction du taux de C-LDL (supérieure à 45 %), le traitement peut être amorcé à la dose de 40 mg, 1 fois par jour. La gamme posologique de l'atorvastatine est de 10 à 80 mg, 1 fois par jour. La réponse au traitement se manifeste dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement et atteint habituellement son maximum après 2 à 4 semaines. Cette réponse se maintient durant le traitement de longue durée. Les ajustements posologiques, au besoin, doivent être effectués à des intervalles de 2 à 4 semaines. La dose maximale est de 80 mg par jour.

- Dyslipidémies graves

Chez les patients atteints de dyslipidémies graves, y compris d'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote et de dysbétalipoprotéïnémie (type III), il peut être nécessaire d'administrer APO-ATORVASTATIN à des doses plus élevées (jusqu'à 80 mg/jour) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Prévention de la maladie cardiovasculaire

La dose initiale recommandée d'atorvastatine pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde est de 10 mg, 1 fois par jour.

Pour la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, la posologie optimale va de 10 à 80 mg d'atorvastatine 1 fois par jour; le choix de la dose est laissé à la discrétion du médecin

prescripteur, qui devra tenir compte des bienfaits escomptés et des considérations relatives à l'innocuité pour chaque patient traité.

- Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue ou d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min [$< 0,5$ mL/s]), il faut administrer la dose la plus faible (10 mg par jour) d'atorvastatine. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#).

- Arrêt du traitement

Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Si l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) montre des signes de progression, notamment en cas d'augmentation persistante à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, il faut prescrire un comprimé APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à teneur moins élevée en atorvastatine ou cesser le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Si des lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère surviennent au cours du traitement par APO-AMLODIPINE-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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Il faut mettre un terme au traitement par l'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie ou d'augmentation marquée des taux de créatine phosphokinase (CPK) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

L'emploi concomitant d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le traitement par APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN doit être interrompu temporairement ou définitivement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës et graves pouvant évoquer une myopathie ou qui présente un facteur de risque le prédisposant à l'insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, infection aiguë grave, hypotension, intervention chirurgicale importante, traumatisme, graves troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques, et convulsions non maîtrisées) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

Bien qu'à ce jour le syndrome d'hypersensibilité n'ait pas encore été décrit, l'administration

d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN doit être interrompue définitivement si une hypersensibilité est soupçonnée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance](#)).

Si l'on soupçonne qu'un patient est atteint de pneumopathie interstitielle, le traitement par la statine doit être interrompu (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

4.4 Administration

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN peut être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose à l'heure prévue, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins qu'il soit presque l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, le patient doit attendre la prochaine dose prévue et reprendre son schéma posologique habituel. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN chez l'être humain.

Amlodipine

Symptômes

Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive entraînant une hypotension marquée, qui peut se prolonger, et parfois, une tachycardie réflexe. Chez l'humain, l'expérience de cas de surdosage par le composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN est limitée. Le lavage gastrique peut parfois être utile. Chez des volontaires sains, l'administration de charbon dans les 2 heures suivant la prise de 10 mg d'amlodipine a ralenti la vitesse d'absorption de cette dernière. Un patient qui avait ingéré 70 mg d'amlodipine et une benzodiazépine est tombé en état de choc, lequel s'est montré réfractaire au traitement. Le patient est alors décédé. Chez un enfant de 19 mois qui avait ingéré 30 mg d'amlodipine (environ 2 mg/kg), on n'a observé aucun signe d'hypotension, mais une tachycardie (180 battements/min) a été observée. On lui a administré du sirop d'ipéca 3 heures et demie après l'ingestion et on l'a gardé en observation (jusqu'au lendemain); on n'a noté aucune séquelle.

Traitement

Une hypotension d'importance clinique due à un surdosage nécessite un soutien cardiovasculaire actif, notamment la surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire, l'élévation des membres et la surveillance du volume des liquides circulants et du débit urinaire. Un vasoconstricteur (comme la norépinéphrine) peut être utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle,

à la condition qu'il n'y ait aucune contre-indication. Étant donné que l'amlodipine se lie en grande partie aux protéines, il est peu probable que l'hémodialyse soit d'une grande utilité.

L'administration de gluconate de calcium par la voie intraveineuse peut contribuer à corriger les effets du blocage des canaux calciques. Il y a prolongation de la clairance de l'amlodipine chez les patients âgés et chez ceux dont la fonction hépatique est altérée. Étant donné que l'absorption de l'amlodipine se fait lentement, le lavage gastrique peut parfois être utile.

Atorvastatine

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le surdosage par le composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN. En cas de surdose, le patient doit faire l'objet d'un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être instaurées, au besoin. Étant donné la forte capacité de liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'hémodialyse augmente de manière significative la clairance du médicament.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés (amlodipine/atorvastatine) : 5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg 5/80 mg; 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg, et 10/80 mg	Acétate de calcium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium. En plus des ingrédients non médicinaux susmentionnés, les comprimés de 10 mg d'amlodipine renferment aussi de la laque d'aluminium contenant de l'indigotine 12 à 14 % (bleu n° 2).

Les comprimés APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN (bésylate d'amlodipine et atorvastatine calcique) sont conçus pour l'administration par voie orale d'une association de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique solvate de propylèneglycol), et sont offerts en doses de 5 mg/10 mg, 5 mg/20 mg, 5 mg /40 mg, 5 mg/80 mg, 10 mg/10 mg,

10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg, respectivement.

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à 5 mg/10 mg : Chaque comprimé renferme 5 mg d'amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine et 10 mg d'atorvastatine sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique. Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 5/10 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés (10 x 10).

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à 5 mg/20 mg : Chaque comprimé renferme 5 mg d'amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine et 20 mg d'atorvastatine sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique. Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 5/20 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés (10 x 10).

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à 5 mg/40 mg : Chaque comprimé renferme 5 mg d'amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine et 40 mg d'atorvastatine sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique. Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 5/40 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés (10 x 10).

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à 5 mg/80 mg : Chaque comprimé renferme 5 mg d'amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine et 80 mg d'atorvastatine sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique. Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 5/80 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 50 comprimés (5 x 10).

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à 10 mg/10 mg : Chaque comprimé renferme 10 mg d'amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine et 10 mg d'atorvastatine sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique. Comprimé bleu, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 10/10 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés (10 x 10).

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à 10 mg/20 mg : Chaque comprimé renferme 10 mg d'amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine et 20 mg d'atorvastatine sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique. Comprimé bleu, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 10/20 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés (10 x 10).

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à 10 mg/40 mg : Chaque comprimé renferme 10 mg d'amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine et 40 mg d'atorvastatine sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique. Comprimé bleu, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 10/40 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés (10 x 10).

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à 10 mg/80 mg : Chaque comprimé renferme 10 mg d'amlodipine sous forme de bésylate d'amlodipine et 80 mg d'atorvastatine sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique. Comprimé bleu, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « 10/80 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 50 comprimés (5 x 10).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il faut conseiller aux patients d'informer les professionnels de la santé qu'ils ont déjà suivi un traitement par l'atorvastatine ou un autre hypolipidémiant.

Appareil cardiovasculaire

AVC hémorragique chez les patients ayant subi depuis peu un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT)

La plus forte dose d'atorvastatine (80 mg) a été associée à un risque accru d'AVC hémorragique comparativement à un placebo dans une analyse *a posteriori* d'une étude clinique menée chez 4 731 patients ne souffrant pas de maladie coronarienne qui avaient subi un AVC ou un AIT au cours des six mois précédents. Les patients qui présentaient un AVC hémorragique lors de l'admission à l'étude semblaient exposés à un risque plus élevé de récurrence. Il faut évaluer avec soin le risque d'AVC hémorragique avant d'amorcer un traitement par l'atorvastatine chez les patients ayant subi depuis peu (1 à 6 mois) un AVC ou un AIT.

Intensification de l'angine de poitrine ou survenue d'un infarctus du myocarde

Il est arrivé en de rares occasions que des patients, particulièrement en présence d'une coronaropathie obstructive grave, ont vu augmenter la fréquence, la durée et/ou la gravité de leur angine de poitrine ou ont subi un infarctus aigu du myocarde dès l'amorce d'un traitement par un inhibiteur calcique ou après une augmentation de la dose. On n'a pas élucidé le mécanisme à l'origine de cet effet.

Obstacle à l'éjection (sténose aortique)

On doit faire preuve de prudence quand on administre APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN en présence d'un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche (sténose aortique).

Administration aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive

En général, il est recommandé de faire preuve de prudence quand on administre un inhibiteur calcique à des patients en insuffisance cardiaque. Cependant, au cours d'essais cliniques à court et à long terme, on a observé que le composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN n'exerce généralement pas d'effets néfastes sur la survie ni sur la morbidité cardiovasculaire chez

de tels patients. Même si une bonne proportion des participants à ces essais avaient des antécédents de cardiopathie ischémique, d'angine de poitrine ou d'hypertension, ces essais n'avaient pas pour but d'évaluer le traitement de l'angine de poitrine ou de l'hypertension chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque en concomitance.

Fait important, dans un essai contrôlé par placebo sur le traitement de longue durée par l'amlodipine mené auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classes III et IV de la NYHA), la fréquence des signalements d'œdème pulmonaire a été plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe placebo.

Hypotension

À l'occasion, le composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN peut provoquer une crise hypotensive symptomatique. On recommande donc de surveiller de près la tension artérielle, particulièrement chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale et chez ceux qui prennent des médicaments dont on connaît l'effet hypotenseur.

Effet sur le taux d'ubiquinone (CoQ₁₀)

Des diminutions significatives des taux circulants d'ubiquinone ont été observées chez des patients traités par l'atorvastatine et par d'autres statines. La signification clinique d'une éventuelle carence à long terme en ubiquinone (provoquée par les statines) n'a pas été établie. On a signalé qu'une diminution du taux d'ubiquinone myocardique pourrait provoquer une insuffisance cardiaque chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive limite. Le taux de CoQ₁₀ doit être mesuré lorsque l'état clinique du patient l'exige.

Retrait des bêtabloquants

Le composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN n'assure aucune protection contre les dangers du retrait brusque d'un bêtabloquant. Un tel retrait doit donc se faire graduellement.

Œdème périphérique

À l'issue des essais cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent avec l'administration du composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN a été un œdème périphérique léger ou modéré (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). La fréquence de l'œdème périphérique s'est révélée proportionnelle à la dose; elle variait de 3,0 à 10,8 % dans la fourchette posologique de 5 à 10 mg. On doit prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets de l'aggravation d'un dysfonctionnement du ventricule gauche.

Effet sur la lipoprotéine A (Lp[a])

Chez certains patients, l'effet bénéfique de la réduction des taux de cholestérol total (CT) et de C-LDL peut être amoindri par une augmentation concomitante du taux de Lp(a). Selon les

connaissances actuelles, un taux élevé de Lp(a) serait aussi un facteur de risque de coronaropathie. Il est donc conseillé de favoriser et de maintenir les changements du mode de vie chez les patients à risque élevé traités par l'atorvastatine.

Patients atteints d'hypercholestérolémie grave

Les doses plus élevées (80 mg par jour) qui sont nécessaires chez certains patients qui présentent une hypercholestérolémie grave (y compris une hypercholestérolémie familiale) sont associées à une augmentation des concentrations plasmatiques du composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN. La prudence est donc de mise chez les patients qui présentent aussi une insuffisance rénale grave, qui sont âgés ou qui suivent un traitement concomitant par la digoxine ou des inhibiteurs de la CYP3A4 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Endocrinologie et métabolisme

Fonction endocrinienne

Comme les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase entravent la synthèse du cholestérol, il existe un risque théorique qu'ils affaiblissent la production surrénalienne et/ou gonadique de stéroïdes. Des études cliniques sur le composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase semblent indiquer que ces agents ne réduisent pas la concentration plasmatique de cortisol ni ne modifient les réserves surrénaliennes, et ne réduisent pas la concentration plasmatique basale de testostérone. Cependant, les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés dans une population suffisamment importante. On ignore s'ils exercent des effets sur l'axe hypophysogonadique chez la femme en préménopause.

Les patients traités par l'atorvastatine, un des composants d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, qui montrent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien doivent faire l'objet d'une évaluation adéquate. La prudence est de mise lors de l'administration d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou de tout autre hypocholestérolémiant à des patients recevant d'autres médicaments (p. ex. kétoconazole, spironolactone ou cimétidine) susceptibles de réduire les concentrations d'hormones stéroïdiennes endogènes.

Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c 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.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Effets hépatiques

Lors d'études cliniques sur le composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, des augmentations persistantes des taux sériques de transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale se sont produites chez < 1 % des patients traités. Lorsque la dose de l'atorvastatine était réduite, ou lorsque le traitement était interrompu ou arrêté définitivement, les taux sériques de transaminases sont revenus aux valeurs prétraitement. Les augmentations n'ont en général pas été associées à l'apparition d'un ictère ou à d'autres signes ou symptômes cliniques. La plupart des patients ont poursuivi le traitement par une dose réduite d'atorvastatine sans présenter de séquelles cliniques.

La fonction hépatique doit être évaluée avant l'amorce du traitement, puis réévaluée 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.

À l'instar d'autres produits contenant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN doit être utilisé avec précaution chez les patients qui consomment de l'alcool en quantités substantielles et/ou qui ont des antécédents de maladie du foie. Une maladie du foie active ou des élévations inexpliquées des taux de transaminases constituent des contre-indications à l'emploi du composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN; le cas échéant, il faut mettre un terme au traitement.

On ne dispose pas d'études valables sur l'administration du médicament en présence d'une dysfonction hépatique; par ailleurs, on n'a pas établi la posologie appropriée en pareil cas. Après avoir administré une dose unique de 5 mg du composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à un nombre restreint de patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, on a observé une prolongation de la demi-vie de l'amlodipine (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, il faut faire preuve de prudence quand on administre APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et surveiller les patients de près. Il peut être indiqué d'administrer une dose initiale à teneur plus faible du composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Surveillance et essais de laboratoire

Le composant atorvastatine amlodipine/atorvastatine pourrait entraîner une élévation des taux sériques de transaminases et de CK (du muscle squelettique). Au cours du diagnostic différentiel chez un patient traité par APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et qui présente une douleur thoracique, il faut doser les fractions cardiaques et non cardiaques de ces enzymes.

Appareil locomoteur

Interactions pharmacocinétiques

L'emploi des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme celui d'autres agents hypolipidémiants, a été associé à une myopathie grave, y compris une rhabdomyolyse, qui peut devenir plus fréquente si ces inhibiteurs sont administrés en même temps que des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P450. Le composant atorvastatine amlodipine/atorvastatine est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et peut, par conséquent, interagir avec des agents qui inhibent cette isoenzyme (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec le cytochrome P450](#)).

Effets musculaires

Des effets sur les muscles squelettiques, tels que la myalgie, la myosite, la myopathie et, dans de rares cas, la rhabdomyolyse, ont été rapportés chez des patients traités par le composant atorvastatine amlodipine/atorvastatine.

De rares cas de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie ont été signalés avec le composant atorvastatine amlodipine/atorvastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Une myopathie, définie par des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'une augmentation du taux de créatine kinase (CK) plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, doit être envisagée chez tout patient qui présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou des faiblesses musculaires et/ou une élévation marquée du taux de CPK. Il faut conseiller aux patients de signaler sans tarder toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables, surtout si ces signes sont accompagnés de malaise ou de fièvre. Il faut mesurer le taux de CK chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une myopathie.

Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse : À l'instar des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, en raison de sa fraction atorvastatine, doit être prescrit avec prudence aux patients présentant des facteurs les prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, comme :

- Des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- Des antécédents de toxicité musculaire en présence d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase;
- L'utilisation concomitante d'un fibraté ou de niacine;
- L'hypothyroïdie;
- L'alcoolisme;
- La pratique excessive d'exercices physiques;
- Un âge supérieur à 65 ans;
- Une insuffisance rénale;
- Une insuffisance hépatique;
- Un diabète associé à une stéatose hépatique;
- Une intervention chirurgicale ou un traumatisme;

- Un état de santé fragile;
- Les situations pouvant mener à une hausse de la concentration plasmatique de l'ingrédient actif.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente avec l'administration concomitante de médicaments qui augmentent la concentration de l'atorvastatine dans l'organisme par inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 ou de protéines transporteuses (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques; 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

On sait que les patients qui présentent une insuffisance 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'insuffisance rénale y sont également exposés. Il faut surveiller étroitement l'apparition d'effets sur les muscles squelettiques chez ces patients.

