

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-ATORVASTATIN**

Comprimés d'atorvastatine calcique

Comprimés, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg, destinés à la voie orale

RÉGULATEUR DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9, Canada  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 19 mai 2010

Date de révision :  
Le 10 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285425

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>	06/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Appareil locomoteur</a>	06/2022

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

<a href="#">MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE</a> .....	2
--	---

<a href="#">TABLE DES MATIÈRES</a> .....	2
--	---

<a href="#">PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</a> .....	4
---	---

<a href="#">1 INDICATIONS</a> .....	4
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> .....	5
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> .....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	9
<a href="#">5 SURDOSAGE</a> .....	9
<a href="#">6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</a> .....	9
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> .....	10
7.1 Cas particuliers.....	15
7.1.1 Grossesse.....	15
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants.....	16
7.1.4 Personnes âgées.....	17
<a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> .....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	17
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	19
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	20
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	20
<a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</a> .....	21
9.1 Interactions médicamenteuses importantes.....	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.3 Interactions médicament-comportement.....	22
9.4 Interactions médicament-médicament.....	23

9.5	Interactions médicament-aliments.....	32
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	32
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	32
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>33</b>
10.1	Mode d'action .....	33
10.2	Pharmacodynamie .....	33
10.3	Pharmacocinétique .....	35
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>37</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>37</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>38</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>38</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>39</b>
14.1	Essais cliniques par indication.....	39
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>52</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>52</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>55</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>56</b>

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

### 1 INDICATIONS

TEVA-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) est indiqué chez les adultes comme traitement d'appoint aux modifications du mode de vie – dont l'adoption d'un régime alimentaire – pour :

- réduire les taux trop élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL, de triglycérides (TG), d'apolipoprotéine B (apo B) et le rapport CT/C-HDL, ainsi que pour accroître le taux de C-HDL dans les cas d'hyperlipidémie et de dyslipidémie, y compris dans les cas :
  - d'hypercholestérolémie primitive (type IIa);
  - d'hyperlipidémie combinée (ou mixte; type IIb), y compris l'hyperlipidémie familiale combinée, indépendamment de la fraction lipidique en cause (cholestérol ou triglycérides);
  - de dysbêtalipoprotéïnémie (type III);
  - d'hypertriglycéridémie (type IV);
  - d'hypercholestérolémie familiale (homozygote et hétérozygote). En présence d'hypercholestérolémie familiale homozygote, TEVA-ATORVASTATIN doit être utilisé comme adjuvant à des traitements tels que l'aphérese des LDL, ou en monothérapie si on ne peut avoir recours à ce type de traitement.
- prévenir la maladie cardiovasculaire et réduire le risque d'infarctus du myocarde dans les cas suivants :
  - hypertendus adultes qui ne présentent aucun signe clinique manifeste de maladie coronarienne, mais qui ont au moins 3 autres facteurs de risque coronarien tels que : âge  $\geq 55$  ans, sexe masculin, tabagisme, diabète de type 2, hypertrophie ventriculaire gauche, certaines anomalies de l'ÉCG, microalbuminurie ou protéinurie, rapport CT/C-HDL  $\geq 6$  et antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée;
  - patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension qui ne présentent aucun signe clinique manifeste de maladie coronarienne, mais qui ont d'autres facteurs de risque, par exemple : âge  $\geq 55$  ans, rétinopathie, albuminurie ou tabagisme. TEVA-ATORVASTATIN réduit également le risque d'accident vasculaire cérébral dans cette population.
  - patients qui présentent des signes cliniques manifestes de coronaropathie.

## 1.1 Enfants

**Enfants (de 10 ans à < 18 ans) :** Après examen des données soumises à Santé Canada, il a été établi que l'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé l'indication suivante chez les enfants : comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin de réduire les taux de CT, de C-LDL et d'apo B chez les garçons et les filles (ayant déjà eu leurs premières règles) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, si après l'essai d'une diétothérapie efficace, les taux de C-LDL demeurent :

- a.  $\geq 4,9$  mmol/L (190 mg/dL) ou
- b.  $\geq 4,1$  mmol/L (160 mg/dL), en présence d'antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ou d'au moins deux autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

(voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [7.1.3 Enfants](#))

**Enfants (< 10 ans) :** L'innocuité et l'efficacité n'ayant pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans cette population de patients.

## 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Après examen des données soumises à Santé Canada, TEVA-ATORVASTATIN a été autorisé pour toutes les indications dans cette population de patients (voir [1 INDICATIONS](#)). D'après les études cliniques et l'expérience chez les personnes âgées, l'innocuité et l'efficacité de cet agent seraient différentes chez ces patients et chez le reste de la population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

L'atorvastatine calcique est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à ce médicament, aux ingrédients (médicinaux ou non) de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Hépatopathie évolutive ou hausse des transaminases sériques persistante et inexpliquée, dépassant trois fois la limite supérieure de la normale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Grossesse et allaitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes](#), [7.1.1 Grossesse](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

- Traitement associant des antiviraux contre le virus de l'hépatite C (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Traitement associant la cyclosporine, un immunodépresseur (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Avant de recevoir TEVA-ATORVASTATIN, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard, régime qui devra se poursuivre durant le traitement. Au besoin, un programme de réduction pondérale et d'exercices physiques doit être établi.
- Avant d'administrer un traitement par TEVA-ATORVASTATIN, on doit d'abord exclure les causes secondaires à l'origine de la hausse des taux plasmatiques de lipides. Un bilan lipidique doit également être effectué.
- L'hypertriglycéridémie s'observe surtout chez les patients atteints d'un syndrome métabolique (obésité abdominale, dyslipidémie athérogène [hypertriglycéridémie, présence de particules de LDL petites et denses et faible taux de C-HDL], insulino-résistance avec ou sans intolérance au glucose, hausse de la tension artérielle et présence de facteurs thrombogènes ou inflammatoires).
- Le médecin qui prescrit un médicament comme l'atorvastatine doit également encourager son patient à continuer d'observer les modifications du mode de vie à visée thérapeutique, telles que la réduction de la consommation de gras saturés et de cholestérol, la perte de poids, l'augmentation de l'activité physique et l'augmentation de la consommation de fibres.
- La posologie de TEVA-ATORVASTATIN doit être individualisée en fonction des taux initiaux de C-LDL et de TG et du rapport CT/C-HDL, de telle sorte que la plus faible dose nécessaire à l'atteinte des taux désirés de C-LDL soit suffisante pour atteindre les valeurs lipidiques désirées. Les taux de lipides doivent être mesurés périodiquement et, au besoin, la posologie de TEVA-ATORVASTATIN doit être modifiée en fonction des taux désirés recommandés dans les directives.

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

La dose initiale de TEVA-ATORVASTATIN recommandée est de 10 ou de 20 mg une fois par jour, selon la réduction du taux de C-LDL que l'on souhaite obtenir. Dans le cas des patients

qui ont besoin d'une forte réduction (supérieure à 45 %), on peut commencer le traitement à raison de 40 mg une fois par jour. La gamme posologique de TEVA-ATORVASTATIN est de 10 à 80 mg une fois par jour. La réponse au traitement, qui se maintient avec l'administration prolongée, se manifeste dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement et atteint habituellement sa réponse maximale après 2 à 4 semaines. Le cas échéant, l'ajustement posologique doit être fait à intervalles de 2 à 4 semaines. La dose maximale est de 80 mg/jour.

- Dyslipidémies graves

Il peut être nécessaire d'administrer de plus fortes doses (jusqu'à 80 mg/jour) chez les patients présentant des dyslipidémies graves, y compris une hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote, ou une dysbêtalipoprotéïnémie (type III) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions pharmacocinétiques](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

La combithérapie avec des fibrates doit, de manière générale, être amorcée avec prudence et uniquement après évaluation du rapport entre les risques et les bienfaits ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions pharmacocinétiques](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants (de 10 à < 18 ans)

La dose initiale de TEVA-ATORVASTATIN recommandée est de 10 mg/jour; la dose maximale recommandée est de 20 mg/jour (les doses quotidiennes supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population de patients). La posologie doit être personnalisée en fonction des objectifs thérapeutiques recommandés ([voir 1.1 Enfants](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les ajustements posologiques doivent être faits à intervalles de 4 semaines ou plus.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants de moins de 10 ans.

- Prévention de la maladie cardiovasculaire

La dose initiale de TEVA-ATORVASTATIN recommandée pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde est de 10 mg/jour.

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

prescripteur, qui devra prendre en considération les bienfaits escomptés et l'innocuité du produit chez chaque patient.

- Posologie en présence d'insuffisance rénale

En cas d'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 plus faible dose de TEVA-ATORVASTATIN (10 mg/jour) (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

- Interruption du traitement

Si la patiente devient enceinte pendant la prise de TEVA-ATORVASTATIN, il faut interrompre le traitement immédiatement (*voir* [7.1.1 Grossesse](#)).

La posologie doit être réduite ou le traitement interrompu si l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) ou de l'aspartate aminotransférase (AST) tend à progresser, en particulier si les taux dépassent de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale et que la hausse se maintient (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

L'administration de TEVA-ATORVASTATIN doit être interrompue temporairement ou définitivement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës et graves pouvant évoquer une myopathie, ou encore qui présente un facteur de risque le prédisposant à l'insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, infection aiguë grave, hypotension, chirurgie lourde, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques graves ou convulsions non maîtrisées). Le traitement par TEVA-ATORVASTATIN doit être interrompu en cas de hausse marquée des taux de créatinine kinase (CK) ou de diagnostic ou de présomption de myopathie (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur](#)).

Le traitement par TEVA-ATORVASTATIN doit être interrompu en cas d'hypersensibilité présumée (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sensibilité/résistance](#)).