On a rapporté de rares cas de myopathie nécrosante auto-immune (MNAI) pendant ou après un traitement par les statines (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Sur le plan clinique, la MNAI se caractérise par :

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

Fonction visuelle

Les données actuelles à long terme qui se dégagent des études cliniques n'indiquent pas que le composant atorvastatine amlodipine/atorvastatine a un effet indésirable sur le cristallin, chez l'humain.

Fonction rénale

Les concentrations plasmatiques du composant atorvastatine amlodipine/atorvastatine et l'efficacité de ce médicament 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 leur administrer la dose la plus faible d'atorvastatine (10 mg par jour) par mesure de précaution et jusqu'à l'acquisition d'une plus grande expérience chez les patients atteints de maladie rénale. Des précautions semblables s'appliquent chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min [$< 0,5$ mL/s]), la dose la plus faible doit être utilisée et mise en œuvre avec prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; 4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Emploi concomitant avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4

L'administration amlodipine/atorvastatine avec des médicaments qui entraînent une forte inhibition de la CYP3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique d'amlodipine et des événements indésirables graves (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Une telle association est à éviter.

Les résultats d'une étude observationnelle ont mis en évidence un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë chez les patients âgés (> 65 ans) lorsque l'amlodipine est administrée avec la clarithromycine comparativement à son emploi avec l'azithromycine (rapport de cotes pour l'amlodipine = 1,61 [IC à 95 % : 1,29-2,02]).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des constituants essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on a informé ces femmes des risques du traitement. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse devrait avoir un effet limité sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Sensibilité et résistance

Un syndrome apparent d'hypersensibilité a été signalé avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ce syndrome était défini par au moins une des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème du Quincke, syndrome de type lupus érythémateux, polymyalgie rhumatismale, vasculite, purpura, thrombopénie, 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, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, incluant le syndrome de Stevens-Johnson.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Amlodipine/atorvastatine est contre-indiqué au cours de la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les études cliniques n'ont fourni aucune donnée sur le degré d'exposition lors de la grossesse. No experience. APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN ne devrait être administré aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on a informé ces femmes des risques du traitement. Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration du médicament et avertir la patiente 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 (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Même si l'amlodipine n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni chez le lapin, certains agents du groupe des dihydropyridines se sont révélés tératogènes chez l'animal. Chez le rat, on a observé que l'amlodipine prolonge la durée de la gestation et de la mise bas. Aucun signe d'altération de la fertilité n'a été observé chez les rats traités par l'amlodipine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)). On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de l'amlodipine à des femmes enceintes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Lors d'études menées chez l'humain, la dose quotidienne moyenne d'amlodipine administrée aux mères était de 6,0 mg et les concentrations moyennes d'amlodipine dans le lait et le plasma maternels étaient de 11,5 et de 15,5 ng/mL, respectivement. La médiane du rapport de la concentration lait/plasma de l'amlodipine s'élevait à 0,85. Étant donné que l'innocuité de l'amlodipine chez le nouveau-né n'a pas été établie, on déconseille d'administrer APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN aux mères qui allaitent. Il faut décider de cesser l'allaitement ou d'arrêter le traitement, en fonction de l'importance du médicament pour l'état de santé de la mère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez la rate, les concentrations d'atorvastatine dans le lait sont comparables à celles du produit dans le plasma. On ignore si le composant atorvastatine amlodipine/atorvastatine est excrété dans le lait chez la femme. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent. Étant donné le risque d'effets indésirables chez les nourrissons, les femmes qui prennent APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN ne doivent pas allaiter (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent.

7.1.3 Enfants

Enfants (0 à 18 ans) : Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité de l'association amlodipine-atorvastatine chez les enfants. Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité amlodipine/atorvastatine n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [1.1 Enfants](#)). Toutefois, des études ont été menées dans cette même population

pour évaluer l'amlodipine et l'atorvastatine administrées seules (voir ci-après).

Amlodipine

L'effet de l'amlodipine sur la tension artérielle des patients de moins de 6 ans est inconnu. Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'amlodipine chez l'enfant.

Veillez consulter la monographie de l'amlodipine.

Atorvastatine

Comme le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine observé chez les enfants (âgés de 10 à < 18 ans) est généralement semblable au profil d'innocuité connu de l'atorvastatine chez les patients adultes, des mises en garde similaires s'appliquent à cette population de patients. Il convient de surveiller tout particulièrement les taux d'enzymes hépatiques (AST/ALT) et de créatine kinase ainsi que l'apparition d'événements indésirables d'intérêt (comme les céphalées ainsi que les troubles gastro-intestinaux, musculosquelettiques et du tissu conjonctif). Les doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées chez cette population de patients. Veillez consulter la monographie de l'atorvastatine.

L'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine chez l'enfant n'ont pas été déterminées en contexte de prévention de l'infarctus du myocarde. Veillez consulter la monographie de l'atorvastatine.

7.1.4 Personnes âgées

Amlodipine

Chez les patients âgés (> 65 ans), la clairance de l'amlodipine diminue, ce qui entraîne une hausse de l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 40 à 60 %. En général, la dose du composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN doit être choisie avec prudence chez un patient âgé, la dose initiale devant être la plus faible de la gamme posologique, de façon à tenir compte de la fréquence accrue d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence de maladies concomitantes ou de la prise simultanée d'autres médicaments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Lors des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables observés chez les patients âgés s'est révélée supérieure de 6 % environ à celle des patients plus jeunes (< 65 ans). Ces effets incluaient de l'œdème, des crampes musculaires et des étourdissements. On devrait donc faire preuve de prudence quand on administre le composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN à des personnes âgées. On recommande de modifier la posologie en conséquence (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

Atorvastatine

D'après l'expérience de traitement acquise chez les adultes âgés de 70 ans ou plus (N = 221) avec des doses d'atorvastatine pouvant atteindre 80 mg par jour, l'innocuité et l'efficacité de

l'atorvastatine chez cette population seraient semblables à celles observées chez les patients âgés de moins de 70 ans. L'évaluation pharmacocinétique de l'atorvastatine chez les patients de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC. Par mesure de précaution, il faut administrer au départ la dose du composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN la plus faible (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques : Personnes âgées](#)).

Les patients âgés peuvent être plus prédisposés à la myopathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires – Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Amlodipine

L'effet indésirable le plus grave associé au composant amlodipine d' amlodipine/atorvastatine est l'hypotension (y compris la syncope) en particulier en cas d'importante surdose (voir [5 SURDOSAGE](#)). Les effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours des essais contrôlés par placebo et pouvant être associés au traitement par l'amlodipine étaient les suivants : œdème (9,4 %), céphalées (8,0 %), fatigue (4,5 %), étourdissements (3,8 %) et nausées (3,4 %) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Atorvastatine

Les effets indésirables les plus graves associés au composant atorvastatine d' amlodipine/atorvastatine ont été la rhabdomyolyse liée à une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobulinurie, la myalgie, la myosite et la myopathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Les effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours des essais contrôlés par placebo et pouvant être associés au traitement par l'atorvastatine étaient les suivants : rhinopharyngite (8,3 %), arthralgie (6,9 %), diarrhée (6,8 %), extrémités douloureuses (6,0 %) et hyperglycémie (5,9 %) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Avec amlodipine/atorvastatine

L'innocuité amlodipine/atorvastatine a été évaluée lors de 2 études à double insu contrôlées par placebo chez 1 092 patients traités pour une hypertension et une dyslipidémie concomitantes. Lors de ces études, on n'a observé aucun effet indésirable imprévu propre à cette association. Les effets indésirables ont été limités à ceux qui étaient déjà connus pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine.

Dans la plupart des cas, les effets indésirables survenus durant le traitement par amlodipine/atorvastatine ont été légers ou modérés. Lors de ces essais cliniques contrôlés, des événements indésirables ou des résultats de laboratoire anormaux ont nécessité l'arrêt du traitement chez 5,1 % des patients sous amlodipine-atorvastatine comparativement à 4,0 % des patients sous placebo. Les principaux problèmes d'innocuité à l'origine d'abandons dans les groupes recevant le traitement d'association ont été les céphalées et l'œdème périphérique.

Les fréquences des effets indésirables (toutes causes confondues) survenus pendant le traitement lors d'un essai clinique contrôlé, à double insu portant sur toutes les doses amlodipine/atorvastatine offertes sur le marché (de 5/10 mg à 10/80 mg d'amlodipine/atorvastatine, respectivement) et signalés chez au moins 1 % des patients de tous les groupes recevant l'association médicamenteuse, regroupées pour toutes les combinaisons de doses, sont résumées au tableau ci-dessous.

Tableau 1 – Événements indésirables (toutes causes confondues) signalés chez > 1 % des patients prenant l'amlodipine et l'atorvastatine en concomitance

Appareil ou système Terme privilégié COSTART	Placebo n = 111 (%)	AML seulement n = 221 (%)	ATO seulement n = 443 (%)	AML + ATO n = 885 (%)
Organisme entier	16 (14,4)	28 (12,7)	69 (15,6)	137 (15,5)
Douleur abdominale	0 (0,0)	2 (0,9)	10 (2,3)	20 (2,3)
Asthénie	3 (2,7)	4 (1,8)	8 (1,8)	19 (2,1)
Dorsalgie	1 (0,9)	4 (1,8)	5 (1,1)	15 (1,7)
Syndrome grippal	1 (0,9)	0 (0,0)	8 (1,8)	9 (1,0)
Céphalées	11 (9,9)	11 (5,0)	34 (7,7)	47 (5,3)
Appareil cardiovasculaire	8 (7,2)	16 (7,2)	26 (5,9)	67 (7,6)
Palpitations	2 (1,8)	4 (1,8)	4 (0,9)	17 (1,9)
Vasodilatation	3 (2,7)	2 (0,9)	3 (0,7)	18 (2,0)
Appareil digestif	10 (9,0)	16 (7,2)	39 (8,8)	77 (8,7)
Constipation	1 (0,9)	3 (1,4)	2 (0,5)	15 (1,7)
Diarrhée	2 (1,8)	2 (0,9)	5 (1,1)	17 (1,9)
Taux accru de GGT	0 (0,0)	1 (0,5)	6 (1,4)	16 (1,8)
Nausées	3 (2,7)	3 (1,4)	7 (1,6)	9 (1,0)
Métabolisme et nutrition	6 (5,4)	32 (14,5)	21 (4,7)	133 (15,0)
Taux accru de	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	10 (1,1)

Appareil ou système Terme privilégié COSTART	Placebo n = 111 (%)	AML seulement n = 221 (%)	ATO seulement n = 443 (%)	AML + ATO n = 885 (%)
phosphatases alcalines				
Hyperglycémie	0 (0,0)	1 (0,5)	4 (0,9)	10 (1,1)
Œdème périphérique	3 (2,7)	27 (12,2)	5 (1,1)	88 (9,9)
Taux accru de SGOT	1 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)	13 (1,5)
Taux accru de SGPT	0 (0,0)	1 (0,5)	5 (1,1)	15 (1,7)
Appareil locomoteur	7 (6,3)	12 (5,4)	25 (5,6)	35 (4,0)
Arthralgie	4 (3,6)	3 (1,4)	4 (0,9)	10 (1,1)
Myalgie	2 (1,8)	3 (1,4)	8 (1,8)	14 (1,6)
Système nerveux	9 (8,1)	12 (5,4)	25 (5,6)	47 (5,3)
Étourdissements	3 (2,7)	7 (3,2)	5 (1,1)	21 (2,4)
Appareil respiratoire	9 (8,1)	12 (5,4)	28 (6,3)	69 (7,8)
Pharyngite	1 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)	9 (1,0)
Infection des voies respiratoires	5 (4,5)	7 (3,2)	17 (3,8)	43 (4,9)
Peau et annexes cutanées	4 (3,6)	4 (1,8)	6 (1,4)	32 (3,6)
Éruptions cutanées	1 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)	15 (1,7)

AML = amlodipine

ATO = atorvastatine

La fréquence (%) d'événements indésirables liés à la dose concorde avec les fréquences observées pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine.

Durant cet essai clinique, les événements indésirables les plus fréquents chez les patients prenant l'amlodipine et l'atorvastatine en concomitance ont été les suivants : œdème périphérique (9,9 %), céphalées (5,3 %), infection des voies respiratoires (4,9 %), étourdissements (2,4 %), douleur abdominale (2,3 %), asthénie (2,1 %) et vasodilatation (2,0 %).

Lors de cet essai clinique contrôlé, les pourcentages d'abandons de traitement dus à des effets indésirables ont été sensiblement les mêmes chez les patients prenant l'amlodipine et l'atorvastatine en concomitance (5,6 %) que chez ceux qui ont reçu un placebo (4,5 %), l'amlodipine seulement (5,4 %) ou l'atorvastatine seulement (4,1 %). Un seul sujet a cessé son traitement à cause de résultats de laboratoire anormaux. Les principaux problèmes d'innocuité à l'origine d'abandons dans les groupes recevant le traitement d'association ont été l'œdème périphérique (1,5 %) et les céphalées (1,4 %); ces effets n'ont cependant pas entraîné plus d'abandons dans ces groupes que chez les sujets ayant reçu l'amlodipine ou l'atorvastatine en monothérapie lors de cette étude.

Les renseignements présentés ci-dessous sont fondés sur l'expérience clinique acquise avec les molécules mères, l'amlodipine et l'atorvastatine.

Amlodipine

On a administré le bésylate d'amlodipine à 1 714 patients (805 hypertendus et 909 angineux) dans les essais cliniques contrôlés le comparant à un placebo seul ou à d'autres médicaments. La plupart des effets indésirables signalés au cours du traitement ont été d'intensité légère ou modérée.

Hypertension

Dans les essais cliniques contrôlés où l'on a administré l'amlodipine à 805 hypertendus, on a rapporté des effets indésirables chez 29,9 % des patients. Ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 1,9 % des patients. Les effets les plus fréquents dans les essais cliniques contrôlés ont été l'œdème (8,9 %) et les céphalées (8,3 %).

On a rapporté les effets indésirables suivants à une fréquence \geq 0,5 % à l'issue du programme d'essais cliniques contrôlés (n = 805) :

Système nerveux autonome : bouffées vasomotric s (3,0 %), diaphorèse (0,9 %), sécheresse de la bouche (0,7 %)

Appareil cardiovasculaire : œdème (8,9 %), palpitations (2,0 %), tachycardie (0,7 %), étourdissements orthostatiques (0,5 %)

Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (8,3 %), étourdissements (3,0 %), paresthésie (0,5 %)

Appareil digestif : nausées (2,4 %), douleur abdominale (1,1 %), dyspepsie (0,6 %), constipation (0,5 %)

Effets indésirables généraux : fatigue (4,1 %), douleur (0,5 %)

Appareil locomoteur : crampes musculaires (0,5 %)

Fonctions mentales : somnolence (1,4 %)

Peau et annexes cutanées : prurit (0,7 %)

Angine de poitrine

Dans les essais cliniques contrôlés où l'on a administré l'amlodipine à 909 angineux, on a rapporté des effets indésirables chez 30,5 % des patients. Ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 0,6 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents dans les essais cliniques contrôlés ont été l'œdème (9,9 %) et les céphalées (7,8 %).