Si l'on soupçonne le développement d'une pneumopathie interstitielle, il faut interrompre la statinothérapie (*voir* [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

L'apparition de lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère pendant le traitement par TEVA-ATORVASTATIN commande une interruption rapide de ce dernier (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

#### 4.4 Administration



La dose peut être administrée à n'importe quel moment de la journée, mais de préférence le soir, avec ou sans aliments.

#### 4.5 Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de son oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, le patient doit laisser tomber la dose oubliée et prendre la suivante à l'heure habituelle. En aucun cas il ne doit doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

### 5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le surdosage d'atorvastatine. En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique et les mesures de soutien nécessaires. Étant donné que la fraction d'atorvastatine liée aux protéines plasmatiques est considérable, il est peu probable que l'hémodialyse accélère l'élimination de ce médicament de manière appréciable (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, 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 / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg d'atorvastatine	Carbonate de calcium, cellulose microcristalline, cire de candelilla, croscarmellose sodique, émulsion de siméthicone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.  De plus, l'enrobage pelliculé contient de l'hydroxypropylméthylcellulose, du polyéthylèneglycol, du talc et du dioxyde de titane.

#### Formes pharmaceutiques

Les comprimés TEVA-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique), destinés à l'administration par voie orale, sont offerts en teneurs de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg. Leur présentation est comme suit :

**10 mg** : Comprimés pelliculés de forme elliptique, de couleur blanche, portant l'inscription « S » gravée d'un côté et « AV 10 » de l'autre.

**20 mg** : Comprimés pelliculés de forme elliptique, de couleur blanche, portant l'inscription « S » gravée d'un côté et « AV 20 » de l'autre.

**40 mg** : Comprimés pelliculés de forme elliptique, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « S » gravée d'un côté et « AV 40 » de l'autre.

**80 mg** : Comprimés pelliculés de forme elliptique, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « S » gravée d'un côté et « AV 80 » de l'autre.

### **Composition des comprimés**

Chaque comprimé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine, l'ingrédient actif. Les comprimés contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : carbonate de calcium, cellulose microcristalline, cire de candelilla, croscarmellose sodique, émulsion de siméthicone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, polysorbate 80 et stéarate de magnésium. De plus, l'enrobage pelliculé contient de l'hydroxypropylméthylcellulose, du polyéthylèneglycol, du talc et du dioxyde de titane.

### **Conditionnement**

Les comprimés TEVA-ATORVASTATIN à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg sont offerts en flacons de PEHD de 90 et 500 comprimés et en plaquettes de 30 comprimés en doses unitaires; les comprimés à 80 mg sont offerts en flacons de PEHD de 90 comprimés et en plaquettes de 30 comprimés en doses unitaires.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Tout patient qui a déjà suivi un traitement par TEVA-ATORVASTATIN ou par un autre hypolipidémiant doit en informer son professionnel de la santé lors de visites ultérieures.

### **Appareil cardiovasculaire**

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

Une analyse *a posteriori* d'une étude clinique menée chez 4731 patients ne souffrant pas de coronaropathie mais ayant subi un AVC ou un AIT au cours des six mois précédant le début de l'étude a montré que la dose d'atorvastatine calcique la plus élevée (80 mg) était associée à un

risque d'AVC hémorragique plus élevée que le placebo.

Les patients qui présentaient déjà un AVC hémorragique au début de l'étude étaient, semble-t-il, davantage exposés à en subir un autre. Il faut donc prendre soigneusement en considération le risque d'AVC hémorragique avant de commencer un traitement par l'atorvastatine chez les patients qui ont des antécédents récents (1 à 6 mois) d'AVC ou d'AIT.

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

Une importante diminution des taux d'ubiquinone circulante a été observée chez des patients traités par l'atorvastatine ou par d'autres statines. On ignore les conséquences cliniques que pourrait avoir une carence prolongée provoquée par les statines, mais d'aucuns ont signalé qu'une diminution du taux d'ubiquinone myocardique pourrait déclencher une insuffisance cardiaque dans les cas limites. Les taux de CoQ<sub>10</sub> doivent être mesurés si la situation clinique le justifie.

## **Système endocrinien et métabolisme**

Fonction endocrinienne

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

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

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

Effet sur la lipoprotéine A [Lp(a)]

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

Patients présentant une hypercholestérolémie grave

L'administration de doses élevées (80 mg/jour), nécessaires chez certains patients qui présentent une hypercholestérolémie grave (y compris une hypercholestérolémie familiale), est associée à une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. La prudence est donc de mise chez les patients qui présentent également une insuffisance rénale grave, qui sont âgés ou qui reçoivent de la digoxine en concomitance, ou encore un inhibiteur du CYP3A4 ([voir 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](#)).

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

Effets sur le foie

Moins de 1 % des patients participant aux études cliniques ont connu une augmentation persistante des taux sériques de transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale par suite du traitement par l'atorvastatine calcique. Les taux sériques de transaminases sont retournés aux valeurs initiales après réduction de la dose d'atorvastatine calcique ou interruption du traitement. En règle générale, l'augmentation des transaminases n'a pas été associée à l'ictère ou à d'autres signes ou symptômes cliniques. La plupart des patients ont poursuivi le traitement, à dose réduite, sans présenter de séquelles cliniques.

On doit procéder à des épreuves de la fonction hépatique avant l'amorce du traitement, puis réévaluer la fonction hépatique par la suite selon l'état clinique du patient. De rares cas d'insuffisance hépatique, mortelle ou non, ont été rapportés au cours de traitements par des statines, y compris l'atorvastatine, après la commercialisation du produit. Si l'on ne peut attribuer ces effets à une autre cause, il faut éviter de reprendre le traitement.

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

### **Appareil locomoteur**

## Interactions pharmacocinétiques

L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase a été associée à de graves cas de myopathie, dont la rhabdomyolyse, manifestation qui peut être plus fréquente en cas d'administration concomitante avec des agents qui inhibent l'une ou l'autre des isoformes du cytochrome P<sub>450</sub>. L'atorvastatine étant métabolisée par le CYP3A4, elle peut donc interagir avec des agents qui inhibent cette isoenzyme ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

## Effets musculaires

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

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

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

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

- des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- des antécédents de toxicité musculaire causée par un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase;
- l'utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine;
- l'hypothyroïdie;
- l'abus d'alcool;
- la pratique d'exercices physiques extrêmement intenses;
- un âge supérieur à 65 ans;
- une insuffisance rénale;
- une insuffisance hépatique;
- un diabète associé à une infiltration graisseuse du foie;
- une intervention chirurgicale ou un traumatisme;
- un état de santé fragile;

- un état susceptible de faire augmenter la concentration plasmatique de l'ingrédient actif.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente avec l'administration concomitante de médicaments qui augmentent la concentration de l'atorvastatine dans l'organisme par inhibition de l'isoenzyme CYP 3A4 ou de protéines transporteuses (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions pharmacocinétiques](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*).

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

On a rapporté de rares cas de myopathie nécrosante auto-immune (MNAI) pendant ou après un traitement par des statines (*voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)*). 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 Co-A réductase;
- une myopathie nécrosante sans inflammation notable dans les tissus prélevés par biopsie;
- une réponse aux agents immunosuppresseurs.

### **Fonction visuelle**

Effet sur le cristallin

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

### **Fonction rénale**

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine calcique et l'efficacité de cet agent dans la réduction du taux de C-LDL chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sont comparables à celles qui ont été observées chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue, il faut, d'ici à ce qu'on en sache davantage sur l'utilisation de ce médicament en présence de néphropathie, administrer la plus faible dose (10 mg/jour) à ces patients, par simple mesure de prudence. La même précaution s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min [ $< 0,5$  mL/s]) (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets](#)*

[musculaires](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

## **Sensibilité/résistance**

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

## **Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes**

Le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et de la membrane cellulaire). TEVA-ATORVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si la conception est très peu probable et uniquement après que la patiente a été informée des risques. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse ne devrait pas avoir d'effet appréciable sur l'issue du traitement prolongé de l'hypercholestérolémie primitive (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Grossesse](#)).

Fertilité – Il n'existe pas de données disponibles sur les effets de l'atorvastatine sur la fertilité humaine. Les études non cliniques n'ont pas montré d'effet sur la fertilité animale (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

### **7.1 Cas particuliers**

#### **7.1.1 Grossesse**

L'atorvastatine calcique est contre-indiquée durant la grossesse (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les essais cliniques ne fournissent aucune donnée sur l'étendue de l'exposition lors de la grossesse.

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

Les données provenant d'études expérimentales sur les animaux démontrent que les inhibiteurs de l'HMG Co-A 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 relative à la reproduction et au développement](#)).

### 7.1.2 Allaitement

On ignore si TEVA-ATORVASTATIN est excrété dans le lait maternel. Cependant, comme plusieurs médicaments le sont, la prudence est de mise. En outre, compte tenu du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, les femmes qui prennent TEVA-ATORVASTATIN ne doivent pas allaiter leur enfant ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez le rat, la quantité d'atorvastatine qui se retrouve dans le lait des femelles avoisine les concentrations plasmatiques.

### 7.1.3 Enfants

Étant donné que le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine observé chez les enfants (10 à < 18 ans) est généralement semblable à celui que l'on connaît chez les adultes, des mises en garde similaires s'appliquent à cette population de patients. On surveillera tout particulièrement les enzymes hépatiques (AST/ALT) et la créatine kinase, de même que la survenue d'effets indésirables d'intérêt (comme les céphalées ainsi que les troubles de l'appareil digestif, de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs). L'administration de doses supérieures à 20 mg n'a pas fait l'objet d'études dans cette population de patients.

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

L'atorvastatine calcique n'a pas eu d'effet sur la croissance et la maturation sexuelle des garçons ou des filles. Ses effets sur le cycle menstruel n'ont pas été évalués ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants de 10 à < 18 ans](#)).