On a rapporté les effets indésirables suivants à une fréquence > 0,5 % à l'issue du programme d'essais cliniques contrôlés (n = 909) :

Système nerveux autonome : bouffées vasomotrices (1,9 %)

Appareil cardiovasculaire : œdème (9,9 %), palpitations (2,0 %), étourdissements orthostatiques (0,6 %)

Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (7,8 %), étourdissements (4,5 %), paresthésie (1,0 %), hypoesthésie (0,9 %)

Appareil digestif : nausées (4,2 %), douleur abdominale (2,2 %), dyspepsie (1,4 %), diarrhée (1,1 %), flatulence (1,0 %), constipation (0,9 %)

Effets indésirables généraux : fatigue (4,8 %), douleur (1,0 %), asthénie (1,0 %)

Appareil locomoteur : crampes musculaires (1,0 %)

Fonctions mentales : somnolence (1,2 %), insomnie (0,9 %), nervosité (0,7 %)

Appareil respiratoire : dyspnée (1,1 %)

Peau et annexes cutanées : éruption cutanée (1,0 %), prurit (0,8 %)

Organes des sens : troubles de la vision (1,3 %), acouphènes (0,6 %)

Atorvastatine

Dyslipidémie

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

Le tableau 2 ci-après donne la liste des effets indésirables qui sont survenus à une fréquence supérieure ou égale à 1 % chez les participants aux études cliniques sur l'atorvastatine contrôlées par placebo et dont le lien avec le traitement était possible, probable ou certain.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée (6,8 %; placebo 6,3 %), dyspepsie (4,6 %; placebo 4,3 %), nausées (4,0 %; placebo 3,5 %), constipation (3,9 %; placebo 4,3 %), flatulence (1,2 %; placebo 1,0 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie (1,1 %; placebo 1,1 %)

Infections et infestation : rhinopharyngite (8,3 %; placebo 8,2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique* (4,1 %; placebo 2,0 %), hausse du taux de créatine phosphokinase (1,9 %; placebo 1,8 %), hyperglycémie (5,9 %; placebo 5,5 %)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie (6,9 %; placebo 6,5 %), extrémités douloureuses (6,0 %; placebo 5,9 %), douleur musculosquelettique (3,8 %; placebo 3,6 %), spasmes musculaires (3,6 %; placebo 3,0 %), myalgie (3,5 %; placebo 3,1 %), enflure des articulations (1,3 %; placebo 1,2 %)

Troubles du système nerveux : céphalées (6,5 %; placebo 6,7 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médicamenteux : douleur pharyngolaryngée (2,3 %; placebo 2,1 %), épistaxis (1,2 %; placebo 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, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et hausse du taux de transaminases.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Amlodipine/Atorvastatine

Dans les études cliniques, aucun événement indésirable inattendu propre à l'association amlodipine et atorvastatine n'a été signalé, comparativement à l'amlodipine ou à l'atorvastatine en monothérapie. Les événements indésirables ont été limités à ceux qui étaient signalés pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine.

Amlodipine

On a évalué l'innocuité de l'amlodipine chez environ 11 000 patients atteints d'hypertension et d'angine de poitrine. Les effets suivants sont survenus à une fréquence < 1 %, mais > 0,1 % au cours des essais cliniques (en mode à double insu, comparativement à un placebo ou à d'autres médicaments; n = 2 615) ou encore, au cours d'essais menés sans insu ou après la mise sur le marché de l'amlodipine; la relation de cause à effet demeure incertaine.

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et hyperhidrose

Appareil cardiovasculaire : arythmie (y compris tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire), bradycardie, infarctus du myocarde, hypotension, ischémie périphérique, syncope, tachycardie, étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, vasculite et douleur thoracique

Systèmes nerveux central et périphérique : hypoesthésie/paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements et vertiges

Appareil digestif : anorexie, constipation, dysphagie, vomissements, hyperplasie gingivale, modification des habitudes intestinales et dyspepsie

Effets indésirables généraux : réaction allergique, asthénie*, dorsalgie, douleur, bouffées vasomotrices, malaise, frissons et gain ou perte de poids

Hématopoïèse : leucopénie, purpura et thrombopénie

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie et soif

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrose, myalgie et crampes musculaires

Fonctions mentales : troubles sexuels (homme* et femme), insomnie, nervosité, dépression, rêves étranges, anxiété, dépersonnalisation et troubles de l'humeur

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie et dysfonction érectile

Appareil respiratoire : dyspnée et épistaxis

Peau et annexes cutanées : prurit*, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse et érythème polymorphe

Organes des sens : conjonctivite, diplopie, douleur oculaire, troubles de la vision et acouphènes

Appareil urinaire : pollakiurie, troubles de la miction et nycturie

* La fréquence de ces effets a été < 1 % lors des essais contrôlés par placebo, alors qu'elle a varié entre 1 % et 2 % dans toutes les études à doses multiples.

Les effets suivants ont été observés chez < 0,1 % des patients : insuffisance cardiaque, dyschromie cutanée*, urticaire*, sécheresse de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, alopecie*, fasciculations, ataxie, hypertonie*, migraine, apathie, amnésie, gastrite*, pancréatite*, appétit augmenté, toux*, rhinite*, parosmie, dysgueusie* et xérophtalmie. Ces effets ont également été observés après la commercialisation du produit.

On a signalé des cas isolés d'œdème de Quincke. Ce type d'œdème peut être accompagné de difficultés respiratoires.

Atorvastatine

Les événements indésirables suivants ont été signalés au cours des essais cliniques contrôlés par placebo lors du traitement par l'atorvastatine : crampes musculaires, myosite, fatigue musculaire, myopathie, paresthésie, neuropathie périphérique, pancréatite, hépatite, ictère cholestatique, cholestase, anorexie, vomissements, malaises abdominaux, alopecie, prurit, éruptions cutanées, urticaire, dysérection, cauchemars, vision trouble, acouphènes, éructations, cervicalgie, malaise, fièvre et présence de leucocytes dans l'urine.

En résumé, les événements indésirables survenus chez < 1 % sont énumérés ci-dessous :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Troubles de l'œil : vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : malaises abdominaux, éructations, pancréatite, anorexie, vomissements

Troubles généraux et réactions au point d'administration : malaise, fièvre

Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholestase, ictère cholestatique

Investigations : présence de leucocytes dans l'urine

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : fatigue musculaire, cervicalgie, myopathie, crampes musculaires, myosite

Troubles neurologiques : neuropathie périphérique, paresthésie

Troubles mentaux : cauchemars

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, éruption cutanée, prurit, urticaire

Troubles de l'appareil génito-urinaire : dysérection

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Atorvastatine : Examens de laboratoire : Des élévations des taux sériques de transaminases et de la glycémie ont été relevées lors des études cliniques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Avec l'atorvastatine](#)).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Amlodipine

Dans le cadre de la pharmacovigilance, un ictère et une élévation des enzymes hépatiques (indicatifs d'une cholestase ou d'une hépatite) suffisamment graves pour nécessiter l'hospitalisation dans certains cas ont été signalés avec l'utilisation de l'amlodipine. Des rapports de pharmacovigilance font aussi état de troubles extrapyramidaux causés par l'amlodipine.

Atorvastatine

Les événements indésirables suivants ont également été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance sur le composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, sans égard au lien de causalité.

De rares cas de myopathie graves avec ou sans rhabdomyolyse ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire ont été signalés avec un traitement par des statines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#)).

On a signalé des cas isolés, précisément les suivants : gynécomastie, thrombopénie, arthralgie, réactions allergiques (y compris urticaire, œdème de Quincke [œdème angio-neurotique], anaphylaxie et éruption bulleuse [y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique]), fatigue, myosite, dorsalgie, douleur dans la poitrine, malaise, étourdissements, amnésie, œdème périphérique, gain pondéral, douleur abdominale, insomnie, hypoesthésie, acouphènes, rupture de tendon, pancréatite, dysgueusie et sarcome d'Ewing (chez l'enfant).

Observations ophtalmologiques : voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#).

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

Les événements 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

Troubles endocriniens : Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c} ont été signalés avec amlodipine/atorvastatine.

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).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Traitement associant des antiviraux contre le virus de l'hépatite C (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par la cyclosporine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par un inhibiteur de la protéase du VIH (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par la clarithromycine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il est possible que les études sur les interactions pharmacocinétiques menées auprès de sujets en bonne santé ne permettent pas de déterminer le risque d'interaction médicamenteuse chez certains patients en raison des différentes maladies sous-jacentes possibles et de la diversité des médicaments pris en concomitance (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'hypercholestérolémie grave](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Selon les données d'une étude sur les interactions entre des doses de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine chez des sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas modifiée lorsque ces agents sont administrés en concomitance.

Les interactions entre amlodipine/atorvastatine et d'autres médicaments n'ont fait l'objet d'aucune étude; les interactions de chacun de ses composants pris individuellement, soit l'amlodipine et l'atorvastatine, avec d'autres agents ont toutefois été évaluées et sont décrites ci-dessous :

Interactions avec le cytochrome P450

Parmi les médicaments qui se sont révélés des inhibiteurs du cytochrome P450, on trouve les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine, la warfarine et le

diltiazem.

Parmi les médicaments qui se sont révélés des inducteurs du cytochrome P450, on trouve le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Parmi les médicaments biotransformés par la voie du cytochrome P450, citons les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone et la théophylline.

Amlodipine : Comme pour tout autre médicament, on doit faire preuve de prudence quand on traite des patients qui prennent déjà plusieurs autres médicaments. Les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines subissent une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration d'amlodipine en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut avoir pour effet de modifier la biodisponibilité de l'amlodipine ou des autres médicaments. Quand on amorce ou que l'on interrompt l'administration concomitante d'amlodipine, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de la même manière, notamment ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir une concentration thérapeutique optimale dans le sang; cela est particulièrement important dans les cas d'atteinte rénale ou hépatique.

L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem et de 5 mg d'amlodipine à des patients âgés (de 69 à 87 ans) hypertendus a entraîné une hausse de 57 % de l'exposition générale à l'amlodipine. L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine à des volontaires en santé (âgés de 18 à 43 ans) a entraîné une augmentation de 22 % de l'exposition générale à l'amlodipine. De tels changements pharmacocinétiques peuvent être plus marqués chez les personnes âgées. Une surveillance étroite et un réglage de la posologie peuvent être nécessaires. Les inhibiteurs puissants de la CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem. Il faut donc faire preuve de prudence quand on administre le composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4 et il importe de surveiller le traitement.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet des inducteurs de la CYP3A4 sur l'amlodipine. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur de la CYP3A4 pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre le composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN en concomitance avec un inducteur de la CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la posologie pour maintenir l'efficacité du médicament. Par conséquent, il importe de surveiller le traitement.

Le composant amlodipine/atorvastatine se caractérise par un faible taux d'élimination hépatique (faible effet de premier passage) et, de ce fait, par une forte biodisponibilité; on peut donc s'attendre à ce que le risque d'un effet d'importance clinique attribuable à une hausse de sa concentration plasmatique soit assez faible quand on l'administre en concomitance avec des

médicaments qui, à l'égard du cytochrome P450, lui font compétition ou exercent un effet inhibiteur.

Lors des essais cliniques, le composant amlodipine atorvastatine a été administré sans danger avec des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des dérivés nitrés à longue durée d'action, de la nitroglycérine sublinguale, de la digoxine, de la warfarine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des hypoglycémiant oraux.

Atorvastatine : Le composant atorvastatine amlodipine/atorvastatine est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Il existe un risque d'interaction lorsqu'atorvastatine est administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de ces agents peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction endocrinienne](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou prévisibles](#)).

Inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450

L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex. l'éfavirenz ou la rifampine) peut entraîner des baisses variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

Inhibiteurs des transporteurs

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Une maladie hépatique active ou des élévations inexplicables des taux de transaminases constituent des contre-indications à l'utilisation d'APO-ATORVASTATIN. Si un traitement contre une maladie hépatique active devient nécessaire lors du traitement par APO-ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration de ce médicament (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides

Selon les rapports de pharmacovigilance, un risque accru de myopathie peut être observé lorsque ces médicaments sont administrés avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou prévisibles](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN doit être utilisé avec précaution chez les patients qui consomment de l'alcool en quantités substantielles et/ou qui ont des antécédents de maladie du

foie. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont nettement supérieures chez les patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique chronique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Atorvastatine

Des études sur les interactions pharmacocinétiques ont été effectuées chez des sujets sains avec 3 macrolides : l'érythromycine et la clarithromycine (tous deux des inhibiteurs de la 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, alors que l'administration concomitante avec l'azithromycine n'a pas modifié les taux plasmatiques d'atorvastatine. Douze sujets en bonne santé ont reçu 10 mg d'atorvastatine les 1^{er} et 15^e jours, et 500 mg d'érythromycine, 4 fois par jour, du 8^e au 19^e jour. L'érythromycine a provoqué une augmentation de la C_{max} (rapport des C_{max} : 1,38) et de l'ASC (rapport des ASC : 1,33) de l'atorvastatine. Dans une deuxième étude, une dose de 10 mg d'atorvastatine a été administrée 1 fois par jour pendant 8 jours, et la clarithromycine (500 mg, 2 fois par jour) ou l'azithromycine (500 mg, 1 fois par jour) a été administrée en concomitance du 6^e au 8^e jour (n = 12/traitement). L'administration concomitante de clarithromycine a provoqué une augmentation de l'ASC (rapport des ASC : 1,82) et de la C_{max} (rapport des C_{max} : 1,56) de l'atorvastatine. Toutefois, l'administration concomitante d'azithromycine n'a pas modifié de façon significative les taux plasmatiques d'atorvastatine.

Des études sans insu de pharmacocinétique, à l'état d'équilibre, portant sur la digoxine, ont été effectuées auprès de sujets en bonne santé à des doses faibles et élevées d'atorvastatine. L'atorvastatine (10 mg ou 80 mg, 1 fois par jour; N = 11 et N = 12, respectivement) a été administrée du 1^{er} au 20^e jour et la digoxine (0,25 mg, 1 fois par jour) du 11^e au 20^e jour. À l'état d'équilibre, l'atorvastatine à 10 mg par jour n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre. Cependant, à la suite de l'administration concomitante avec 80 mg d'atorvastatine 1 fois par jour, une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la digoxine à l'état d'équilibre a été observée (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,15 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20). Les patients traités par la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Les effets de l'amlodipine sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine ont été évalués à l'état d'équilibre lors d'une étude avec répartition aléatoire et permutation, sans insu, contrôlée par placebo, menée auprès d'hommes adultes en bonne santé (N = 16). L'atorvastatine (80 mg, 1 fois par jour) a été administrée avec de l'amlodipine (10 mg, 1 fois par jour) ou un placebo, du 1^{er} au 8^e jour. Après une période de sevrage de 14 jours, l'autre association a été administrée du 22^e au 29^e 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 sans insu, menée après répartition aléatoire chez des volontaires sains (N = 22). Des doses uniques d'atorvastatine (10 mg) ont été administrées du 1^{er} au 14^e jour, et des doses uniques de quinapril (80 mg) ont été administrées du 1^{er} au 7^e jour ou du 8^e au 14^e jour. Comparativement à celui de l'atorvastatine administrée seule, le T_{max} 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, d'après l'ASC ou la C_{max}. Aucun changement significatif n'a été observé sur les plans de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

L'administration concomitante d'atorvastatine (20-40 mg) et d'itraconazole à 200 mg/jour a fait augmenter l'ASC de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20 seulement lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg).

L'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et de cyclosporine à 5,2 mg/kg/jour a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,7; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 10,7).

Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur la pharmacologie, veuillez consulter les monographies respectives de l'amlodipine et de l'atorvastatine.

Les interactions décrites dans ce tableau sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue (c.-à-d., mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou prévisibles*

Nom propre	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
Amlodipine		↔ Chez des sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'atorvastatine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine et de 10 mg d'amlodipine à l'état d'équilibre. Aucune variation apparente de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.	Une surveillance étroite est requise.

Effet		Commentaire clinique	
Nom propre	Amlodipine	Atorvastatine	
		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, la C _{max} ni le T _{max} de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,18; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 0,91).	
Antiacides (à base d'aluminium et de magnésium)	↔ du devenir de l'amlodipine	↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,66; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 0,67) ↔ de la réduction de C-LDL – réduction possible de l'abaissement du taux de triglycérides	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec des antiacides.
Antipyrine		↔ de la PK de l'antipyrine Rapport des ASC de l'antipyrine : 1,03 et rapport des C _{max} de l'antipyrine : 0,89 à la suite de l'administration concomitante d'atorvastatine à 80 mg 1 f.p.j. et d'antipyrine à 600 mg en dose unique	L'antipyrine a été utilisée comme modèle non spécifique pour les médicaments métabolisés par le système enzymatique microsomique du foie (cytochrome P450). Les interactions avec d'autres médicaments métabolisés par ces mêmes isoenzymes sont peu probables.
Bêtabloquants	↑ possible de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants		Les patients doivent être suivis de près.