Les adolescentes sous TEVA-ATORVASTATIN doivent être conseillées quant aux méthodes de contraception appropriées ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1 Grossesse](#)).

L'atorvastatine calcique n'a pas fait l'objet d'études contrôlées chez des enfants prépubères ou âgés de moins de 10 ans. Il existe néanmoins quelques données limitées provenant d'études ouvertes non contrôlées s'appliquant à cette population de patients ([voir 1.1 Enfants, 8.2.1](#)



[Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers : Enfants](#)).

L'atorvastatine calcique a fait l'objet d'une étude pendant 1 an chez 8 enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote à qui elle a été administrée à des doses allant jusqu'à 80 mg/jour ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants](#)).

#### **7.1.4 Personnes âgées**

À en juger d'après les résultats obtenus chez les adultes de 70 ans ou plus (n = 221) ayant reçu des doses allant jusqu'à 80 mg par jour, l'efficacité et l'innocuité de l'atorvastatine calcique dans cette population sont comparables à celles observées chez les patients de moins de 70 ans. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques de l'atorvastatine chez des sujets de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC chez ces sujets. Aussi vaut-il mieux, par mesure de prudence, commencer le traitement avec la plus petite dose ([voir 10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers : Personnes âgées](#)).

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus graves ayant été associés à l'atorvastatine calcique sont la rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie, la myalgie, la myosite et la myopathie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Dans les essais contrôlés par placebo, les effets indésirables susceptibles d'être associés au traitement par l'atorvastatine et qui ont été les plus signalés étaient la rhinopharyngite (8,3 %), l'arthralgie (6,9 %), la diarrhée (6,8 %), la douleur dans les extrémités (6,0 %) et l'hyperglycémie (5,9 %) ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les

événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Les effets indésirables associés à l'atorvastatine calcique ont été généralement légers et temporaires. Selon la banque des résultats d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'atorvastatine, auxquels ont participé 16 066 patients (atorvastatine calcique, n = 8755 vs placebo, n = 7311) traités sur une période médiane de 53 semaines, 5,2 % des patients sous atorvastatine ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables, comparativement à 4,0 % chez les patients sous placebo.

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

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

	Atorvastatine (%) (n = 8755)	Placebo (%) (n = 7311)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	6,8	6,3
Dyspepsie	4,6	4,3
Nausées	4,0	3,5
Constipation	3,9	4,3
Flatulences	1,2	1,0
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>		
Asthénie	1,1	1,1
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	8,3	8,2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	5,9	5,5
Perturbation du bilan hépatique*	4,1	2,0
Hausse du taux de créatine kinase	1,9	1,8
<b>Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs</b>		
Arthralgie	6,9	6,5
Douleur aux membres	6,0	5,9
Douleur ostéomusculaire	3,8	3,6
Spasmes musculaires	3,6	3,0
Myalgie	3,5	3,1
Tuméfaction articulaire	1,3	1,2
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	6,5	6,7
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Douleur pharyngolaryngée	2,3	2,1
Épistaxis	1,2	1,1

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

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

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

Le profil d'innocuité et de tolérabilité de TEVA-ATORVASTATIN administré à raison de 10 à 20 mg par jour (n = 140) à des garçons et des filles ayant déjà eu leurs premières règles (n = 187) dans le cadre d'une étude clinique contrôlée de 26 semaines était semblable à celui du placebo. Les effets indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patients ont été les suivants : douleurs abdominales, dépression et céphalées (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

La croissance physique (taille, poids et IMC) et la maturation sexuelle (stade de Tanner) observées dans une étude ouverte non contrôlée d'une durée de 3 ans menée chez des enfants de 6 ans ou plus souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote semblait cadrer avec la tendance observée chez les enfants de la population générale lorsque l'atorvastatine était utilisée selon les indications. Les anomalies de la croissance doivent être surveillées chez tout enfant qui présente une variation évidente du percentile de croissance. Le profil d'innocuité et de tolérabilité observé chez les enfants était semblable au profil d'innocuité connu de l'atorvastatine chez les adultes. Il est particulièrement indiqué de surveiller les enzymes hépatiques (ASAT/ALAT), la créatine-kinase et les effets indésirables d'intérêt (p. ex. céphalées, troubles gastro-intestinaux et musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

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

En résumé, voici les effets indésirables survenus chez moins de 1 % des participants :

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

**Épreuves de laboratoire :** Présence de leucocytes dans l'urine

**Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :** Fatigue musculaire, cervicalgie, myopathie, myosite, crampes musculaires

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

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

**Troubles gastro-intestinaux :** Malaises abdominaux, anorexie, éructations, pancréatite, vomissements

**Troubles génito-urinaires :** Dysfonction érectile

**Troubles hépatobiliaires :** Hépatite, cholestase, ictère cholestatique

**Troubles neurologiques :** Neuropathie périphérique, paresthésie

**Troubles oculaires :** Vue brouillée

**Troubles psychiatriques :** Cauchemars

#### **8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

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

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

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

Épreuves de laboratoire : Des élévations des taux sériques de transaminases et de la glycémie sont survenues dans le cadre des études cliniques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

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

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

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

On a rapporté de rares cas de myopathie nécrosante auto-immune (MNAI), une affection associée à l'emploi de statines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#)).

Des cas isolés de gynécomastie, de thrombocytopénie, d'arthralgie, de réactions allergiques (comprenant l'urticaire, l'œdème de Quincke [œdème angioneurotique], l'anaphylaxie et l'urticaire bulleuse [érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse]), de fatigue, de myosite, de douleurs dorsales, de douleurs thoraciques, de malaises, d'étourdissements, d'amnésie, d'œdème périphérique, de gain

pondéral, de douleurs abdominales, d'insomnie, d'hypoesthésie, d'acouphène, de rupture tendineuse, de pancréatite, de dysgueusie et de sarcome d'Ewing (chez l'enfant) ont été signalés.

Effets ophtalmologiques : voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

Les effets indésirables suivants ont été associés à certaines statines :

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

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

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses importantes

#### Interactions médicamenteuses importantes

- Traitement concomitant par des antiviraux contre 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](#)).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il se peut qu'en raison des différentes maladies sous-jacentes possibles et de la diversité des médicaments pris en concomitance, les études sur les interactions pharmacocinétiques menées chez des sujets en bonne santé ne permettent pas de déterminer le risque d'interaction médicamenteuse chez certains patients (*voir aussi* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'hypercholestérolémie grave](#) et [7.1 Cas particuliers](#)).

**Administration concomitante d'autres régulateurs du métabolisme des lipides :** D'après les rapports de pharmacovigilance, une augmentation du risque de myopathie peut être observée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament – Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établis ou possibles](#)).

**Interactions avec le cytochrome P<sub>450</sub> :** L'atorvastatine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>. Il existe un risque d'interaction lorsque l'atorvastatine calcique est administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>. 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 possibles](#)).

**Inhibiteurs des transporteurs :** L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Une hépatopathie évolutive ou des élévations inexplicables des taux de transaminases constituent des contre-indications à l'utilisation de l'atorvastatine calcique. Si un traitement visant une hépatopathie évolutive devient nécessaire pendant la prise d'atorvastatine calcique, il faut cesser l'administration de ce médicament.

**Inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> :** L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> peut entraîner une diminution variable des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, l'atorvastatine calcique doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'hépatopathie ou qui consomment de l'alcool en abondance. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine accusent une augmentation marquée chez les patients atteints d'hépatopathie alcoolique chronique (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Des études sur les interactions pharmacocinétiques ont été effectuées chez des sujets sains avec trois macrolides : l'érythromycine et la clarithromycine (tous deux des inhibiteurs du CYP3A4) et l'azithromycine. L'administration concomitante d'atorvastatine et d'érythromycine ou de clarithromycine a provoqué une augmentation modérée des taux plasmatiques d'atorvastatine, tandis que l'administration concomitante d'azithromycine n'a pas modifié les taux plasmatiques d'atorvastatine. Douze sujets en bonne santé ont reçu 10 mg d'atorvastatine les 1<sup>er</sup> et 15<sup>e</sup> jours de l'étude, suivis de 500 mg *qid* d'érythromycine du 8<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour. L'érythromycine a provoqué une augmentation 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 une fois par jour pendant 8 jours, et de la clarithromycine (500 mg *bid*) ou de l'azithromycine (500 mg *qd*) ont été administrées en concomitance du 6<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> jour (n = 12/traitement). L'administration concomitante de clarithromycine a provoqué une augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  de l'atorvastatine (rapports des ASC et des  $C_{max}$  de respectivement 1,82 et 1,56), mais l'administration concomitante d'azithromycine n'a pas modifié de façon significative les taux plasmatiques d'atorvastatine.

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

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

L'effet du quinapril sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine a été évalué lors d'une étude ouverte à répartition aléatoire menée chez des volontaires sains (n = 22), à qui on a administré une dose unique d'atorvastatine (10 mg) du 1<sup>er</sup> au 14<sup>e</sup> jour de l'étude, et une dose unique de quinapril (80 mg) du 1<sup>er</sup> au 7<sup>e</sup> jour ou du 8<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour. Comparativement à celui de l'atorvastatine administrée seule, le  $t_{max}$  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/ASC ou de la  $C_{max}$ . Aucune variation importante de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque n'a été observée.

L'administration concomitante d'une dose d'atorvastatine de 20 à 40 mg et de 200 mg par jour d'itraconazole a provoqué une augmentation de l'ASC de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,3 et rapport des  $C_{max}$  de l'atorvastatine : 1,20 pour la dose de 40 mg seulement).

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

*Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.*

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

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
Antiacides	<p>↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine calcique (rapports des ASC et des <math>C_{max}</math> de l'atorvastatine de 0,66 et 0,67 respectivement) après administration d'antiacides à base d'aluminium ou de magnésium, p. ex. la suspension Maalox<sup>MD</sup> TC.</p> <p>Aucun effet n'a été observé sur la réduction du taux de C-LDL; les antiacides pourraient modifier l'effet hypotriglycéridémiant de l'atorvastatine calcique.</p>	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec des antiacides.
<u>Antihypertenseurs</u> Amlodipine	<p>L'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine calcique et de 10 mg d'amlodipine à l'équilibre chez des sujets en bonne santé n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine. Absence de variation apparente de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.</p> <p>Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg</p>	Une surveillance étroite est requise.



Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
Quinapril	<p>d'atorvastatine n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC, non plus que sur la C<sub>max</sub> ou le t<sub>max</sub> de l'atorvastatine (rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de 1,18 et 0,91 respectivement).</p> <p>L'administration de 80 mg <i>qd</i> de quinapril à l'état d'équilibre n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine administrée une fois par jour sous forme de comprimés à 10 mg.</p>	
Antipyrine	<p>L'atorvastatine calcique n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine.</p> <p>Rapport des ASC de l'antipyrine : 1,03 et rapport des C<sub>max</sub> de l'antipyrine : 0,89 par suite de l'administration de 80 mg <i>qd</i> d'atorvastatine et d'une dose unique de 600 mg d'antipyrine.</p>	<p>L'antipyrine a été utilisée comme modèle non spécifique de médicaments métabolisés par les enzymes microsomiales hépatiques (cytochrome P<sub>450</sub>).</p> <p>Il est peu probable que d'autres agents métabolisés par ces enzymes aient une interaction avec l'atorvastatine calcique.</p>
Chélateurs des acides biliaires	<p><u>Patients atteints d'HC légère ou modérée</u> : ↑ de la réduction du C-LDL (-45%) par suite de l'administration concomitante plutôt que séparée de 10 mg d'atorvastatine calcique et de 20 g de colestipol, agents dont la prise individuelle produit une diminution respective de 35 % et 22 % seulement.</p> <p><u>Patients atteints d'HC grave</u> : Réduction semblable des taux de C-LDL (-53 %) par suite de l'administration concomitante de 40 mg d'atorvastatine calcique et de 20 g de colestipol, par rapport à l'administration de 80 mg d'atorvastatine calcique seule. ↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (rapport de 0,74) par suite de l'administration concomitante de 40 mg d'atorvastatine calcique et de 20 g de colestipol plutôt que de 40 mg d'atorvastatine calcique seule.</p> <p>L'administration du traitement combiné a cependant été moins</p>	<p>En cas d'utilisation conjointe d'atorvastatine calcique et de colestipol ou de toute autre résine, respecter un intervalle de 2 heures entre l'administration de chacun des agents, car les résines peuvent diminuer l'absorption de l'atorvastatine.</p>

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
	efficace que l'administration d'atorvastatine calcique seule pour réduire les TG dans les deux cas d'hypercholestérolémie.	
Cimétidine	Absence d'effet sur les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine calcique (rapports des ASC et des C <sub>max</sub> de l'atorvastatine de 1,00 et 0,89 respectivement) et sur son efficacité pour abaisser le taux de C-LDL.  ↓ de l'effet hypotriglycéridémiant de l'atorvastatine calcique (qui passe 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.
Colchicine	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été menée, des cas de myopathie associés à l'administration concomitante de ces deux agents ont été signalés.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de l'atorvastatine et de la colchicine en concomitance ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires</a> ).
Anticoagulants coumariniques	Absence d'effet clinique important sur le temps de Quick.	L'administration d'atorvastatine calcique à des patients recevant un traitement au long cours par la warfarine n'a pas eu d'effet clinique important sur le temps de Quick.
Cyclosporine	L'administration concomitante de 10 mg d'atorvastatine et de 5,2 mg/kg/jour de cyclosporine a entraîné une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC et des C <sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 8,7 et 10,7).	L'administration concomitante est contre-indiquée ( <a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires</a> ).
Digoxine	L'administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine calcique par jour chez des sujets en bonne santé n'a pas modifié sensiblement la pharmacocinétique de la digoxine à l'équilibre.  ↑ des concentrations plasmatiques de digoxine à l'état d'équilibre (rapports des ASC et des C <sub>max</sub> de l'atorvastatine de 1,15 et 1,20 respectivement) par suite de l'administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 80 mg d'atorvastatine calcique.	Les patients sous digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
Chlorhydrate de diltiazem	À l'état d'équilibre, le diltiazem augmente d'environ 50 % l'exposition à une dose unique d'atorvastatine, d'après l'ASC <sub>0-t</sub> (où t = moment du dernier prélèvement) (rapports des ASC et des C <sub>max</sub> de l'atorvastatine de 1,51 et 1,00 respectivement).	
Éfavirenz	Rapports des ASC et des C <sub>max</sub> de respectivement 0,59 et 1,01 lors de l'administration concomitante de 10 mg d'atorvastatine et de 600 mg d'éfavirenz par jour.	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec l'éfavirenz.
Dérivés de l'acide fibrique (gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate) et niacine (acide nicotinique)	<p>↑ du risque de myopathie par suite de l'administration de l'atorvastatine ou d'un autre médicament de la même classe.</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,35 et rapport des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine : 1,00 par suite de l'administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de 600 mg <i>bid</i> de gemfibrozil.</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,03 et rapport des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine : 1,02 par suite de l'administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de 160 mg <i>bid</i> de fénofibrate.</p>	Le traitement concomitant par l'atorvastatine calcique et le gemfibrozil est à éviter. Les bienfaits et les risques d'un traitement associant l'atorvastatine calcique et le fénofibrate, le bézafibrate ou la niacine doivent être examinés avec soin; il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires</a> ).
Acide fusidique	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'ait été menée, une rhabdomyolyse menant au décès a été rapportée chez des patients recevant des statines, y compris l'atorvastatine, en association avec l'acide fusidique. Le mécanisme de cette interaction est inconnu.	<p>L'emploi concomitant d'atorvastatine et d'acide fusidique doit être évité.</p> <p>Chez les patients pour qui l'emploi de l'acide fusidique à action générale est considéré 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 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 (<a href="#">voir 7</a></p>

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
		<a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires</a> ).
Inhibiteurs du VHC :		
Télaprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 7,9 et rapport des C <sub>max</sub> 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*.	L'emploi concomitant de l'atorvastatine et de médicaments utilisés pour le traitement de l'hépatopathie évolutive, comme les inhibiteurs du VHC, est contre-indiqué ( <a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Bocéprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des C <sub>max</sub> 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.	Cesser la prise de TEVA-ATORVASTATIN si un traitement visant une hépatopathie évolutive devient nécessaire.
Glécaprévir/pibrentasvir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,3 et rapport des C <sub>max</sub> 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*.	
Elbasvir/grazoprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,95 et rapport des C <sub>max</sub> 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*.	
Siméprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,12 et rapport des C <sub>max</sub> 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*.	
Lédipasvir/sofosbuvir	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'association lédipasvir/sofosbuvir n'ait été menée, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été signalés lors	

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
Velpatasvir/sofosbuvir	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 (200 mg par jour) a entraîné une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC et des $C_{max}$ de l'atorvastatine de respectivement 3,3 et 1,20 pour l'atorvastatine à 40 mg seulement).	La dose d'atorvastatine administrée en concomitance avec l'itraconazole ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Létermovir	L'administration concomitante d'une dose unique de 20 mg d'atorvastatine et de 480 mg par jour de létermovir a entraîné une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine (rapports des ASC et des $C_{max}$ de l'atorvastatine de respectivement 3,29 et 2,17).	La dose d'atorvastatine utilisée en association avec le létermovir ne doit pas dépasser 20 mg par jour. Les signes d'effets indésirables associés aux statines, comme la myopathie ou la rhabdomyolyse, doivent être surveillés de près ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires</a> ).
Macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine) La clarithromycine et l'érythromycine sont toutes deux des inhibiteurs du CYP3A4	L'administration concomitante d'atorvastatine calcique (10 mg <i>qd</i> ) et d'azithromycine (500 mg <i>qd</i> ) à des sujets en bonne santé n'a pas modifié sensiblement les concentrations plasmatiques d'atorvastatine.  Rapports des ASC et des $C_{max}$ de l'atorvastatine de 1,33 et 1,38 respectivement par suite de l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg <i>qd</i> ) et d'érythromycine (500 mg <i>qid</i> ). Rapports des ASC et des $C_{max}$ de l'atorvastatine de respectivement 1,82 et 1,56 par suite de l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg <i>qd</i> ) et de clarithromycine (500 mg <i>bid</i> ).	Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires</a>
Contraceptifs oraux et hormonothérapie substitutive	↑ des concentrations plasmatiques (ASC) de noréthindone (rapports des ASC et des $C_{max}$ de	Ces effets doivent être pris en considération lors du choix d'un contraceptif oral.