Nom propre	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
	par l'amlodipine		
Chélateurs des acides biliaires		↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (rapport de 0,74)	Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE Lorsque l'atorvastatine est administrée en même temps que le colestipol ou que toute autre résine, un intervalle d'au moins 2 heures doit être observé entre l'administration des 2 médicaments, car la résine risquerait de perturber l'absorption de l'atorvastatine.
Cimétidine	↔ de la PK de l'amlodipine	↔ de la concentration plasmatique d'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,00; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 0,89) ↔ de la réduction du C-LDL ↓ de l'effet hypotriglycéridémiant de 34 % à 26 %	On doit tenir compte de cette baisse de l'effet hypotriglycéridémiant lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec la cimétidine.
Clarithromycine	Chez les patients âgés (> 65 ans), l'administration concomitante d'amlodipine et de clarithromycine a été associée à un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë.		L'emploi concomitant doit être évité.
Colchicine		Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de

Nom propre	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
		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.	l'atorvastatine et de la colchicine en concomitance (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Cyclosporine	Les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'ont fait l'objet d'aucune étude chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients ayant subi une transplantation rénale. Une étude prospective a par contre été réalisée chez des patients hypertendus qui ont subi une transplantation rénale (n = 11). Celle-ci a révélé une augmentation moyenne de 40 % de la concentration minimale de cyclosporine lors de son administration avec l'amlodipine.	L'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et de cyclosporine à 5,2 mg/kg/jour a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,7; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 10,7).	L'emploi concomitant est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Dantrolène	Une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus		Étant donné le risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration

Nom propre	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
	cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie chez des animaux après l'administration concomitante de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse.		concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine aux patients prédisposés à l'hyperthermie maligne ainsi que pour la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
Digoxine	↔ des concentrations sériques de digoxine ou de la clairance rénale de la digoxine	↔ de la PK de la digoxine en cas d'administration concomitante avec l'atorvastatine à 10 mg par jour ↑ des concentrations de digoxine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,15; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,20) après l'administration concomitante d'atorvastatine à une dose de 80 mg par jour	Les patients traités par la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.
Chlorhydrate de diltiazem	Chez les patients âgés, la concentration plasmatique de l'amlodipine a augmenté de 50 %	À l'état d'équilibre, le diltiazem augmente d'environ 50 % l'exposition à une dose unique d'atorvastatine, d'après l'ASC _{0-t} (où t = moment du dernier prélèvement) (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,51; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,00).	
Éfavirenz		Rapport des ASC : 0,59 et rapport des C _{max} : 1,01 lors de l'administration	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine

Effet		Commentaire clinique	
Nom propre	Amlodipine	Atorvastatine	
		concomitante d'atorvastatine à 10 mg et d'éfavirenz à 600 mg par jour	en association avec l'éfavirenz.
Dérivés de l'acide fibrique (gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate) et niacine (acide nicotinique)		↑ du risque de myopathie pendant le traitement par d'autres agents de cette classe, y compris l'atorvastatine	Le traitement concomitant par APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et le gemfibrozil est à éviter. Les bienfaits et les risques d'un traitement associant l'atorvastatine 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 Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Acide fusidique		Bien qu'aucune étude visant à établir les interactions entre l'atorvastatine présente dans APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et l'acide fusidique n'ait été menée, une rhabdomyolyse menant au décès a été rapportée chez des patients recevant des statines, y compris l'atorvastatine, en association avec l'acide fusidique. Le mécanisme de cette interaction est inconnu.	L'emploi concomitant d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et d'acide fusidique doit être évité. Chez les patients pour qui l'emploi d'acide fusidique à action générale est considéré comme 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

Nom propre	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
			<p>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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).</p>
<p>Inhibiteurs du virus de l'hépatite C :</p> <p>Télaprévir</p> <p>Bocéprévir</p> <p>Glécaprévir/ pibrentasvir</p>		<p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 7,9 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 10,6 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>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 2,7 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>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,3 et</p>	<p>L'utilisation concomitante de l'atorvastatine et de médicaments contre la maladie hépatique active (p. ex. les inhibiteurs du VHC) est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p> <p>Cesser la prise d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN si le traitement d'une maladie hépatique active devient nécessaire.</p>

Effet		Commentaire clinique	
Nom propre	Amlodipine	Atorvastatine	
Elbasvir/grazoprévir		<p>rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 22,0 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours et de l'association glécaprévir à 400 mg, 1 f.p.j. et pibrentasvir à 120 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours*.</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,95 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,3 lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association elbasvir à 50 mg, 1 f.p.j. et grazoprévir à 200 mg, 1 f.p.j., pendant 13 jours*.</p>	
Siméprévir		<p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,12 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,70 lors de l'administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de siméprévir à 150 mg, 1 f.p.j., pendant 10 jours*.</p>	
Lédipasvir/ sofosbuvir		<p>Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'association lédipasvir/sofosbuvir n'ait été menée, des cas</p>	

Effet		Commentaire clinique	
Nom propre	Amlodipine	Atorvastatine	
Velpatasvir/ sofosbuvir		de myopathie et de rhabdomyolyse ont été signalés lors de l'administration concomitante de ces agents. L'administration concomitante d'atorvastatine à 40 mg et de l'association velpatasvir (100 mg)/sofosbuvir (400 mg) a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine par un facteur de 1,68 (C_{max}) et de 1,54 (ASC).	
Itraconazole		L'administration concomitante d'atorvastatine (20 à 40 mg) et d'itraconazole à 200 mg/jour a fait augmenter l'ASC de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,3; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20 seulement lors de l'administration de la dose de 40 mg d'atorvastatine).	La dose d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN en concomitance avec l'itraconazole ne doit pas dépasser 20 mg par jour
Létermovir		L'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 20 mg et de létermovir à 480 mg/jour a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC : 3,29; rapport	La dose d'atorvastatine administrée en concomitance avec le létermovir ne doit pas dépasser 20 mg par jour. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter

Effet		Commentaire clinique	
Nom propre	Amlodipine	Atorvastatine	
		des C _{max} de l'atorvastatine : 2,17).	l'apparition d'événements indésirables associés à l'administration de statines, comme la myopathie ou la rhabdomyolyse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Antibiotiques macrolides	L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine chez des patients jeunes a entraîné une augmentation de 22 % de la concentration plasmatique de l'amlodipine.	↑ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine par l'érythromycine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,33; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,38) et par la clarithromycine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,82; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,56) ↔ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine avec l'azithromycine	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires
Inhibiteurs de la cible fonctionnelle de la rapamycine (mTOR)	Les inhibiteurs de la mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats de la CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur de la CYP3A. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la mTOR et d'amlodipine peut		

Nom propre	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
	augmenter l'exposition à l'inhibiteur de la mTOR.		
Contraceptifs oraux et hormonothérapie substitutive		↑ de l'ASC de la noréthindrone (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,28; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,23) et de l'éthinylestradiol (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,19; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,30).	Ces effets doivent être pris en considération au moment de choisir un contraceptif oral. Lors d'études cliniques, l'atorvastatine a été administrée conjointement avec une oestrogénothérapie substitutive sans provoquer, pour autant qu'on le sache à ce jour, d'interactions indésirables d'importance clinique.
Inhibiteurs de la protéase (mésylate de nelfinavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, fosamprénavir)		Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,74 et rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 2,2 lors de l'administration concomitante de mésylate de nelfinavir (1 250 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours) Rapport des ASC de l'atorvastatine : 5,9 et rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 4,7 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.	La dose du composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN administrée en concomitance avec le nelfinavir ne doit pas dépasser 40 mg par jour. On doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et de l'association lopinavir/ritonavir et employer la dose d'atorvastatine la plus faible possible (voir Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets)

Nom propre	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
		<p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,9 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,3 lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association ritonavir à 400 mg et saquinavir à 400 mg 2 f.p.j., pendant 15 jours†</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 9,4; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 8,6 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>Rapport des ASC de</p>	<p>musculaires).</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> <p>L'emploi concomitant d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et de l'association tipranavir/ritonavir ou d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN et du télaprévir doit être évité.</p> <p>La dose du composant</p>

Effet		Commentaire clinique	
Nom propre	Amlodipine	Atorvastatine	
		<p>l'atorvastatine : 3,4 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 2,2 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>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,5; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 2,8 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>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,0 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de fosamprénavir à 1 400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*.</p> <p>L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours a eu les effets suivants sur la pharmacocinétique du</p>	<p>atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN administrée en concomitance avec l'association saquinavir/ritonavir, l'association darunavir/ritonavir, le fosamprénavir en monothérapie ou l'association fosamprénavir/ritonavir ne doit pas dépasser 20 mg par jour</p>

Effet		Commentaire clinique	
Nom propre	Amlodipine	Atorvastatine	
		<p>fosamprénavir à 1 400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours : rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,73 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,82.</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* (rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,99; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,94).</p>	
Quinapril		↔ des propriétés PK de l'atorvastatine	
Rifampine		<p><u>Administration concomitante :</u> Rapport des ASC : 1,12 et rapport des C_{max} : 2,9 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>En raison du double mode d'interaction de la rifampine (induction de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et inhibition du transporteur OATP1B1 qui assure le captage hépatique), on recommande l'administration simultanée de l'atorvastatine et de la rifampine, car l'administration de ces deux agents séparément a été</p>

Effet		Commentaire clinique	
Nom propre	Amlodipine	Atorvastatine	
		<u>Administration séparée</u> : Rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,20; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 0,60 lors de l'administration d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour (doses administrées séparément).	associée à une réduction importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.
Sildénafil	↔ de l'ASC ou de la C _{max} de l'amlodipine additionnelle moyenne de la TA systolique et diastolique mesurée en position couchée de 8 mm Hg et de 7 mm Hg, respectivement		
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir et clarithromycine)	Possibilité d'une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem.		Il faut faire preuve de prudence quand on administre l'amlodipine en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4 et il est nécessaire de surveiller le traitement. Un réglage de la dose d'amlodipine peut aussi s'avérer nécessaire lors d'une telle association. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent un œdème ou une enflure des

Nom propre	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
			membres inférieurs; un gain de poids soudain et inexpliqué; de la difficulté à respirer, une douleur ou une oppression thoracique; ou une hypotension, qui se manifeste par des étourdissements, des évanouissements et des effets orthostatiques. Il faut éviter d'administrer l'amlodipine en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4.
Tacrolimus	Il se peut que la concentration sanguine de tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlodipine.		Afin d'éviter les effets toxiques du tacrolimus, il faut surveiller sa concentration sanguine et en régler la dose au besoin chez les patients qui prennent aussi de l'amlodipine.
Warfarine	↔ de l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine	↔ de l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine	

* Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur les interactions médicamenteuses, veuillez consulter les monographies respectives de l'amlodipine et de l'atorvastatine.

** Légende : ↔ = aucune modification; ↑ = augmentation; ↓ = diminution; ~ = environ; ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentrations maximales; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de basse densité; PK = pharmacocinétique; TA = tension artérielle; T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte des concentrations maximales

Le rapport des ASC et le rapport des C_{max} représentent le rapport entre l'atorvastatine administrée en concomitance et l'atorvastatine administrée seule.

9.5 Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

L'administration des composants amlodipine et atorvastatine de l'amlodipine et de l'atorvastatine avec du jus de pamplemousse n'est pas recommandée en raison des effets possibles de ce dernier sur les propriétés d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN.

Amlodipine : Selon les données publiées, le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques de certains inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines en inhibant le cytochrome P450.

L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse et d'une dose unique de 10 mg d'amlodipine par voie orale à 20 volontaires sains n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique de l'amlodipine. L'étude n'a toutefois pas permis d'évaluer l'effet du polymorphisme génétique de la CYP3A4, principale enzyme responsable de la biotransformation de l'amlodipine. Par conséquent, la prise concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est pas recommandée, puisque cela peut entraîner une hausse de la biodisponibilité du médicament chez certains patients et ainsi augmenter ses effets hypotenseurs.

Atorvastatine : L'administration concomitante de jus de pamplemousse risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine. Une consommation équivalant à 1,2 litre par jour a donné lieu à une augmentation de l'ASC (rapport des ASC pouvant atteindre 2,5) et de la C_{max} (rapport des C_{max} pouvant atteindre 1,17) de l'atorvastatine. Dans le cas de la consommation de 240 mL de jus de pamplemousse avec de l'atorvastatine à 40 mg, le rapport des ASC a été de 1,37, et le rapport des C_{max} , de 1,16.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

De bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine est un traitement d'association offrant 2 modes d'action combinés : l'action antagoniste de type dihydropyridinique de l'amlodipine sur les ions calcium (blocage de l'entrée du calcium ou des canaux calciques) et l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par l'atorvastatine. L'amlodipine contenue dans de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine empêche le flux d'ions calcium de traverser la membrane et de pénétrer dans la musculature lisse vasculaire et le muscle cardiaque. L'atorvastatine est un inhibiteur compétitif et sélectif de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme cinétiquement limitante qui convertit la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, dont le cholestérol.

Effet antihypertenseur/antiangineux de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine

Les données expérimentales nous permettent de croire que l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs spécifiques des dihydropyridines et aux autres récepteurs. La contractilité du muscle lisse vasculaire et du muscle cardiaque dépend de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules musculaires, par la voie des canaux ioniques spécifiques. L'amlodipine inhibe de façon sélective le passage des ions calcium à travers la membrane cellulaire, plus particulièrement celle du muscle lisse vasculaire plutôt que celle du muscle cardiaque. L'amlodipine n'altère pas la concentration plasmatique du calcium. Dans l'intervalle du pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé; son interaction cinétique avec les récepteurs des canaux calciques se caractérise par sa fixation graduelle aux récepteurs suivie de sa dissociation de ces derniers.

- Hypertension : L'amlodipine abaisse la tension artérielle en entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et en réduisant la résistance vasculaire.
- Angine de poitrine : On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action de l'amlodipine pour soulager l'angine de poitrine. L'amlodipine est un vasodilatateur des artères et des artéioles périphériques. Elle abaisse donc la résistance vasculaire totale, réduisant ainsi le travail du cœur (postcharge). On croit que cette réduction de la postcharge atténue l'ischémie et soulage l'angine d'effort en diminuant les besoins en oxygène du myocarde ainsi que sa consommation d'oxygène.

Effet hypolipidémiant de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine

L'atorvastatine abaisse les taux plasmatiques de cholestérol et de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA 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 le captage et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine provoque une réduction du taux de 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); cependant, il provoque une augmentation du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL). L'hypercholestérolémie due à l'élévation 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 élévation 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 faible taux de C-HDL et un taux élevé de TG favorisaient l'athérosclérose chez l'humain et représentaient des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Certaines études ont également démontré que le rapport cholestérol total (CT)/C-HDL constituait le meilleur facteur

prédictif de coronaropathie. En revanche, un taux élevé de C-HDL s'associe à un risque cardiovasculaire moindre. Les traitements médicamenteux qui abaissent le taux de C-LDL ou de TG tout en augmentant le taux de C-HDL ont entraîné une diminution de la mortalité et de la morbidité d'origine cardiovasculaire.

10.2 Pharmacodynamie

Amlodipine/atorvastatine

Des études ont été menées afin d'évaluer les effets de l'administration quotidienne d'un placebo, de l'amlodipine en monothérapie, de l'atorvastatine en monothérapie et des 8 teneurs de l'association amlodipine-atorvastatine chez des patients atteints de dyslipidémie et d'hypertension concomitantes. Les analyses des résultats ont montré qu'il n'existait aucune différence globale entre l'effet sur la tension artérielle systolique de l'amlodipine employée en association avec l'atorvastatine et l'effet résultant de son administration en monothérapie. Les analyses ont aussi révélé que l'atorvastatine conserve le même effet global sur les taux de C-LDL qu'elle soit combinée à l'amlodipine ou administrée en monothérapie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Amlodipine

Hémodynamique

Après l'administration des doses recommandées chez l'hypertendu, l'amlodipine produit une vasodilatation qui entraîne une baisse de la tension artérielle en décubitus et en station debout. Cette baisse de la tension artérielle ne s'associe à aucune altération importante de la fréquence cardiaque ni de la concentration plasmatique des catécholamines lors d'un traitement prolongé. L'administration prolongée d'une dose quotidienne par voie orale (5 à 10 mg/jour) permet d'obtenir un effet antihypertenseur efficace durant l'intervalle posologique de 24 heures, avec un écart minime entre les pics et les creux de la concentration plasmatique. Étant donné que l'amlodipine entraîne une vasodilatation graduelle, on a rarement rapporté des cas d'hypotension aiguë après son administration orale. Chez les sujets normotendus souffrant d'angine de poitrine, l'amlodipine n'a été associée à aucune baisse d'importance clinique de la tension artérielle ni à aucune altération de la fréquence cardiaque.