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
	<p>l'atorvastatine de 1,28 et 1,23 respectivement) et d'éthinylœstradiol (rapport des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de 1,19 et 1,30 respectivement) par suite de l'administration concomitante d'atorvastatine calcique et d'un contraceptif oral contenant 1 mg de noréthindone et 35 µg d'éthinylœstradiol.</p> <p>L'atorvastatine calcique a été administrée en concomitance avec une œstrogénothérapie substitutive dans diverses études cliniques, sans que cela entraîne, que l'on sache à ce jour, d'interaction importante du point de vue clinique.</p>	
<p>Inhibiteurs de la protéase (mésylate de nelfinavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, fosamprénavir)</p>	<p>↑ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine lors de l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg <i>qd</i>) et de mésylate de nelfinavir (1250 mg <i>bid</i>). Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 1,74 et 2,2.</p> <p>Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 5,9 et 4,7 par suite de l'administration concomitante de 20 mg <i>qd</i> d'atorvastatine et de l'association lopinavir/ritonavir 400 mg /100 mg <i>bid</i>.</p> <p>Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 9,4 et 8,6 par suite de l'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association tipranavir/ ritonavir 500 mg/200 mg <i>bid</i> pendant 7 jours.</p> <p>L'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association tipranavir/ ritonavir 500 mg/200 mg <i>bid</i> administrée pendant 7 jours.</p> <p>Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de</p>	<p>La dose d'atorvastatine administrée en concomitance avec le nelfinavir ne doit pas dépasser 40 mg par jour.</p> <p>On doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'atorvastatine calcique et de l'association lopinavir /ritonavir et employer la dose la plus faible possible d'atorvastatine calcique (<a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires</a>).</p> <p>L'emploi concomitant d'atorvastatine calcique et de l'association tipranavir/ritonavir ou d'atorvastatine calcique et du télaprèvir doit être évité.</p> <p>La dose d'atorvastatine calcique administrée en concomitance avec l'association saquinavir/ritonavir, l'association darunavir/ritonavir, le fosamprénavir en monothérapie ou l'association fosamprénavir/ritonavir ne doit pas</p>

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
	<p>l'atorvastatine de respectivement 3,9 et 4,3 par suite de l'administration de 40 mg <i>qd</i> d'atorvastatine pendant 4 jours et de l'association ritonavir/saquinavir à 400 mg/400 mg <i>bid</i> pendant 15 jours †.</p> <p>Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 3,4 et 2,2 par suite de l'administration de 10 mg <i>qd</i> d'atorvastatine pendant 4 jours et de l'association darunavir/ritonavir 300 mg/100 mg <i>bid</i> pendant 9 jours.</p> <p>Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 2,5 et 2,8 par suite de l'administration de 10 mg <i>qd</i> d'atorvastatine pendant 4 jours et de l'association fosamprénavir/ritonavir 700 mg/100 mg <i>bid</i> pendant 14 jour.</p> <p>Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 2,3 et 4,0 par suite de de l'administration de 10 mg <i>qd</i> d'atorvastatine pendant 4 jours et de 1400 mg <i>bid</i> de fosamprénavir pendant 14 jours.</p> <p>L'administration de 10 mg <i>qd</i> d'atorvastatine pendant 4 jours a eu les effets suivants sur la pharmacocinétique du fosamprénavir, administré à raison de 1400 mg <i>bid</i> pendant 14 jours : Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 0,73 et 0,82.</p> <p>L'administration de 10 mg <i>qd</i> d'atorvastatine pendant 4 jours n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association fosamprénavir/ritonavir 700 mg/100 mg administrée 2 fois par jour pendant 14 jours (Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de</p>	<p>dépasser 20 mg par jour.</p> <p>† Lors de cette étude, la dose de l'association saquinavir/ritonavir n'était pas celle employée en clinique. L'augmentation de l'exposition à l'atorvastatine en clinique pourrait être plus élevée que celle observée dans le cadre de l'étude. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence et employer la dose la plus faible possible.</p>

Nom de l'agent	Effet	Commentaire clinique
	l'atorvastatine de respectivement (0,99 et 0,94)).	
Rifampicine	<p><u>Administration concomitante</u> : Les rapports des ASC et des C<sub>max</sub> sont de 1,12 et de 2,9, respectivement, lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour durant 7 jours, par rapport à l'administration d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg seule.</p> <p><u>Administration séparée</u> : Rapports des ASC et des C<sub>max</sub> de l'atorvastatine de respectivement 0,20 et 0,60 par suite de l'administration concomitante d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de 600 mg par jour de rifampicine (doses administrées séparément).</p>	En raison du double mode d'interaction de la rifampicine (induction de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P <sub>450</sub> et inhibition du transporteur OATP1B1 qui assure le captage hépatique), on recommande l'administration simultanée de l'atorvastatine et de la rifampicine, car l'administration de ces deux agents séparément a été associée à une réduction importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

Légende : HC = hypercholestérolémie; TG = triglycérides; ASC = aire sous la courbe

Le rapport des ASC et le rapport des C<sub>max</sub> représentent le rapport entre l'atorvastatine administrée en concomitance et l'atorvastatine administrée seule.

## 9.5 Interactions médicament-aliments

L'atorvastatine calcique peut être prise avec ou sans nourriture, mais il ne faut pas la prendre avec du jus de pamplemousse. L'administration concomitante de jus de pamplemousse risque de faire augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, y compris l'atorvastatine calcique. Une consommation équivalant à 1,2 L par jour a donné lieu à une augmentation de l'ASC et de la C<sub>max</sub> de l'atorvastatine (rapports des ASC et des C<sub>max</sub> allant jusqu'à 2,5 et 1,71 respectivement).

Dans le cas d'une consommation de 240 mL de jus de pamplemousse, les rapports des ASC et des C<sub>max</sub> se sont établis à respectivement 1,37 et 1,16 pour une dose de 40 mg d'atorvastatine.

## 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'atorvastatine calcique peut entraîner une hausse des taux sériques de transaminases et de créatine-kinase (des muscles du squelette). Lorsqu'un patient présentant une douleur



thoracique reçoit un traitement par TEVA-ATORVASTATIN, le diagnostic différentiel doit comprendre la mesure des fractions cardiaques et non cardiaques de ces enzymes.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

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

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

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

### 10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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

Chez les patients atteints d'hyperlipidémie de type II, l'atorvastatine atténue le dysfonctionnement endothélial. Comme le montre l'échographie de l'artère brachiale,

l'atorvastatine améliore de façon significative la dilatation endothélio-dépendante de l'artère brachiale provoquée par hyperémie réactive ( $p < 0,01$ ).

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

L'atorvastatine est absorbée rapidement après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques étant maximales après 1 à 2 heures. La quantité absorbée et les concentrations plasmatiques d'atorvastatine augmentent proportionnellement à la dose administrée. Par comparaison aux préparations sous forme de solution, les comprimés d'atorvastatine présentent une biodisponibilité de 95 % à 99 %. La biodisponibilité absolue (molécule mère) de l'atorvastatine est d'environ 12 %, et la biodisponibilité générale de l'activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase est d'environ 30 %. La faible disponibilité générale est attribuée à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique. Bien que, comme en témoignent la  $C_{max}$  et l'ASC, la consommation de nourriture diminue la vitesse et le degré d'absorption d'environ 25 % et 9 % respectivement, la réduction du taux de C-LDL et la hausse du taux de C-HDL sont similaires lorsque l'atorvastatine est administrée avec ou sans nourriture. Lorsque le produit est administré le soir, les concentrations plasmatiques sont inférieures (d'environ 30 % pour la  $C_{max}$  et l'ASC) à celles qui sont observées lorsque le produit est administré le matin. Par contre, la réduction du C-LDL et la hausse du C-HDL ne varient pas, quel que soit le moment de l'administration du produit.

#### Distribution

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

#### Métabolisme

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

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

## Populations et cas particuliers

**Enfants :** Les paramètres pharmacocinétiques tels que la  $C_{max}$ , l'ASC et la biodisponibilité de l'atorvastatine calcique n'ont pas été examinés chez les enfants (de plus de 10 ans mais de moins de 17 ans et après l'apparition des premières règles chez les filles) au cours de l'étude de 6 mois contrôlée par placebo dont il a été question précédemment ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

Lors d'une étude ouverte de 8 semaines, des enfants (de 6 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dont le taux initial de C-LDL était  $\geq 4$  mmol/L ont été traités par l'administration unique quotidienne de 5 ou 10 mg d'atorvastatine en comprimés à croquer ou de 10 ou 20 mg d'atorvastatine en comprimés pelliculés, selon qu'ils étaient respectivement au stade 1 (N = 15) ou à un stade  $\geq 2$  (N = 24) de la classification de Tanner. D'après des analyses pharmacocinétiques de population, la pharmacocinétique de l'atorvastatine varie surtout en fonction du poids corporel. Les variations de la clairance orale apparente (CL/F) de l'atorvastatine chez les enfants ont été décrites par une mise à l'échelle allométrique en fonction du poids corporel. La CL/F des sujets qui présentaient un stade de Tanner  $\geq 2$  et qui pesaient 70 kg (covariables de référence) semblait se comparer à celle observée chez les adultes, mais on s'attend à ce que cette valeur soit relativement moins élevée chez une personne de poids plus faible. Des réductions systématiques des taux de C-LDL et de CT (de respectivement 40 % et 30 % entre le début de l'étude et la semaine 8) ont été observées sur l'éventail d'expositions simulées à l'atorvastatine et à l'*o*-hydroxyatorvastatine.

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

**Sexe :** Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine ne sont pas les mêmes chez la femme et chez l'homme (la  $C_{max}$  accuse en effet une hausse d'environ 20 % et l'ASC, une baisse d'environ

10 %). Il n'existe cependant pas de différence d'importance clinique entre les sexes quant à la réduction du C-LDL.