Chez l'humain, on n'a pas observé d'effet inotrope négatif après l'administration d'amlodipine aux doses recommandées, mais cet effet a été observé chez l'animal de laboratoire. L'évaluation hémodynamique de la fonction cardiaque au repos et à l'effort (ou après une stimulation) chez des angineux dont la fonction ventriculaire était normale a démontré une légère hausse de l'index cardiaque sans effet marqué sur la contractilité cardiaque (dP/dt) ni sur la pression ou le volume télédiastolique du ventricule gauche.

Chez des hypertendus ayant une fonction rénale normale, l'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine a entraîné une baisse de la résistance vasculaire rénale et une

augmentation de la filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal efficace sans altérer la fraction de filtration.

Effets électrophysiologiques

L'amlodipine n'altère pas le fonctionnement du nœud sinusal ni la conduction auriculoventriculaire chez l'animal sain ou chez l'humain. Chez les patients atteints d'angine de poitrine chronique stable, l'administration intraveineuse de 10 mg d'amlodipine suivie d'une autre dose de 10 mg après un intervalle de 30 minutes a entraîné une vasodilatation périphérique et une baisse de la postcharge, sans altérer de façon marquée la conduction dans les intervalles AH et HV ni la période réfractaire du nœud sinusal après chaque stimulation. On a obtenu des résultats semblables chez des patients qui recevaient de l'amlodipine et des bêtabloquants. Dans les études cliniques où l'on a administré l'amlodipine en association avec des bêtabloquants à des patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine, on n'a observé aucun effet indésirable sur les paramètres électrocardiographiques. Dans les essais cliniques menés chez des angineux, l'administration d'amlodipine en monothérapie n'a pas altéré les intervalles électrocardiographiques.

Atorvastatine

Pharmacologie chez l'humain

Il a été démontré que la baisse des taux de CT, de C-LDL et d'apo B réduit le risque de complications cardiovasculaires et de mortalité.

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Chez les sujets ou les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote, de formes non familiales d'hypercholestérolémie, de dyslipidémie combinée, d'hypertriglycéridémie ou de dysbêtalipoprotéïnémie, il a été démontré que l'atorvastatine fait baisser les taux de CT, de C-LDL, d'apo B et de TG totaux et qu'elle fait augmenter le taux de C-HDL.

Des études cliniques et épidémiologiques ont associé le risque de coronaropathie aux taux élevés de CT et de C-LDL et aux taux faibles de C-HDL. Ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines contribuent largement à l'apparition de la maladie. Comme les LDL, les lipoprotéines riches en cholestérol, dont les VLDL, les IDL et les résidus, peuvent favoriser l'athérosclérose. Des taux accrus de triglycérides plasmatiques font souvent partie d'une triade, comprenant aussi de faibles taux de C-HDL et la présence de petites particules de LDL, et sont fréquemment combinés à des facteurs de risque métaboliques non lipidiques de coronaropathie (syndrome métabolique). Des études cliniques ont aussi démontré 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 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. Malgré l'existence de données cliniques épidémiologiques et préliminaires permettant d'associer de faibles taux de C-HDL et une

triglycéridémie élevée à la coronaropathie et à l'athérosclérose, l'effet indépendant d'une élévation du taux de C-HDL ou d'un abaissement du taux de triglycérides sur le risque de mortalité et de morbidité par atteinte coronarienne ou vasculaire cérébrale n'a pas été démontré par des études prospectives et rigoureuses de l'issue. 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'humain. Quelles que soient les méthodes d'intervention adoptées (régime à faible teneur en matières grasses/cholestérol, dérivation iléale partielle ou traitement médicamenteux), un traitement efficace de l'hypercholestérolémie/la dyslipidémie a invariablement entraîné une réduction du risque de coronaropathie.

L'atorvastatine entraîne d'une part une baisse du taux de C-LDL et du nombre de particules de LDL, du taux de C-VLDL et du taux sérique de TG, de même que du nombre de particules contenant des apolipoprotéines B; d'autre part, elle entraîne une hausse du taux de C-HDL. L'atorvastatine 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 ci-dessus, l'atorvastatine réduit le taux de C-IDL et d'apolipoprotéine E (apo E) chez les patients atteints de dysbétalipoprotéïnémie (type III).

Chez les patients atteints de dyslipidémie de type II, l'atorvastatine a atténué le dysfonctionnement endothélial. L'atorvastatine a amélioré de façon significative la dilatation de l'artère brachiale d'origine endothéliale, dilatation provoquée par hyperémie réactive et évaluée par échographie de l'artère brachiale ($p < 0,01$).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

De bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine

L'administration par voie orale de comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine à des doses thérapeutiques donne lieu à 2 concentrations plasmatiques maximales distinctes. Le premier pic correspond à l'atorvastatine et est observé de 1 à 2 heures plus tard. Le deuxième pic correspond à l'amlodipine et est observé dans les 6 à 12 heures suivant l'administration. La vitesse et le degré d'absorption (biodisponibilité) de l'amlodipine et de l'atorvastatine provenant du comprimé d'association de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine ne sont pas significativement différents des valeurs obtenues après l'administration concomitante de comprimés distincts d'amlodipine et d'atorvastatine, comme en témoignent la C_{\max} (101 % [IC à 90 % : 98, 104]) et l'ASC (100 % [IC à 90 % : 97, 103]) pour la fraction amlodipine et la C_{\max} (94 % [IC à 90 % : 85, 104]) et l'ASC (105 % [IC à 90 % : 99-111]) pour la fraction atorvastatine, respectivement.

La biodisponibilité de l'amlodipine provenant du comprimé de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine n'a pas été modifiée par la prise de nourriture, comme le montrent la C_{\max} et l'ASC. Les aliments réduisent la vitesse et le degré d'absorption de l'atorvastatine provenant du

comprimé de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine d'environ 32 % et 11 %, respectivement. Des baisses similaires des concentrations plasmatiques ont été observées lorsque l'atorvastatine a été prise avec des aliments, sans réduction de l'effet sur les taux de C-LDL.

Amlodipine

Après l'administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine, l'absorption se fait graduellement; la concentration plasmatique maximale est atteinte en 6 à 12 heures. On a estimé que la biodisponibilité absolue du médicament se situerait entre 64 et 90 %. Elle n'est pas altérée par les aliments.

Atorvastatine

Administrée par voie orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée et donne lieu à des concentrations plasmatiques maximales après 1 à 2 heures. Le degré d'absorption et les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose. La biodisponibilité absolue (molécule mère) de l'atorvastatine est d'environ 12 %, et la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible disponibilité systémique est attribuée à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique. Bien que la consommation d'aliments diminue la vitesse et le degré d'absorption d'environ 25 % et 9 %, selon le calcul de la C_{max} et de l'ASC, respectivement, la réduction du taux de C-LDL et la hausse du taux de C-HDL sont similaires lorsque l'atorvastatine est administrée avec et 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. Toutefois, 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

Amlodipine

Des études *ex vivo* ont révélé qu'environ 93 % du médicament circulant se lie aux protéines plasmatiques chez l'hypertendu. La concentration plasmatique de l'amlodipine atteint l'état d'équilibre après 7 à 8 jours de traitement quotidien.

Atorvastatine

Le volume de répartition moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. L'atorvastatine est liée à > 98 % aux protéines plasmatiques. Le rapport sang/plasma d'environ 0,25 dénote une faible pénétration du médicament dans les hématies. Selon les observations effectuées chez le rat, l'atorvastatine pourrait être sécrétée dans le lait maternel humain (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

Métabolisme

Amlodipine

L'amlodipine subit une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) par le foie.

Atorvastatine :

L'atorvastatine est fortement métabolisée en dérivés ortho-hydroxylés et para-hydroxylés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et en divers autres produits bêta-oxydés. *In vitro*, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho-hydroxylés et para-hydroxylés est équivalente à celle qui est observée avec l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité circulante inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs. Chez l'animal, le métabolite ortho-hydroxylé subit une glucuroconjugaison. L'atorvastatine et ses métabolites sont éliminés par excrétion biliaire.

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, les polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats du transporteur OATP1B1. L'atorvastatine est également un substrat du gène MDR1 et de la BCRP, des transporteurs d'efflux, ce qui pourrait limiter son absorption intestinale et sa clairance biliaire.

Élimination

Amlodipine

L'élimination plasmatique se déroule en 2 phases; la demi-vie d'élimination terminale se situe entre 35 et 50 heures. Dix pour cent (10 %) de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans l'urine.

Atorvastatine

L'atorvastatine est principalement éliminée dans la bile après avoir subi une biotransformation hépatique et/ou extrahépatique; toutefois, le produit ne semble pas subir un cycle entéro-hépatique significatif. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine chez l'humain est d'environ 14 heures, mais la demi-vie de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est de 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs ayant une durée de vie plus longue. Moins de 2 % d'une dose d'atorvastatine sont retrouvés dans l'urine après l'administration orale.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Amlodipine

Chez des hypertendus âgés (69 ans en moyenne), on a observé une baisse de l'élimination plasmatique de l'amlodipine comparativement à ce que l'on a observé chez des volontaires plus jeunes (36 ans en moyenne), avec pour résultat une hausse d'environ 60 % de l'ASC.

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont plus élevées (approximativement de 40 % pour la C_{max} et de 30 % pour l'ASC) chez le sujet sain âgé (65 ans ou plus) que chez le sujet jeune. La réduction du C-LDL est toutefois comparable pour les 2 groupes d'âge.

Sexe

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine chez la femme diffèrent de celles observées chez l'homme (elles sont d'environ 20 % supérieures pour la C_{max} , et de 10 % inférieures pour l'ASC). Cependant, il n'existe pas de différence d'importance clinique dans la réduction du C-LDL entre les sexes.

Origine ethnique

Amlodipine

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée qui laissent croire que l'origine ethnique serait associée à des variations quant aux propriétés pharmacocinétiques, à l'innocuité ou à l'efficacité de l'amlodipine.

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont similaires chez les sujets de race noire et les sujets de race blanche.

Insuffisance hépatique

Amlodipine

Après l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine à des patients atteints d'une insuffisance chronique, légère ou modérée, de la fonction hépatique, on a observé une hausse de 40 % environ de l'ASC de l'amlodipine, comparativement à des volontaires sains. Cette hausse s'explique probablement par une baisse du coefficient d'élimination de l'amlodipine, étant donné que la demi-vie d'élimination terminale du médicament est passée de 34 heures chez de jeunes

sujets sains à 56 heures chez des patients âgés atteints d'insuffisance hépatique.

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont nettement supérieures (multipliées par 16 environ pour la C_{max} et 11 pour l'ASC) chez les patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique chronique (stade B de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Amlodipine

Une atteinte rénale n'altère pas de façon marquée la pharmacocinétique de l'amlodipine. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, la concentration plasmatique était plus élevée que celle observée chez les sujets sains. Chez tous les patients, le degré d'accumulation et la demi-vie d'élimination moyenne se sont révélés semblables à ce que l'on a constaté à l'issue d'autres études sur la pharmacocinétique de l'amlodipine chez des sujets sains.

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et son efficacité pour réduire les taux de C-LDL sont similaires chez les patients qui présentent une 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 de gravité inconnue, il faut leur administrer la dose la plus faible d'atorvastatine (10 mg par jour) par mesure de précaution et jusqu'à l'acquisition d'une plus grande expérience chez les patients atteints de maladie rénale. 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 doit être entrepris avec prudence et à la dose la plus faible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à 15°C à 30°C. Garder à l'abri de l'humidité.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN

Nom propre

Bésylate d'amlodipine et atorvastatine (sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique])

Forme physique

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé, composé de bésylate d'amlodipine, ayant une masse moléculaire de 567,06, et d'atorvastatine calcique (sous forme de solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique), ayant une masse moléculaire de 1 231,45.

Substance pharmaceutique

Composant amlodipine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN

Nom propre

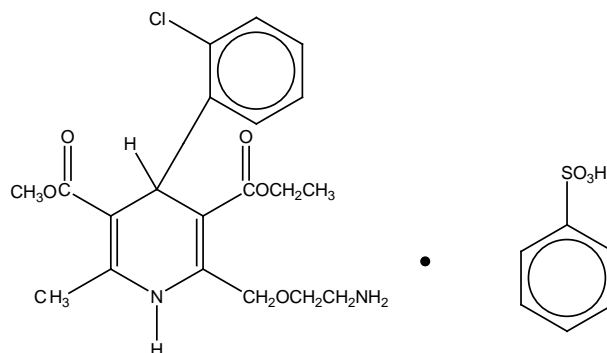
Bésylate d'amlodipine

Nom chimique

- 1) benzosulfonate d'ester d'acide 3,5-pyridine dicarboxylique, 2-[(2-aminoéthoxy) méthyl]-4-(2-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-,3-éthyl 5-méthyl (±)-;
- 2) benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl (±)-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(o-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate.

Formule moléculaire

$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

Formule développée**Masse moléculaire**

567,06 g/mol

Forme physique

Le bésylate d'amlodipine est une substance cristalline blanche, légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol et légèrement soluble dans le 2-propanol. Point de fusion (et de décomposition) : 203 °C. pKa = 9,02 à 23,5 °C.

Composant atorvastatine d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN**Nom propre**

solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique

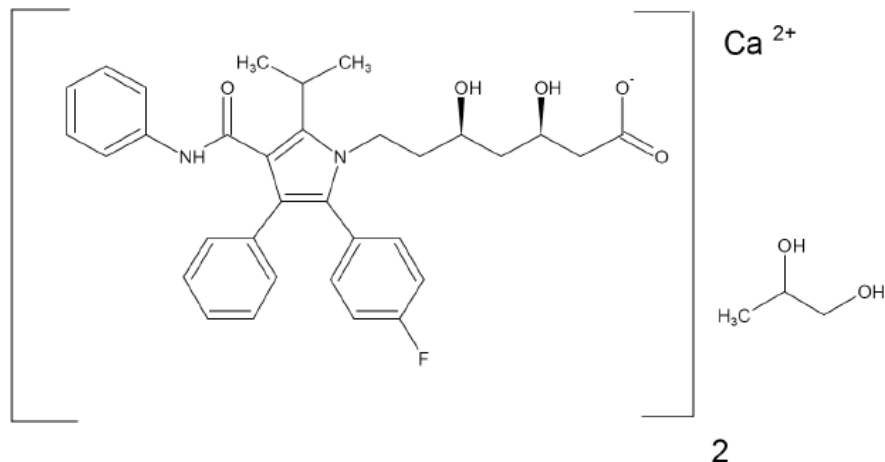
Nom chimique

(3R,5R)-7-{2-(4-fluorophényl)-5-(1-méthyléthyl)-3-phényl-4-[(phénylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-yl}-3,5-dihydroxy-1-héptanoïque acide, sel calcique (2:1), solvate de propylèneglycol

Formule moléculaireC₆₉H₇₆CaF₂N₄O₁₂**Masse moléculaire**

1 231,45 g/mol

Formule développée



Forme physique

Le solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé qui est pratiquement insoluble dans des solutions aqueuses de pH 4 et inférieur. Le solvate de propylèneglycol d'atorvastatine calcique est très légèrement soluble dans l'eau distillée, une solution tampon de phosphate à un pH de 7,4 et l'acétonitrile, légèrement soluble dans l'éthanol, et très soluble dans le méthanol.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypertension et dyslipidémie

Lors d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, un total de 1 660 patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie concomitantes ont reçu, 1 fois par jour, une des 8 associations de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique (5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg, 5/80 mg, 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg ou 10/80 mg), de l'amlodipine employée seule (5 mg ou 10 mg), de l'atorvastatine employée seule (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou un placebo. Après 8 semaines, toutes les associations d'amlodipine et d'atorvastatine ont entraîné des réductions liées à la dose et statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS) et du taux de C-LDL par rapport au placebo, sans modification globale de l'effet de l'un ou l'autre des composants sur la TAS et le taux de C-LDL.

Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo, un total de 847 patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie concomitantes ont pris, 1 fois par jour, un placebo, l'amlodipine à 5 mg, l'atorvastatine à 10 mg ou l'association d'amlodipine à 5 mg et d'atorvastatine à 10 mg. L'objectif principal de l'étude était de déterminer le pourcentage de patients recevant l'association amlodipine-atorvastatine qui atteignaient les valeurs cibles du JNC VI et du NCEP III

par rapport aux patients traités par l'atorvastatine, l'amlodipine et un placebo seulement. Le nombre de patients dont la TA et le taux de C-LDL ont été abaissés jusqu'aux valeurs cibles a été significativement plus élevé (45,5 %) dans le groupe traité par l'association amlodipine-atorvastatine que dans les groupes affectés à l'amlodipine ou à l'atorvastatine en monothérapie.

De bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine

Études cliniques chez les patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie

Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo, un total de 1 660 patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie concomitantes ont reçu, 1 fois par jour, une des 8 associations de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique (5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg, 5/80 mg, 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg ou 10/80 mg), de l'amlodipine employée seule (5 mg ou 10 mg), de l'atorvastatine employée seule (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou un placebo. Après 8 semaines, toutes les associations d'amlodipine et d'atorvastatine ont entraîné des réductions liées à la dose et statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS) et du taux de C-LDL par rapport au placebo, sans modification globale de l'effet de l'un ou l'autre des composants sur la TAS et le taux de C-LDL (tableau 3).

Tableau 3 – Analyse d'efficacité primaire : Efficacité des traitements d'association pour réduire la TAS et les taux de C-LDL

Efficacité des traitements d'association pour réduire la TAS						
Paramètre / analyse		Placebo	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
Placebo	Variation moyenne (MC) en mm Hg	-2,9	-4,3	-6,1	-6,2	-6,6
AML 5 mg	Variation moyenne (MC) en mm Hg	-12,6	-13,6	-15,3	-12,8	-12,6
	IC à 95 %		-12,3/-6,3	-12,2/-6,2	-9,7/-3,6	-9,0/-3,0
AML 10 mg	Variation moyenne (MC) en mm Hg	-16,5	-15,9	-16	-16,5	-17,5
	IC à 95 %		-14,6/-8,5	-12,9/-6,8	-13,3/-7,2	-14,0/-7,9

Efficacité des traitements d'association pour réduire les taux de C-LDL						
Paramètre / analyse		Placebo	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
Placebo	Variation moyenne (MC)	-1,2	-33,5	-39,5	-43,1	-47

Efficacité des traitements d'association pour réduire les taux de C-LDL						
Paramètre / analyse		Placebo	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
	en %					
AML 5 mg	Variation moyenne (MC) en %	-0,1	-39	-42,2	-44,9	-48,2
	IC à 95 %		-42,9/ -34,9	-46,2/ -38,2	-48,8/ -40,8	-52,2/ -44,2
AML 10 mg	Variation moyenne (MC) en %	-2,6	-36,6	-38,6	-43,2	-49,2
	IC à 95 %		-38,1/ -30,0	-40,0/ -32,0	-44,6/ -36,7	-50,6/ -42,6

ATO : atorvastatine; AML : amlodipine; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité; TAS : tension artérielle systolique; MC : par la méthode des moindres carrés.
Les comparaisons décrites ci-dessus ont été effectuées entre chaque groupe de traitement d'association et le groupe sous amlodipine correspondant. VALEURS INITIALES : TAUX DE C-LDL = 182,0 mg/dL et TAS = 148,4 mm Hg.

Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo, un total de 847 patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie concomitantes ont pris, 1 fois par jour, un placebo, l'amlodipine à 5 mg, l'atorvastatine à 10 mg ou l'association d'amlodipine à 5 mg et d'atorvastatine à 10 mg. L'objectif principal de l'étude était de déterminer le pourcentage de patients recevant l'association amlodipine-atorvastatine qui atteignaient les valeurs cibles du JNC VI et du NCEP III par rapport aux patients traités par l'atorvastatine, l'amlodipine et un placebo seulement. Les résultats obtenus après 8 semaines sont résumés au tableau 4. Le nombre de patients dont la TA et le taux de C-LDL ont été abaissés jusqu'aux valeurs cibles a été significativement plus élevé (45,5 %) dans le groupe traité par l'association amlodipine-atorvastatine que dans les groupes affectés à l'amlodipine ou à l'atorvastatine en monothérapie.

Tableau 4 – Paramètres d'évaluation de l'efficacité obtenus lors de l'étude contrôlée par placebo sur l'amlodipine/atorvastatine chez des patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie

	Placebo n = 239	ATO 10 mg n = 200	AML 5 mg n = 201	ATO 10 mg et AML 5 mg n = 207
Cibles tensionnelles du JNC VI*	29,7 %	32,3 %	54 %	51 % [†]
Taux de C-LDL cibles du NCEP ATP III	6,6 %	78,2 %	12,4 %	82,1 %**
Cibles du JNC VI et du NCEP ATP III*	3,5 %	28,6 %	8,3 %	45,5 %* [†]
Variation de la TA (mm Hg)	-5,4/-3,3	-5,9/-4,2	-14,3/-8,9	-12,7/-8,2 [†]

	Placebo n = 239	ATO 10 mg n = 200	AML 5 mg n = 201	ATO 10 mg et AML 5 mg n = 207
Variation du taux de C-LDL (%)	0,2	-33,9	-1,8	-37,2 ^a

ATO : atorvastatine; AML : amlodipine; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité; TAS : tension artérielle systolique

** $p < 0,001$ p/r à l'amlodipine

† $p < 0,001$ p/r à l'atorvastatine

+ $p < 0,001$ p/r à l'atorvastatine et N.S. p/r à l'amlodipine

^a $p = 0,07$ p/r à l'atorvastatine et $< 0,001$ p/r à l'amlodipine

VALEURS INITIALES : taux de C-LDL = 163,5 mg/dL; TAS = 146,9 mm Hg

* Les cibles tensionnelles du JNC VII pour cette population concordent avec celles du JNC VI

Amlodipine

Effets sur l'hypertension : L'efficacité de l'amlodipine comme agent antihypertenseur a été démontrée lors de 15 études avec répartition aléatoire et à double insu et contrôlées par placebo menées chez 800 patients sous amlodipine et 538 sous placebo. L'administration unquotidienne a entraîné des réductions statistiquement significatives, après correction pour l'effet placebo, des tensions artérielles mesurées en position couchée ou debout 24 heures après la prise d'une dose, les moyennes étant d'environ 12/6 mm Hg en position debout et de 13/7 mm Hg en position couchée, chez des patients atteints d'hypertension légère ou modérée. L'effet sur la tension artérielle s'est maintenu pendant l'intervalle de 24 heures entre les doses, la différence entre les pics et les creux de la concentration plasmatique étant minime. On n'a pas observé de tolérance chez les patients suivis pendant une période allant jusqu'à 1 an. Les 3 études dose-réponse à doses fixes menées en mode parallèle ont montré que la réduction de la tension artérielle mesurée en position couchée et debout était liée à la dose dans l'éventail posologique recommandé. Les effets sur la tension diastolique ont été similaires chez les patients jeunes et âgés. L'effet sur la tension systolique a été plus marqué chez les patients âgés et pourrait s'expliquer par une tension systolique initiale plus élevée. Les effets ont été similaires chez les patients de race noire et de race blanche.

Effets sur l'angine de poitrine chronique stable : L'efficacité de l'amlodipine à une dose de 5 à 10 mg par jour en présence d'angine induite par l'exercice a été évaluée lors de 8 essais cliniques à double insu contrôlés par placebo, d'une durée maximale de 6 semaines, menés chez 1 038 patients (684 sous amlodipine, 354 sous placebo) atteints d'angine de poitrine chronique stable. Dans 5 des 8 études, la dose de 10 mg a permis d'obtenir des prolongations significatives de la période d'exercice (vélo ou tapis roulant). La durée de l'effort limité par des symptômes a augmenté en moyenne de 12,8 % (63 s) avec l'amlodipine à 10 mg et de 7,9 % (38 s) avec l'amlodipine à 5 mg. L'amlodipine à 10 mg a aussi fait augmenter le temps écoulé avant la survenue d'un décalage de 1 mm du segment ST lors de plusieurs études, en plus de réduire la fréquence des crises d'angine. L'efficacité soutenue de l'amlodipine chez les patients angineux a été démontrée pendant un traitement de longue durée. Chez les patients souffrant d'angine de

poitrine, les réductions de la tension artérielle (4/1 mm Hg) et les variations du rythme cardiaque (+0,3 battement/min) n'ont pas été d'importance clinique.

Atorvastatine

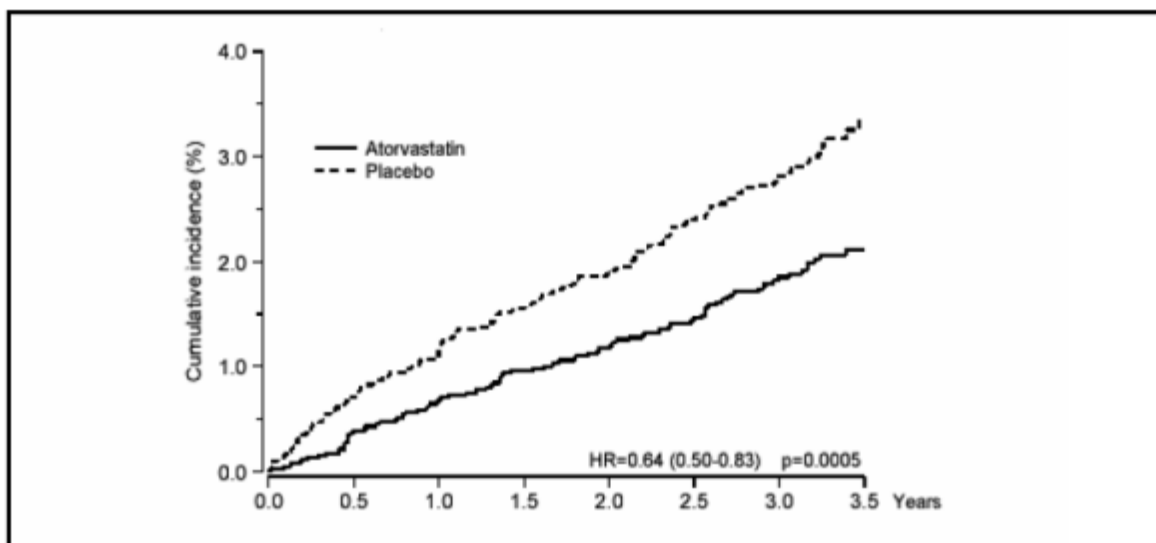
Prévention de la maladie cardiovasculaire

Au cours de l'essai ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), on a évalué l'effet de l'atorvastatine relativement à la maladie coronarienne, mortelle ou non, auprès de 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans (moyenne de 63 ans) sans antécédents d'infarctus du myocarde et présentant un taux de CT égal ou inférieur à 6,5 mmol/L. Outre l'hypertension, tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque suivants : sexe masculin (81,1 %), âge égal ou supérieur à 55 ans (84,5 %), tabagisme (33,2 %), diabète (24,3 %), antécédents de maladie coronarienne chez un parent du premier degré (26 %), rapport CT/C-HDL égal ou supérieur à 6 (14,3 %), maladie vasculaire périphérique (5,1 %), hypertrophie ventriculaire gauche (14,4 %), antécédents d'accident cérébrovasculaire (9,8 %), certaines anomalies à l'ECG (14,3 %), protéinurie ou albuminurie (62,4 %). Au cours de cet essai contrôlé par placebo, mené à double insu, les patients ont reçu un traitement antihypertenseur (cibles tensionnelles pour les non-diabétiques : < 140/90 mm Hg; pour les diabétiques : < 130/80 mm Hg) et ont été affectés soit au groupe atorvastatine à 10 mg par jour (n = 5 168), soit au groupe placebo (n = 5 137), selon une méthode de randomisation « adaptative » qui tenait compte de la distribution de 9 caractéristiques initiales des patients déjà recrutés, afin de réduire le plus possible le déséquilibre de ces caractéristiques entre les 2 groupes. La durée médiane du suivi a été de 3,3 ans.

Les effets de la dose de 10 mg par jour d'atorvastatine sur les taux lipidiques se sont révélés comparables à ceux qu'on avait observés au cours des essais cliniques antérieurs.

L'atorvastatine a entraîné une diminution significative du taux d'incidence des accidents coronariens (soit les accidents coronariens mortels [46 dans le groupe placebo contre 40 dans le groupe atorvastatine] et les infarctus du myocarde non mortels [108 dans le groupe placebo contre 60 dans le groupe atorvastatine]), s'associant à une diminution du risque absolu de 1,1 % et à une réduction relative du risque de 36 % (les taux d'incidence étant de 1,9 % avec l'atorvastatine 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 était observable quelle que soit la concentration initiale de cholestérol LDL. Les résultats n'étaient cependant pas concluants chez les femmes, en raison du faible nombre d'accidents cardiovasculaires.

Figure 1 : Effet de l'atorvastatine à 10 mg par jour sur l'incidence cumulative d'infarctus du myocarde non mortels et de mortalité coronarienne (lors de l'essai ASCOT-LLA)



Hypercholestérolémie

Il a été démontré que l'atorvastatine améliore significativement le bilan lipidique dans une variété de dyslipidémies. L'atorvastatine provoque une forte réduction du CT, du C-LDL, des TG et de l'apo B chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, d'hypercholestérolémie familiale ou non familiale ou d'hyperlipidémie combinée, y compris l'hyperlipidémie familiale combinée, et chez les patients atteints de diabète non insulino-dépendant.

Lors de 2 études dose-réponse multicentriques, contrôlées par placebo, menées à double insu auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson), l'administration d'atorvastatine 1 fois 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 6). Une réponse thérapeutique était évidente dans les 2 semaines, et la réponse maximale était habituellement obtenue après 2 à 4 semaines.

Tableau 5 – Relation dose-réponse chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson) (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)^a

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

^a Résultats provenant de 2 études dose-réponse

Selon les données compilées à partir de 24 essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa) ou de dyslipidémie combinée (mixte) (type IIb), l'atorvastatine a fait augmenter le taux de C-HDL de 5 à 8 %, par rapport aux valeurs initiales, avec chaque dose évaluée (10, 20, 40 et 80 mg, 1 fois par jour) (tableau 7). Chez des patients ayant un taux de C-HDL < 0,9 mmol/L (fréquent en cas de syndrome métabolique) (voir [1 INDICATIONS](#)), l'atorvastatine a fait augmenter le taux de C-HDL de 7 à 14 %. Ces variations se sont révélées indépendantes de la dose administrée. L'atorvastatine a aussi fait baisser les rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C non HDL/C-HDL, par rapport aux valeurs initiales, de façon proportionnelle à la dose (tableau 6). L'atorvastatine (à raison de 10, 20, 40 et 80 mg, 1 fois par jour) a fait augmenter le taux de C-HDL, par rapport aux valeurs initiales, tant chez les hommes que chez les femmes.

Tableau 6 – Variations moyennes ajustées^a en pourcentage par rapport aux valeurs initiales 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- C chez des patients^b atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée (types IIa et IIb de Fredrickson)

Dose d'atorvastatine (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	1 871	+6,4	-29,3 [†]	-37,0 [†]	-35,5 [†]	+13,8 (248)
20	147	+7,8	-36,0 [†]	-44,1 [†]	-43,0 [†]	+8,3 (20)
40	115	+7,1	-38,9 [†]	-49,6 [†]	-47,1 [†]	+8,6 (8)
80	318	+5,0	-43,5 [†]	-55,3 [†]	-52,4 [†]	+7,1 (58)

^a Moyennes des moindres carrés selon le modèle ANCOVA : étude, traitement et valeurs initiales

^b Données regroupées de 24 études contrôlées

[†] Tendance linéaire significative de la dose

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

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

Lors d'une autre étude multicentrique, contrôlée par placebo, menée à double insu auprès de patients atteints d'hypertriglycéridémie, l'atorvastatine a provoqué une réduction des triglycérides proportionnelle à la dose, sans donner lieu à une redistribution des triglycérides entre les diverses fractions lipoprotéiniques (tableau 7).

Tableau 7 – Efficacité de l’atorvastatine chez des patients hypertriglycéridémiques (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

Dose d’atorvastatine (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

L’analyse des données combinées en fonction des types de Fredrickson révèle que la réduction des taux de CT, de C-LDL et d’apo B était similaire pour les types IIa et IIb. Cependant, la réduction des taux de C-VLDL et de TG était plus marquée pour les types IIb et IV (tableau 8).