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

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

**Insuffisance rénale :** Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine calcique et son efficacité à réduire les taux de C-LDL sont semblables chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale d'intensité indéterminée, on recommande, par mesure de prudence, d'administrer la plus faible dose d'atorvastatine calcique (10 mg/jour) d'ici à ce qu'on en sache davantage sur l'administration du médicament en présence de néphropathie. Des précautions similaires s'imposent en cas d'insuffisance rénale grave [clairance de la créatinine < 30 mL/min (< 0,5 mL/s)]; le traitement par l'atorvastatine calcique doit être entrepris avec prudence et à la dose la plus faible ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit ne requiert aucune directive particulière de manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

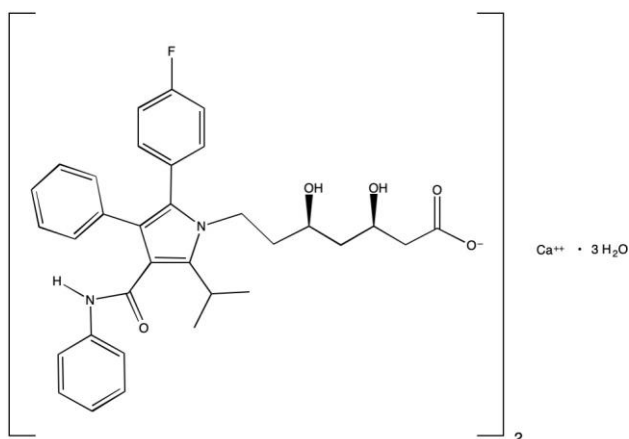
Dénomination commune : Atorvastatine calcique

Dénomination systématique : Sel calcique (2:1) trihydraté de l'acide [*R*-(*R*<sup>\*</sup>,*R*<sup>\*</sup>)]-2-(4-fluorophényl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-méthyléthyl)-3-phényl-4-[(phénylamino)-carbonyl]-1*H*-pyrrole-1-heptanoïque

Formule moléculaire : (C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Ca • 3H<sub>2</sub>O

Masse moléculaire : 1209,42 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'atorvastatine calcique est un solide de couleur blanche à blanc cassé. L'atorvastatine calcique est très soluble dans le laurylsulfate de sodium à 0,5 %, insoluble dans l'acide chlorhydrique 0,1N, et seulement très légèrement soluble dans l'eau et un tampon phosphate de pH 7,4.

## **14 ESSAIS CLINIQUES**

### **14.1 Essais cliniques par indication**

#### **Hypercholestérolémie primitive**

L'atorvastatine calcique, a-t-on montré, améliore de manière significative le bilan lipidique dans une variété de dyslipidémies. L'atorvastatine calcique réduit efficacement le CT, le C-LDL, les TG et l'apo B chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive.

#### **Hyperlipidémie combinée**

Il a été démontré que l'atorvastatine calcique améliore significativement le bilan lipidique dans une variété de dyslipidémies. L'atorvastatine calcique provoque une forte réduction du CT, du C-LDL, des TG et de l'apo B chez les patients atteints d'hyperlipidémie combinée.

#### **Dysbétalipoprotéïnémie**

L'atorvastatine calcique, a-t-on montré, améliore de manière significative le bilan lipidique dans une variété de dyslipidémies. L'atorvastatine calcique réduit efficacement le CT, le C-LDL, les TG et l'apo B chez les patients atteints d'hyperlipidémie familiale combinée.

#### **Hypertriglycéridémie**

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

#### **Hypercholestérolémie familiale**

L'atorvastatine calcique, a-t-on montré, améliore de manière significative le bilan lipidique dans une variété de dyslipidémies. L'atorvastatine calcique réduit efficacement le CT, le C-LDL, les TG et l'apo B chez les patients atteints d'hyperlipidémie familiale.

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

L'atorvastatine calcique a produit une diminution significative de l'incidence des accidents coronariens (soit les accidents coronariens mortels et les infarctus du myocarde non mortels). La réduction du risque était uniforme, peu importe l'âge des patients et la présence ou non de tabagisme, d'obésité ou d'une atteinte rénale. L'effet de l'atorvastatine calcique a été observé

quelle que fût la concentration initiale de C-LDL. Chez les femmes cependant, le faible nombre d'accidents cardiovasculaires n'a pas permis de tirer de conclusions.

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

**Tableau 3 — Relation dose-réponse chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson)**

(Pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales)<sup>a</sup>

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

\* Résultats conjoints de deux études dose-réponse.

La compilation des données de 24 essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (type IIa) ou de dyslipidémie combinée (mixte) (type IIb) révèle que l'administration d'atorvastatine calcique à raison de 10, 20, 40 ou 80 mg une fois par jour a fait augmenter le taux de C-HDL de 5 % à 8 %, quelle qu'ait été la dose reçue (tableau IV). Dans le cas de patients ayant un taux de C-HDL < 0,9 mmol/L (situation fréquente en cas de syndrome métabolique) ([voir 1 INDICATIONS](#)), l'atorvastatine calcique a produit une hausse du taux de C-HDL de 7 % à 14 %. Ces variations se sont révélées indépendantes de la dose administrée. L'atorvastatine calcique a également fait baisser les rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C-non HDL/C-HDL de façon proportionnelle à la dose (tableau 4). L'atorvastatine calcique (administrée à raison de 10, 20, 40 ou 80 mg une fois par jour) a fait augmenter le taux de C-HDL tant chez les hommes que chez les femmes.



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

Atorvastatine calcique (mg/jour)	N (tous les patients)	C-HDL	CT/C-HDL	C-LDL/C-HDL	C-non HDL/C-HDL	C-HDL (initial ≤ 0,9 mmol/L) (N)
Placebo	250	+0,2‡	+2,8‡	+3,8‡	+3,5‡	+6,2* (17)
10	1871	+6,4	-29,3†	-37,0†	-35,5†	+13,8 (248)
20	147	+7,8	-36,0†	-44,1†	-43,0†	+8,3 (20)
40	115	+7,1	-38,9†	-49,6†	-47,1†	+8,6 (8)
80	318	+5,0	-43,5†	-55,3†	-52,4†	+7,1 (58)

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

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

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

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

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

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

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

Atorvastatine calcique (mg/jour)	N	C-VLDL	CT	TG-VLDL	C-LDL	TG	C-HDL	Apo B
Placebo	12	-2	+0,3	-6,6	+1,4	-5,3	+2,4	+2,7
5	11	-34,0*	-19,9*	-28,7	-12,7*	-27,3	+7,1	-15,4*
20	12	-46,0*	-33,1*	-35,7*	-31,1*	-33,7*	+10,6	-32,7*
80	11	-54,2*	-41,3*	-43,6*	-36,1*	-42,4*	+11,8*	-38,7*

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

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

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

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

\* Données groupées.

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

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

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

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

récepteurs des LDL, deux patients ont accusé une réduction moyenne du C-LDL de 19 %. Six patients ont présenté une réponse au traitement inférieure à 10 %.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

† Données provenant de plusieurs études.

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

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

Paramètre lipidique	Atorvastatine calcique 10 mg/j	
	Présence d’HFC (N = 78 – 84) (%)	Absence d’HFC (N = 1084 – 1224) (%)
CT	-26	-27
C-LDL	-34	-36
TG	-21	-17
C-HDL	+8	+7
Apo B	-26	-28
C-VLDL	-25	-18
C-non HDL/C-HDL	-36	-37
C-LDL/Apo B	-9	-11

† Données provenant de plusieurs études.

<sup>a</sup> Critères diagnostiques d’HFC : parent du premier degré atteint de dyslipidémie, TG > 250 mg/dL (> 2,8 mmol/L), VLDL > 45 mg/dL (> 1,16 mmol/L), HDL < 35 mg/dL (< 0,9 mmol/L) (hommes) ou < 45 mg/dL (< 1,16 mmol/L) (femmes).

Dans le cadre d’une étude croisée ouverte à répartition aléatoire, l’administration de 80 mg/jour d’atorvastatine à des patients atteints de dysbétalipoprotéïnémie (type III) a produit une réduction des lipides sériques significativement plus élevée que ne l’a fait l’administration d’une dose de 10 mg/jour ou que l’administration de 1200 mg/jour de gemfibrozil (tableau 12).

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

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

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

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

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

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

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

L’effet de l’atorvastatine calcique a été évalué dans diverses études cliniques comparatives avec la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Différence statistiquement significative entre les traitements; analyse de covariance ( $p < 0,05$ ).

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants

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

période de 26 semaines, suivie d'une seconde période de 26 semaines au cours de laquelle tous ont reçu de l'atorvastatine calcique. Les critères d'admissibilité à l'étude étaient les suivants : 1) taux initial de C-LDL  $\geq$  4,9 mmol/L (190 mg/dL) ou 2) taux initial de C-LDL  $\geq$  4,1 mmol/L (160 mg/dL) et antécédents familiaux d'HFH ou maladie cardiovasculaire précoce avérée chez un parent du premier ou du deuxième degré.

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

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

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

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

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

Posologie	N	CT	C-LDL	C-HDL	TG	Apo B
Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1	0,7
Atorvastatine	140	-31,4	-39,6	2,2	-12	-34

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



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

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

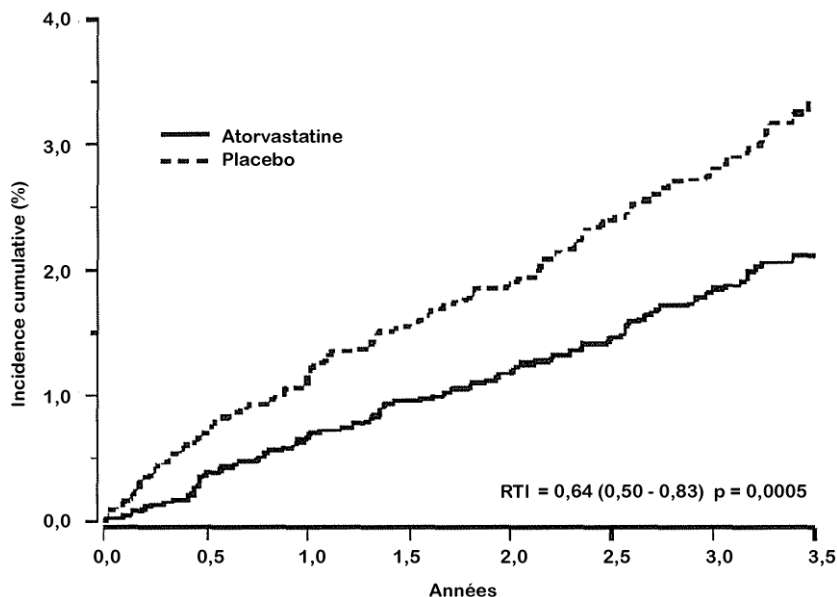
### **Prévention de la maladie cardiovasculaire**

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

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

L'atorvastatine calcique a produit une diminution significative de l'incidence des accidents coronariens (soit les accidents coronariens mortels [46 dans le groupe ayant reçu le placebo contre 40 dans le groupe ayant reçu l'atorvastatine calcique] et les infarctus du myocarde non mortels [108 dans le groupe ayant reçu le placebo contre 60 dans le groupe ayant reçu l'atorvastatine calcique]), ce qui représente une réduction du risque absolu (RRA) de 1,1 % et une réduction du risque relatif (RRR) de 36 % (l'incidence ayant été de 1,9 % avec l'atorvastatine calcique et de 3,0 % avec le placebo),  $p = 0,0005$  (voir la figure 1). Cette réduction du risque correspond à un nombre de patients à traiter de 311 par année. La réduction du risque était uniforme, peu importe l'âge des patients et la présence ou non de tabagisme, d'obésité ou

d'une atteinte rénale. L'effet de l'atorvastatine calcique a été observé quelle que fût la concentration initiale de C-LDL. Chez les femmes cependant, le faible nombre d'accidents cardiovasculaires n'a pas permis de tirer de conclusions.



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

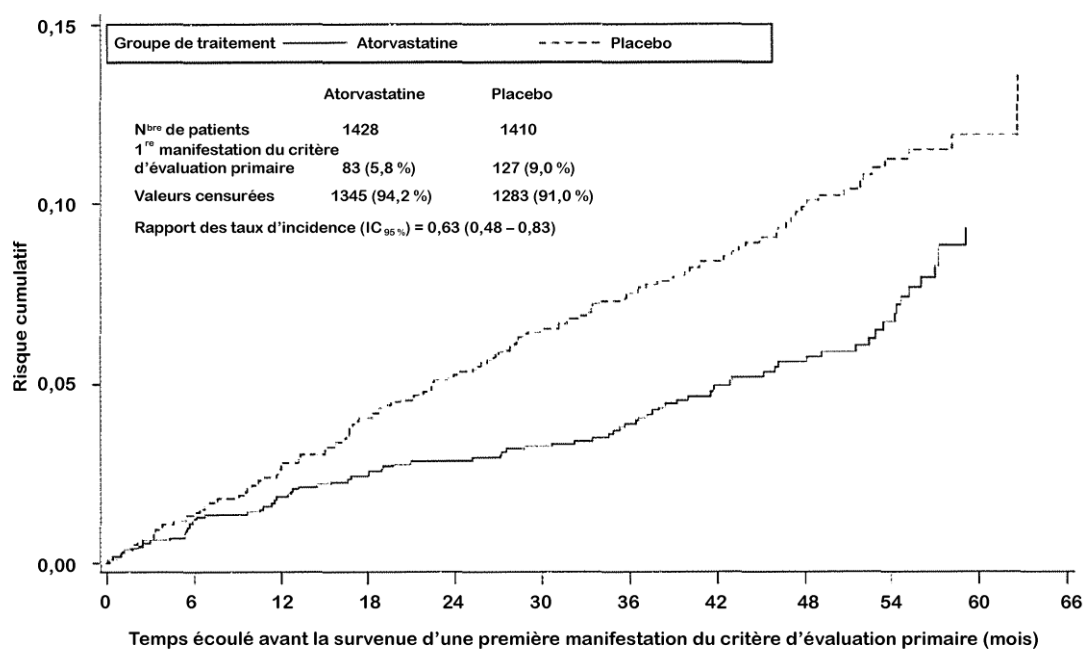
Les chercheurs de la *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)* ont évalué les effets de l'atorvastatine calcique sur les manifestations coronariennes et non coronariennes chez 2838 hommes (68 %) et femmes (32 %) âgés de 40 à 75 ans atteints de diabète de type 2 (selon les critères de l'OMS),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

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

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

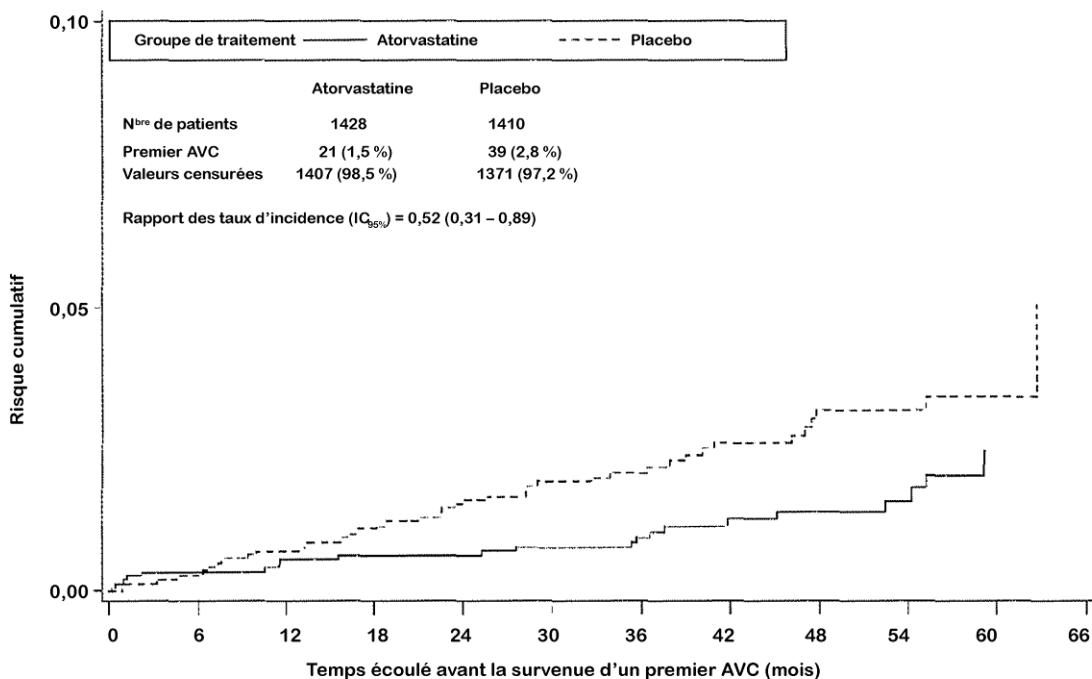
Les effets de la dose de 10 mg/jour d'atorvastatine calcique sur les paramètres lipidiques ont été comparables à ceux qui avaient été observés au cours des essais cliniques antérieurs.

Le traitement par l'atorvastatine calcique a été associé à une réduction statistiquement significative de 37 % du risque relatif, ou de 3,2 % du risque absolu de survenue de manifestations cardiovasculaires graves. Les résultats d'une analyse d'efficacité ont montré que le critère d'évaluation primaire s'est manifesté chez 83 patients (5,8 %) sous atorvastatine calcique et chez 127 patients (9,0 %) sous placebo. En comparant le temps écoulé avant la survenue d'une première manifestation chez les patients des deux groupes, on obtient un rapport des taux d'incidence (RTI) de 0,63 (IC<sub>95</sub> % : 0,48 – 0,83;  $p = 0,001$  en faveur de l'atorvastatine calcique). La réduction du risque absolu étant de 3,2 %, il s'ensuit que le nombre de patients à traiter pendant un an pour prévenir un cas de manifestation du paramètre principal est de 125. L'effet de l'atorvastatine calcique a été observé quels que fussent l'âge, le sexe ou les taux lipidiques initiaux.



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

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



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

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

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

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

## Toxicologie générale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ND = Non déterminé.

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

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

### Carcinogénicité

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

De l'atorvastatine a été administrée à des souris aux doses de 100, 200 ou 400 mg/kg/jour pendant 2 ans. La dose de 400 mg/kg — 250 fois supérieure à la dose maximale recommandée en mg/kg chez l'humain et produisant, d'après l'ASC<sub>0-24 h</sub>, une exposition systémique 6 à 11 fois plus élevée — a entraîné une augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles et de carcinomes hépatocellulaires chez les femelles. Aucun signe d'augmentation de l'incidence de tumeurs dues au traitement n'a été observé avec les doses les plus faibles de 100 et 200 mg/kg/jour (c.-à-d. jusqu'à 125 fois la dose maximale recommandée en mg/kg chez l'humain, laquelle, d'après l'ASC<sub>0-24 h</sub>, entraîne une exposition systémique 3 fois plus élevée).

### **Génotoxicité**

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

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

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

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. Monographie de LIPITOR (comprimés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 276803, BGP Pharma ULC, 2 août 2023.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### PrTEVA-ATORVASTATIN

#### Comprimés d'atorvastatine calcique

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-ATORVASTATIN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-ATORVASTATIN**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- TEVA-ATORVASTATIN peut causer des troubles musculaires tels que :
  - **Myalgie** (douleur musculaire)
  - **Rhabdomyolyse** (dégradation de muscles endommagés)
  - **Myopathie nécrosante à médiation immunitaire** (un type de maladie auto-immune qui entraîne la mort des cellules musculaires)Ces troubles pourraient persister même après l'arrêt du traitement.
- Si vous éprouvez de la douleur, de la sensibilité ou de la faiblesse musculaires pendant le traitement par TEVA-ATORVASTATIN, signalez-le **immédiatement** à votre professionnel de la santé.