Tableau 8 – Efficacité de l’atorvastatine en fonction des types de Fredrickson^a (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

^a Ensemble de données regroupées

Une comparaison des résultats obtenus auprès de patients présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une hypercholestérolémie non familiale a révélé que l’atorvastatine a entraîné des réductions d’importance comparable pour le C-LDL, l’apo B et le rapport C non HDL/C-HDL, dans les 2 populations de patients (tableau 9).

Tableau 9 – Efficacité de l’atorvastatine chez des patients atteints d’HF hétérozygote ou d’hypercholestérolémie non familiale[†] (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

[†] Données provenant de plusieurs études

La comparaison des résultats obtenus chez des patients qui présentaient une hyperlipidémie familiale combinée (HFC) et chez des patients non atteints de cette maladie démontre que l’atorvastatine a provoqué une réduction du C-LDL, de l’apo B, du CT, du C-VLDL, des TG et du rapport C non HDL/C-HDL, et que cette réduction était comparable dans les 2 populations (tableau 10).

Tableau 10 – Efficacité de l’atorvastatine chez des patients atteints d’HFC et des patients non atteints d’HFC^{†,a} (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

Paramètre lipidique	Atorvastatine, 10 mg/jour	
	HFC (N = 78-84)	Non atteints d’HFC (N = 1 084-1 224)
CT	-26 %	-27 %
C-LDL	-34 %	-36 %
TG	-21 %	-17 %
C-HDL	+8 %	+7 %
Apo B	-26 %	-28 %
C-VLDL	-25 %	-18 %
Rapport C non HDL/C-HDL	-36 %	-37 %
Rapport C-LDL/apo B	-9 %	-11 %

[†] Données provenant de plusieurs études

^a 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)

Trois études multicentriques à double insu ont été effectuées chez des patients qui présentaient une hypercholestérolémie légère ou modérée. La proportion de patients traités par l’atorvastatine

ayant satisfait aux critères du NCEP pour les taux cibles de C-LDL a été suivie durant 1 an. Après 16 semaines, de 46 à 74 % des patients recevant 10 mg par jour d'atorvastatine avaient atteint les taux cibles de C-LDL. Après 52 semaines, l'efficacité de l'atorvastatine (10 ou 20 mg par jour) s'est maintenue, et la proportion des patients qui avaient atteint les taux cibles de C-LDL allait de 50 à 78 %.

L'effet de l'atorvastatine a été évalué au cours d'études cliniques comparatives avec la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine.

Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur les essais cliniques, veuillez consulter les monographies respectives de l'amlodipine et de l'atorvastatine.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN 10 mg/80 mg (Apotex Inc.) et des comprimés CADUET^{MD} 10 mg/80 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des sujets mâles adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 20 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Résumé des études de biodisponibilité comparative

D'amlodipine (1 x 10 mg d'amlodipine/80 mg d'atorvastatine) Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _{0-72h} (ng•h/mL)	178,26 183,95 (26,01)	181,18 187,71 (26,34)	98,4	94,2 – 102,8
ASC _{inf} (ng•h/mL)	254,84 268,61 (31,89)	262,96 278,89 (33,22)	96,9	91,0 – 103,3
C _{max} (ng/mL)	5,06 5,25 (29,74)	5,25 5,39 (23,26)	96,3	90,5 – 102,5
T _{max} ³ (h)	7,00 (5,00 – 12,03)	7,00 (5,00 – 12,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	40,72 (21,70)	41,75 (22,31)		

¹ APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN 10mg/80mg [(comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine [sous forme d'atorvastatine calcique (solvate de propylène glycol))] (Apotex Inc.)

² CADUET^{MD} comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique, 10 mg/80 mg (Pfizer Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.

Résumé des études de biodisponibilité comparative

Atorvastatine (1 x 10 mg d'amlodipine/80 mg d'atorvastatine) Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (pg•h/mL)	157 970,27 174 380,07 (52,41)	141 706,46 152 894,44 (46,88)	111,5	103,2 – 120,4
ASC _{inf} (pg•h/mL)	158 748,31 175 199,03 (52,36)	142 951,64 154 072,43 (46,76)	111,1	102,9 – 119,9
C _{max} (pg/mL)	36 253, 34 43 225,54 (65,98)	29 546,05 32 405,88 (45,13)	122,7	100,4 – 150,0
T _{max} ³ (h)	1,84 (0,67 – 5,02)	1,00 (0,50 – 5,02)		
T _{1/2} ⁴ (h)	11,77 (18,18)	12,63 (22,47)		

¹ APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN 10mg/80mg [(comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine [sous forme d'atorvastatine calcique (solvate de propylene glycol)] (Apotex Inc.)

² CADUET^{MD} comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique, 10 mg/80 mg (Pfizer Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

Amlodipine

Amlodipine (sous forme de maléate sauf s'il est spécifié autrement)

ESPÈCES	SEXE	VOIE D'ADM.	DL ₅₀ base/mg/kg	Gamme des doses létales (mg/kg)	
				Aucun mort	Tous morts
Souris	M	p.o.	ind.	10	40
	F	p.o.	ind.	10	40
	M	i.v.	ind.	2,5	10
	F	i.v.	ind.	2,5	10
Rats	M	p.o.	150	2/10 (100)	400
	F	p.o.	140	2/10 (100)	250
	M	i.v.	ind.	1	10
	F	i.v.	ind.	1	10
Rats*	M	p.o.	393**		
	F	p.o.	686**		

* Rats Sprague Dawley du Shizouka Lab Animal Centre, Hamamatsu, Japon

** Sel de bésylate

+ Chiens d'Interfauna, France

++ Chiens du Japon

ind. Indéterminée : Les résultats n'ont pas permis de calculer la DL₅₀. Par conséquent, on indique la gamme des doses létales.

Dans les études portant sur l'administration par voie orale, les principaux signes cliniques étaient la somnolence, une baisse des mouvements spontanés, et chez le rat, du ptialisme, de la dyspnée, du ptosis, du larmolement, un blémissement, de la cyanose, une fourrure rêche, un gonflement abdominal et éventuellement le coma. Après l'injection intraveineuse, les animaux sont morts rapidement après n'avoir manifesté que de la somnolence, de la tachypnée ou un ptosis.

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
Chien	orale (gavage)	4	2 M	dose unique	À toutes les doses : une vasodilatation et une hausse du taux plasmatique d'aldostérone. À 4 mg/kg : une tachycardie compensatrice.
		8			
		16			

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
					<p>À 8 mg/kg : chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, troubles respiratoires et diarrhée 48 heures après la prise. Rétablissement après 5 jours. Tachycardie compensatrice.</p> <p>À 16 mg/kg : agonie et hyperthermie en moins de 24 heures; hypotension corrigée en 2 à 6 jours; hausse passagère de la fréquence cardiaque.</p> <p>Examen histologique : congestion, œdème et hémorragie de la paroi auriculaire droite chez les 2 chiens à 16 mg/kg.</p> <p>L'hémorragie correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme sur l'amlodipine et d'autres vasodilatateurs (voir la toxicité à long terme).</p> <p>À chaque dose, 1 chien sur 2 a présenté une fibrose du ventricule gauche dans la zone sous-endocardique et dans le muscle papillaire postérieur. La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>
Chien (étude japonaise)	orale	3,5 7	1 M 1 F	dose unique	Mortalité : 1 chien mâle à 7 mg/kg. Baisse des mouvements spontanés et rougeur de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale.

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
					À 7 mg/kg : 1 femelle a eu des vomissements, 1 mâle a fait de l'hypothermie et est resté en décubitus. Hématologie-chimisme sanguin : Hausse de la numération leucocytaire et de l'urée sanguine à 10 et à 5 mg/kg (mâles). La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.
Souris	orale (aliments)	0 2,5 5 10	10 M 10 F	2 mois	À 10 mg/kg/jour : les souris sont mortes la 2 ^e sem. de l'étude. À 5 mg/kg/jour (mâles et femelles) et à 2,5 mg/kg/jour (mâles) : hausse de la consommation d'eau. À 5 mg/kg/jour – pathologie : hausse du poids du cœur et du foie associée au médicament.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 4 16 32 64	12 M 12 F	1 mois	À 64 mg/kg/jour : tous les rats sont morts en moins de 9 jours. À 32 mg/kg/jour : 12 rats sur 24 sont morts; baisse de l'alimentation, inhibition de la croissance, ptosis, diminution des mouvements spontanés. À 16 et à 32 mg/kg/jour : l'ensemble des effets sur le poids du cœur, la hausse de la diurèse, l'équilibre des électrolytes et les surrénales a été comparable à celui observé après l'étude de 6

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
					mois ci-dessous. On a noté aussi une hausse de l'urée sanguine à 16 mg/kg/jour chez les mâles et à 32 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 mois suivis d'une période de retrait de 1 mois	À 21 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance, hausse de l'urée sanguine, hausse de la diurèse, effet sur l'équilibre électrolytique et sur les surrénales semblable à celui observé dans l'étude de 6 mois ci-dessous. Post mortem, on a noté aussi une dilatation de l'intestin grêle sans lésions morphologiques. À 7 mg/kg/jour : altération de l'excrétion urinaire des électrolytes. Aucun effet relié au médicament à la fin de la période de retrait de 1 mois.
Rat	orale (gavage)	0 2,5 5 10	20 M 20 F	6 mois	À toutes les doses : effets rénaux : hausse de la diurèse et/ou de l'excrétion de Na-K-Cl, baisse de la concentration plasmatique de Na-K et/ou de Ca-Cl et hausse de l'urée; post mortem : hausse du poids du cœur. À 10 mg/kg/jour : effets rénaux : hausse du poids des reins. Histopathologie : épaissement de la zone glomérulée à 5 et à 10 mg/kg/jour.

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	1,4 7 18	30 M 30 F	12 mois	(Après 6 mois, 5 animaux sacrifiés par sexe et par groupe) Mortalité : 3 rats (2 mâles et 1 femelle) à 18 mg/kg/jour. À 18 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance; effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes et baisse du taux sérique des électrolytes; hausse de l'urée sanguine. À 7 mg/kg/jour : inhibition de la croissance (mâles); effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes. Post mortem : hausse du poids des surrénales (à 18 mg/kg), hausse du poids relatif du cœur (18 et 7 mg/kg), dilatation de l'intestin grêle sans altération morphologique (18 mg/kg). Histopathologie – observation principale : hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg).
Chien	orale (gavage)	0,5 à 4	2 M 2 F	10 jours	Étude supplémentaire avec hausse graduelle de la dose (0,5 mg/kg/jour) À 4 mg/kg : mort de tous les chiens (4/4) précédée chez 3 chiens d'une baisse de la tension artérielle systolique, de bradycardie, de troubles du rythme et de la conduction. Les signes comprenaient le

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
					blémissement, l'hypothermie et la prostration. Histopathologie : foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, les muscles papillaires et la paroi auriculaire droite; congestion et/ou œdème de plusieurs organes (soit la paroi du tube digestif et de la vésicule biliaire et des tissus environnants et du tissu conjonctif entourant les 2 reins).
Chien	orale	0 0,25 0,5 1	3 M 3 F	6 mois	À toutes les doses : hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (non proportionnelle à la dose); baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque. À 1 mg/kg/jour – pathologie : hausse du poids relatif du cœur chez 4 chiens sur 6; on a noté une lésion inflammatoire de la paroi auriculaire droite que l'on a attribuée aux fortes variations hémodynamiques.
Chien	orale	0 0,125 0,25 0,5	4 M 4 F	12 mois	À 0,5 mg/kg/jour : baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque; hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles). À 0,5 mg/kg/jour – pathologie : lésions inflammatoires de la paroi

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
					auriculaire droite chez 1 chien sur 8, comme dans l'étude de 6 mois ci-dessus et hyperplasie gingivale diffuse.

Atorvastatine

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 suivant.

Tableau 11 – Études de toxicité aiguë (voie orale et intraveineuse) sur l'atorvastatine

Espèces	Sexe	Voie d'adm.	Doses (mg/kg)	Résultats
Souris	Mâle/femelle	orale	200-5 000	Aucun mort
Souris	Mâle/femelle	i.v.	0,4-4	Aucun mort
Rat	Mâle/femelle	orale	200-5 000	Aucun mort
Rat	Mâle/femelle	i.v.	0,4-4	Aucun mort
Chien	Mâle/femelle	orale	10-400	Aucun mort
Chien	Mâle/femelle	i.v.	0,4-4	Aucun mort

La toxicité aiguë de l'atorvastatine chez les rongeurs et chez le chien est faible. Chez la souris et le rat, les doses orales létales médianes sont supérieures à 5 000 mg/kg.

Le tableau suivant énumère les organes cibles affectés par l'atorvastatine dans les études de toxicité avec des doses multiples chez le rat (2 à 52 semaines) et chez le chien (2 à 104 semaines). La variété des effets observés n'est pas surprenante, étant donné le grand intervalle de doses utilisées, la puissance de l'effet inhibiteur de l'atorvastatine sur la synthèse du mévalonate et le rôle essentiel joué par l'HMG-CoA réductase dans le maintien de l'homéostasie cellulaire.

Tableau 12 – Organes cibles affectés par l'atorvastatine dans les études chez l'animal

Rat	Chien
Foie Estomac (non	Foie Vésicule biliaire

Rat	Chien
glandulaire)	
Muscle squelettique	Muscle squelettique Intestin Cerveau/nerf optique*

* Effet observé avec l'administration de doses massives et intolérables (280 mg/kg)

Tableau 13 – Effets nocifs de l'atorvastatine dans les études à long terme

Espèces/résultats	Dose minimale toxique (mg/kg par jour)	Dose sans effet (mg/kg par jour)
<u>RAT</u>		
Atypie hépatocellulaire	70	5
Hyperplasie des canaux biliaires ¹	125	70
Acanthose gastrique non glandulaire	125	70
<u>CHIEN</u>		
Mort ²	120	40
Granulomes hépatocellulaires ³	10	ND
Nécrose hépatocellulaire ³	120	40
Œdème/hémorragie de la vésicule biliaire ³	120	40
Hyperplasie des canaux biliaires ³	120	10
Ulcères intestinaux et nécroses unicellulaires ³	120	40
Nécrose des muscles squelettiques (langue) ²	120	40

¹ Effet présent seulement à la 26^e semaine; non observé à la 52^e semaine

² Effet observé à la 7^e ou à la 9^e semaine

³ Effet observé à la 52^e semaine ou sur des chiens moribonds, moins prononcé après une période de sevrage de 12 semaines (64^e semaine), et non observé après 104 semaines de traitement

ND = Non déterminée

Les résultats des études de toxicité à long terme indiquent que, à l'instar d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'atorvastatine a le foie comme principal organe cible. Ce point n'est pas étonnant, car le foie est le principal site de l'action pharmacologique de l'atorvastatine et est le plus exposé au médicament administré par voie orale. Les études menées chez le rat et le chien ont mis en évidence une diminution des changements hépatiques au fil du temps (les effets étaient moins prononcés à la fin des études de 52 et de 104 semaines), 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 la dégénérescence testiculaire n'ont pas été observées chez les chiens traités par l'atorvastatine pendant 104 semaines à des doses pouvant atteindre 120 mg/kg par jour.

Génotoxicité

Amlodipine

Étude	Organisme étudié	Dose	Voie d'adm.	Observations principales
Test d'Ames (modifié) Analyse quantitative sur gélose (AQG) et activation métabolique (AM) à l'aide de microsomes hépatiques	<u>Salmonella typhimurium</u> : souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	10 – 0,02 mg/boîte de Pétri (AQG) 0,2 – 0,0005 mg/boîte de Pétri (AM)	<u>in vitro</u>	Aucun signe de mutations fréquentes.
<u>In-vivo Tests cytogénétiques in vivo</u>	Moelle osseuse de souris	Dose unique de 20 mg/kg 10 mg/kg/jour durant 5 jours	<u>in vivo</u> p.o. s.c.	Aucun signe de cassure chromosomique ni d'effet mutagène.
<u>Tests cytogénétiques in vitro</u> Avec ou sans activation métabolique [enzymes microsomiques de foie de rat S-9]	Lymphocytes humains	Sans activation : 0,01 à 1 000 g/mL de milieu de culture Avec activation : 1,0 à 25 g/mL de milieu de culture	<u>in vitro</u>	<u>Sans activation</u> : Aucun signe de cassure chromosomique aux doses 1 g/mL. Aux doses > 1 g/mL, le produit a provoqué une inhibition mitotique. <u>Activation</u> : on n'a observé aucune activité clastogène due au médicament aux doses ≤ 10 g/mL. Aux doses plus élevées, il y a eu inhibition mitotique.
Analyse quantitative sur	<u>Salmonella typhimurium</u> :	0, 1, 10 et 20 mg/kg	<u>in vivo</u> p.o.	Aucun cas d'excrétion d'un mutant.

Étude	Organisme étudié	Dose	Voie d'adm.	Observations principales
gélose (AQG) de l'urine de souris	Souches : TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100.			
L 5178Y/TK +/- Épreuve de mutation génétique avec ou sans fragment hépatique S-9.	cellules lymphomateuses de souris	1,2-38 g/mL	<i>in vitro</i>	Aucun signe d'effet mutagène génétique.

Atorvastatine

L'atorvastatine ne s'est pas révélée mutagène ni clastogène lors de quatre épreuves *in vitro* avec ou sans activation métabolique ni lors d'un essai *in vivo*. On a obtenu des résultats négatifs lors du test d'Ames sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, ainsi que lors du test de mutation directe *in vitro* du gène HGPRT dans des cellules de poumon de hamster chinois. 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 on a obtenu des résultats négatifs lors du test du micronoyau de cellules de souris *in vivo*.

Cancérogénicité

Amlodipine

Après avoir ajouté de l'amlodipine dans les aliments d'un groupe de rats à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 24 mois, on n'a rapporté aucun effet cancérogène. On a également administré à des souris, pendant une période allant jusqu'à 24 mois, des doses d'amlodipine allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour dans les aliments sans déceler aucun signe de cancérogénicité.

Atorvastatine

L'atorvastatine ne s'est pas révélée cancérogène 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 (80 mg, soit 1,6 mg/kg pour un sujet de 50 kg), avec une ASC (0 à 24 heures) de 8 à 16 fois plus élevée.

L'atorvastatine a été administrée à des souris aux doses de 100, 200 ou 400 mg/kg par jour pendant 2 ans. La dose de 400 mg/kg a entraîné une augmentation de l'incidence de l'adénome hépatocellulaire chez les mâles et du carcinome hépatocellulaire chez les femelles. Cette dose représente 250 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg, et une exposition

systémique d'après l'ASC (0 à 24 heures) de 6 à 11 fois plus élevée. Aucune preuve d'une augmentation de l'incidence de tumeurs liée au traitement n'a été présentée aux doses les plus faibles de 100 et 200 mg/kg par jour (c.-à-d. jusqu'à 125 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg et une exposition systémique d'après l'ASC [0 à 24 heures] 3 fois plus élevée).

Toxicité pour la reproduction et le développement Amlodipine

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Fertilité					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 1,4 7 18	24 M + 24 F	mâles : 71 jours avant l'accouplement et durant celui-ci; femelles : 14 jours avant l'accouplement, durant celui-ci, puis jusqu'au 7 ^e jour de gestation.	<u>À 18 mg/kg</u> : altération du gain de poids (femelles). Le médicament n'a eu aucun effet sur la copulation ni sur le taux de gravidité, ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.
Tératologie					
Rat (Charles River CD/SD)	orale (gavage)	0 2 5 10	20 F	du 6 ^e au 15 ^e jour après l'insémination; on a pratiqué une hystérectomie après 20 jours de gestation.	On n'observé aucun effet.
Rat (SD) étude japonaise	orale (gavage)	3 7 18	34 F	du 7 ^e au 17 ^e jour après l'insémination; les 2/3 des femelles ont été sacrifiées après 21 jours de gestation. On a aussi observé la descendance F ₁ .	Les femelles gravides mises à part, on n'a observé aucun effet. <u>À 18 mg/kg</u> : réduction de la consommation d'aliments et du gain de poids.

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Lapin (blanc japonais) étude japonaise	orale	3 7 18	18 ou 19 F	du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation.	<u>À 18 et 7 mg/kg :</u> baisse du gain de poids maternel (18 mg/kg) et de la consommation d'aliments (18 et 7 mg/kg). Aucun signe d'effet toxique sur les fœtus ni d'effet tératogène du médicament.
Effet périnatal et postnatal					
Rat (SD) étude japonaise	orale (gavage)	0 1,4 2,8 7,0	25 F	du 17 ^e jour de gestation jusqu'à 21 jours post-partum.	Comme celles de l'étude combinée sur la fertilité et l'effet périnatal ci-dessus; à la dose élevée (7 mg/kg/jour), on a observé des effets indésirables sur la parturition et sur le nombre de rejetons vivants à la naissance et 4 jours plus tard.

Dans les études de reproduction menées sur des rats et des souris, la date de la mise bas a été retardée, la durée du travail a été prolongée et le taux de survie des rejetons a diminué à la suite de l'administration de doses environ 8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée pour l'humain.

Altération de la fertilité

Aucun effet n'a été noté sur la fertilité de rats ayant reçu du maléate d'amlodipine par voie orale (pendant 64 jours avant l'accouplement pour les mâles et 14 jours pour les femelles) à des doses

≤ 10 mg/kg par jour (ce qui représente environ 8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg par jour pour l'humain, calculée en mg/m², pour une personne de 50 kg).

Dans une autre étude menée sur des rats, des mâles ont reçu du bésylate d'amlodipine durant 30 jours à une dose comparable en mg/kg à celle administrée aux humains. Une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone a été observée, de même qu'une réduction de la densité du sperme ainsi que du nombre de spermatides et de cellules de Sertoli matures.

Atorvastatine

Aucun effet indésirable sur la fertilité ni sur la reproduction n'a été observé chez des rats ayant reçu de l'atorvastatine à des doses pouvant atteindre 175 mg/kg/jour ni chez des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 225 mg/kg par jour. Ces doses représentent de 100 à 140 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg.

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 et les paramètres du sperme, ni sur l'histopathologie des organes reproducteurs. L'atorvastatine ne s'est révélée tératogène ni chez le rat, ni chez le lapin.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de CADUET^{MD}, (comprimés amlodipine/atorvastatine dosés à 5/10 mg, à 5/20 mg, à 5/40 mg et à 5/80 mg; à 10/10 mg, à 10/20 mg, à 10/40 mg et à 10/80 mg), numéro de contrôle de la présentation : 253692, Upjohn Canada SRI. 10 novembre 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN

Comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN?

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN contient deux ingrédients actifs, l'amlodipine et l'atorvastatine. Ce produit est utilisé chez les adultes qui ont besoin des deux ingrédients actifs.

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN est utilisé pour :

- traiter l'hypertension (« haute pression »);
- prévenir les crises d'angine (douleur à la poitrine);
- abaisser les taux de cholestérol ou d'autres matières grasses dans le sang, comme les triglycérides.

Comment APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN agit-il?

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN contient deux ingrédients actifs, l'amlodipine et l'atorvastatine. L'amlodipine appartient à un groupe de médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques ». Ces médicaments empêchent le transfert du calcium dans le cœur et les vaisseaux sanguins. Ils entraînent ainsi un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui améliore la circulation sanguine et facilite le pompage du sang par le cœur.

L'atorvastatine appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase » ou « statines ». Elle réduit les taux de « mauvais » cholestérol (lipoprotéine de basse densité) et de triglycérides, tout en augmentant le taux de « bon » cholestérol (lipoprotéine de haute densité). Des taux élevés de cholestérol et d'autres matières grasses peuvent provoquer une maladie du cœur en bloquant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur en sang et en oxygène.

Quels sont les ingrédients d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN?

Ingrédients médicinaux : Le bésylate d'amlodipine et l'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique [solvate de propylèneglycol]).

Ingrédients non médicinaux : Acétate de calcium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate de sodium monobasique monohydrate, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium. En plus des ingrédients non médicamenteux susmentionnés, les comprimés de 10 mg d'amlodipine renferment aussi de la laque d'aluminium contenant de l'indigotine 12-14 % (bleu n° 2).

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés :

- 5 mg / 10 mg (blanc à blanc cassé)
- 5 mg / 20 mg (blanc à blanc cassé)
- 5 mg / 40 mg (blanc à blanc cassé)
- 5 mg / 80 mg (blanc à blanc cassé)
- 10 mg / 10 mg (bleu)
- 10 mg / 20 mg (bleu)
- 10 mg / 40 mg (bleu)
- 10 mg / 80 mg (bleu)

N'utilisez pas APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au bésylate d'amlodipine, à l'atorvastatine calcique ou à l'un des autres ingrédients d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN;
- vous avez reçu un diagnostic d'hypotension, ou « basse pression »;
- vous souffrez d'une maladie du foie évolutive ou présentez des augmentations inexplicables des taux d'enzymes hépatiques;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez. Si vous devenez enceinte, dites-le immédiatement à votre médecin;
- vous prenez un médicament contenant du glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET^{MC}), de l'elbasvir/grazoprévir, du velpatasvir/sofosbuvir ou du lédirasvir/sofosbuvir;
- vous prenez un médicament contenant de la cyclosporine (SANDIMMUNE^{MD}, NEORAL^{MD}).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de

santé, notamment si vous :

- avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC (accident ischémique transitoire);
- consommez régulièrement au moins trois verres de boissons alcoolisées par jour;
- avez des problèmes aux reins ou au foie;
- avez 65 ans ou plus;
- prenez de l'acide fusidique;
- prenez des médicaments contenant de la digoxine, du kétoconazole, de la clarithromycine ou du ritonavir;
- avez un rétrécissement de la valve cardiaque (sténose aortique);
- courez un risque de myopathie (douleur ou faiblesse musculaire). Vous présentez des facteurs de risque de myopathie notamment si vous :
 - avez déjà eu des problèmes musculaires ou avez des antécédents familiaux de problèmes musculaires,
 - avez déjà eu des problèmes musculaires pendant un traitement par des statines, comme l'atorvastatine (LIPITOR^{MD}), la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine (CRESTOR^{MD}) ou la simvastatine (ZOCOR^{MD}),
 - prenez d'autres médicaments pour abaisser les taux de cholestérol comme des fibrates (gemfibrozil, fénofibrate) ou la niacine,
 - souffrez de troubles de la thyroïde,
 - buvez de grandes quantités d'alcool,
 - faites de l'exercice physique de façon excessive,
 - avez 65 ans ou plus,
 - avez des problèmes aux reins ou au foie,
 - êtes diabétique et avez en plus des changements de la quantité de graisses dans le foie,
 - avez récemment subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme.

Autres mises en garde :

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- Aggravation d'une angine (douleur à la poitrine) et crise cardiaque;
- Hypotension (pression sanguine basse). Votre pression sanguine doit être surveillée de près;
- Hypersensibilité (réaction allergique). Cet effet a été observé avec d'autres statines. Si vous avez des réactions allergiques, votre professionnel de la santé arrêtera votre traitement;

- Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). Le taux de sucre dans votre sang peut augmenter légèrement lorsque vous prenez APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN. Parlez avec votre professionnel de la santé concernant votre risque d'avoir le diabète;
- Jaunisse. Si vous avez une jaunisse pendant le traitement, dites-le immédiatement à votre médecin. Votre traitement par APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN pourrait devoir être arrêté.
- Myalgie (douleurs musculaires) et rhabdomyolyse (sensibilité ou faiblesse des muscles). Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires, surtout si elles s'accompagnent aussi d'un malaise général ou de fièvre. Votre professionnel de la santé vous fera subir des examens ou des analyses et votre traitement par APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN pourrait devoir être arrêté.

Pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves, voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

Maladie du foie : Si des problèmes de foie apparaissent durant votre traitement, dites-le immédiatement à votre médecin. Votre traitement par APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN pourrait devoir être arrêté.

Analyses de laboratoire : APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines. Votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN :

- Médicaments qui réduisent l'inflammation, comme les corticostéroïdes et la colchicine
- Médicaments utilisés pour réduire ou supprimer les réponses du système immunitaire comme le tacrolimus, le sirolimus et l'évérolimus
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le temsirolimus
- Médicaments utilisés pour faire baisser les taux de cholestérol, comme le gemfibrozil, le fénofibrate, le bezafibrate et la niacine (acide nicotinique)
- Cimétidine, un médicament utilisé pour soulager les brûlures d'estomac
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, fongiques ou virales comme le létermovir, l'acide fusidique, la rifampine, l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole et l'itraconazole
- Néfazodone, un médicament utilisé pour traiter la dépression

- Digoxine, un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension comme la spironolactone, le diltiazem et les bêtabloquants
- Médicaments pour traiter l'infection par le VIH, comme l'éfavirenz, le tipranavir/ritonavir, le ritonavir, le lopinavir/ritonavir, le fosamprenavir, le mésylate de nelfinavir et le darunavir
- Sildénafil (VIAGRA^{MD}), un médicament utilisé pour traiter la dysfonction érectile
- Antiacides, des médicaments utilisés pour traiter l'acidité dans l'estomac
- Dantrolène, un médicament utilisé pour relâcher les muscles
- Contraceptifs oraux
- Médicaments à base de plantes médicinales comme le millepertuis
- Pamplemousse ou jus de pamplemousse

Comment APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN s'administre-t-il :

- Prenez APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN exactement selon les directives de votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas augmenter, ni diminuer votre dose de APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, ni cesser de prendre APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Prenez un comprimé par jour, avec ou sans nourriture. Avalez les comprimés avec de l'eau.
- Continuez de prendre APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN même si vous n'avez pas l'impression d'aller mieux, car il faut parfois plusieurs semaines avant que le médicament commence à faire effet.

APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN fait partie du traitement que le professionnel de la santé planifiera avec vous afin de vous aider à rester en bonne santé. Selon votre état de santé et votre mode de vie, le médecin peut recommander :

- une modification du régime alimentaire visant une maîtrise du poids, une réduction du taux de cholestérol, une diminution de l'ingestion de gras saturés et une augmentation de la consommation de fibres
- un programme d'exercice physique adapté
- l'abandon du tabac et l'évitement des endroits enfumés
- l'arrêt ou la diminution de la consommation d'alcool.

Suivez le plan que vous et votre médecin avez établi.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient. Selon votre réponse et votre tolérance au traitement, votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose. Si vous êtes une personne âgée ou avez des problèmes au foie ou aux reins, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous avez oublié une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à moins que ce ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN?

Lorsque vous prenez APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- douleurs au ventre ou maux d'estomac, vomissements, perte d'appétit et incapacité de manger, malaise, rots;
- flatulence, constipation, diarrhée;
- maux de tête, douleurs au cou;
- fièvre;
- perte de cheveux;
- éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons;
- insomnie (difficulté à dormir), étourdissements, fatigue, cauchemars;
- dysfonction érectile (difficulté à obtenir ou à garder une érection);
- vision brouillée, tintement d'oreilles;
- problèmes respiratoires, y compris toux persistante et/ou essoufflement ou fièvre;
- troubles de l'humeur, y compris dépression;
- troubles de la mémoire, confusion et perte de mémoire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Œdème périphérique (enflure des jambes ou des mains causée par une rétention de liquide) : jambes ou mains gonflées ou bouffies, sensation de lourdeur, de courbatures ou de raideur	✓		
RARE			
Vision anormale		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Arythmie (anomalies du rythme cardiaque) : battements de cœur rapides, lents ou irréguliers		✓	
Asthénie (manque ou perte de force)		✓	
Hypotension (pression sanguine basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (survenant quand vous passez d'une position couchée ou assise à debout)	✓		
Augmentation de la fréquence, de la gravité et de la durée de l'angine de poitrine (douleurs à la poitrine)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Jaunisse (accumulation de bilirubine dans le sang) : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps		✓	
Myalgie (douleurs musculaires) : courbatures, sensibilité ou faiblesse dans les muscles		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		✓	
Paresthésie (picotements) : sensation de fourmillements, de douleur ou d'engourdissement dans les mains, les doigts et les orteils	✓		
Rhabdomyolyse (dégradation des tissus musculaires) : sensibilité		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur du thé)			
Essoufflement		✓	
INCONNU			
Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, hypersalivation, difficulté à bouger librement			✓
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vue brouillée et fatigue	✓		
Maladie du foie (détérioration de la fonction hépatique) : confusion, coma, mort			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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.

Conservation :

Conservez votre médicament entre 15°C et 30°C (température ambiante), loin des endroits chauds et humides, comme la salle de bain ou la cuisine.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur APO-AMLODIPINE-ATORVASTATIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 19 mai 2023