#### À quoi TEVA-ATORVASTATIN sert-il?

TEVA-ATORVASTATIN s'emploie en association avec des changements du mode de vie, comme entre autres une modification du régime alimentaire, afin d'abaisser les taux de cholestérol et d'autres lipides (tels que les triglycérides) présents dans le sang chez :

- les adultes qui ont un taux de cholestérol sanguin élevé;
- les garçons et les filles (ayant déjà eu leurs premières règles) de 10 à < 18 ans qui souffrent d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale, un trouble génétique héréditaire transmis par l'un des parents et caractérisé par des taux élevés de cholestérol sanguin. Les enfants atteints de ce trouble ont des taux de cholestérol élevés malgré toute modification du régime alimentaire et présentent :
  - des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (problème affectant le cœur et les vaisseaux sanguins) précoce ou;
  - deux facteurs de risque cardiovasculaire ou plus, établis par le professionnel de la santé.

TEVA-ATORVASTATIN est également utilisé pour réduire le risque de crise cardiaque chez les adultes qui :

- souffrent de maladie coronarienne, affection dans laquelle les artères du cœur, devenues trop étroites, ne peuvent plus acheminer suffisamment de sang au cœur. Cette affection est causée par l'accumulation de dépôts gras (plaque) sur la paroi interne des artères.
- souffrent d'hypertension et ne présentent aucun signe de maladie coronarienne, mais chez lesquels au moins trois facteurs de risque ont été identifiés par leur professionnel de la santé.

TEVA-ATORVASTATIN sert aussi à réduire le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral chez les adultes qui :

- souffrent de diabète de type 2 et ne présentent aucun signe de maladie coronarienne, mais chez lesquels d'autres facteurs de risque ont été identifiés par leur professionnel de la santé.

TEVA-ATORVASTATIN n'est que l'un des éléments que votre professionnel de la santé établira avec vous, afin de vous aider ou d'aider votre enfant à demeurer en bonne santé. Dépendamment de votre état de santé et de votre mode de vie, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander, à vous ou à votre enfant :



- de modifier votre alimentation, afin de :
  - maîtriser votre poids;
  - réduire votre apport de cholestérol et de gras saturés;
  - augmenter votre consommation de fibres;
- de pratiquer une activité physique adaptée à votre état ou à celui de votre enfant;
- de cesser de fumer et d'éviter les endroits où l'on fume;
- de ne plus boire d'alcool ou d'en consommer moins.

Suivez ses instructions à la lettre.

### **Comment TEVA-ATORVASTATIN agit-il?**

TEVA-ATORVASTATIN fait partie d'une classe de médicaments connus sous le nom de « statines », appelés plus précisément « inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase ». Les statines bloquent l'action de l'HMG Co-A réductase du foie, enzyme qui contribue à la production du cholestérol. Lorsqu'il est utilisé comme complément aux modifications du mode de vie, TEVA-ATORVASTATIN aide à régulariser la quantité de cholestérol contenue dans le sang.

TEVA-ATORVASTATIN peut aider votre organisme à :

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

S'ensuit une réduction du risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral chez les adultes qui :

- ont des facteurs de risque multiples de problèmes cardiovasculaires;
- souffrent de maladie coronarienne.

### **Quels sont les ingrédients de TEVA-ATORVASTATIN?**

Ingrédient médicamenteux : Atorvastatine calcique

Ingrédients non médicinaux : Carbonate de calcium, cellulose microcristalline, cire de candelilla, croscarmellose sodique, émulsion de siméthicone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

De plus, l'enrobage pelliculé contient de l'hydroxypropylméthylcellulose, du polyéthylène glycol, du talc et du dioxyde de titane.

### **TEVA-ATORVASTATIN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg.

### **Vous ne devez pas prendre TEVA-ATORVASTATIN si votre enfant ou vous-même :**

- êtes allergiques à l'atorvastatine calcique, aux ingrédients de TEVA-ATORVASTATIN ou aux constituants de son emballage;
- êtes atteints d'une maladie active du foie ou présentez une hausse inexplicée des enzymes hépatiques;
- êtes enceinte(s) ou croyez l'être;
- prenez des médicaments pour le traitement de l'hépatite C, comme le télaprévir, le bocéprévir ou les associations glécaprévir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprévir, siméprévir, velpatasvir/sofosbuvir, lédipasvir/sofosbuvir;
- prenez de la cyclosporine, médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire.

**Avant de prendre TEVA-ATORVASTATIN, consultez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si votre enfant ou vous-même :**

- avez déjà pris des médicaments pour abaisser les taux de cholestérol, entre autres :
- des statines, telles que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine;
- des fibrates, tels que le gemfibrozil, le fénofibrate ou le bézafibrate;
- de la niacine (acide nicotinique);
- avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC;
- prenez actuellement d'autres médicaments;
- souffrez d'un problème rénal ou hépatique;
- avez plus de 65 ans;
- consommez régulièrement **trois boissons alcoolisées ou plus** par jour;
- avez des antécédents familiaux de troubles musculaires;
- avez déjà souffert de troubles musculaires (douleur, sensibilité) après avoir pris de l'atorvastatine, de la fluvastatine, de la lovastatine, de la pravastatine, de la rosuvastatine, de la simvastatine ou d'autres médicaments du même genre;
- avez des problèmes de thyroïde;
- faites trop d'exercice physique;
- êtes diabétiques;
- avez subi une chirurgie ou une lésion des tissus;
- vous sentez frêles ou fragiles.

#### **Autres mises en garde pertinentes**

**TEVA-ATORVASTATIN peut causer de graves effets secondaires, notamment :**

- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang)
  - L'hyperglycémie peut entraîner le développement du diabète de type 2.
  - Votre professionnel de la santé mesurera votre glycémie (taux de sucre dans le sang) régulièrement et pourrait ajuster votre dose durant le traitement.
  - Si vous êtes diabétique, surveillez votre glycémie de près durant le traitement par TEVA-ATORVASTATIN et signalez tout résultat anormal à votre professionnel de la santé.
- **Insuffisance hépatique** (grave dysfonctionnement du foie)
- **Réactions allergiques**

Pour plus ample information sur ces effets et sur les autres effets secondaires, consultez le tableau **Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre** ci-dessous.

#### **Grossesse**

- TEVA-ATORVASTATIN **ne doit pas** être utilisé durant la grossesse, car il peut causer du tort à l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé discutera des risques potentiels avec vous.
- Si vous êtes une femme qui pouvez devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous demandera d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par TEVA-ATORVASTATIN.
- Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant le traitement, **cessez** de prendre TEVA-ATORVASTATIN et communiquez avec votre professionnel de la santé **le plus tôt possible**.

## Allaitement

- On ignore si TEVA-ATORVASTATIN peut se retrouver dans le lait maternel et nuire au bébé. Par conséquent, TEVA-ATORVASTATIN **n'est pas** recommandé durant l'allaitement.
- Demandez à votre professionnel de la santé quels sont les autres moyens que vous pouvez employer pour nourrir votre bébé pendant votre traitement par TEVA-ATORVASTATIN.

**Bilans et examens :** Il se peut que votre professionnel de la santé vous fasse passer des tests de sang avant le début du traitement par TEVA-ATORVASTATIN, puis périodiquement par la suite. Ces tests servent à :

- mesurer les taux de CoQ<sub>10</sub> (un antioxydant) dans votre sang;
- mesurer les taux de cholestérol et autres lipides dans votre sang;
- vérifier que votre foie et vos muscles fonctionnent adéquatement;
- mesurer le taux de glucose (sucre) dans votre sang.

Selon les résultats de ces tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose, suspendre votre traitement ou y mettre fin définitivement.

**Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

### Interactions médicamenteuses importantes

#### TEVA-ATORVASTATIN ne doit pas être pris avec :

- des médicaments utilisés pour le traitement de l'hépatite C, comme le télaprévir, le bocéprévir ou les associations glécaprévir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprévir, siméprévir, velpatasvir/sofosbuvir, lédipasvir/sofosbuvir;
- la cyclosporine, médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire.

#### Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-ATORVASTATIN avec :

- des médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH ou du sida, comme l'éfavirenz, l'association lopinavir/ritonavir, le tipranavir, le ritonavir, le saquinavir, le darunavir et le fosamprénavir.

La prise de TEVA-ATORVASTATIN avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut causer de graves interactions médicamenteuses. En cas de doute, Consultez votre professionnel de la santé.

#### Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-ATORVASTATIN :

- Médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol sanguin, comme la niacine (acide nicotinique), les fibrates – tels le gemfibrozil, le fénofibrate et le bézafibrate – et les résines chélatrices d'acides biliaires, comme la cholestyramine et le colestipol.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'acide fusidique et la rifampine.
- Létermovir – agent utilisé pour traiter l'infection virale à cytomégalovirus (CMV)
- Intraconazole et kétoconazole – agents utilisés pour traiter les infections fongiques
- Néfazodone – agent utilisé pour le traitement de la dépression
- Digoxine – agent utilisé pour traiter les troubles cardiaques
- Amlodipine, quinapril, diltiazem – agents utilisés pour traiter l'hypertension et d'autres troubles cardiaques
- Antiacides – produits utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (indigestion)
- Cimétidine – médicament employé pour traiter les ulcères gastriques et intestinaux
- Colchicine – employée pour le traitement de la goutte

- Contraceptifs oraux
- Hormonothérapie substitutive
- Jus de pamplemousse

### **Utilisation du médicament**

Prenez TEVA-ATORVASTATIN :

- exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué;
- une fois par jour;
- de préférence en soirée;
- avec ou sans aliments, mais en prenant soin d'éviter le jus de pamplemousse, car ce dernier fait augmenter les taux de TEVA-ATORVASTATIN dans le sang, ce qui augmente le risque d'effets indésirables.

Respectez toutes les recommandations de votre professionnel de la santé en matière d'alimentation, d'activité physique et de surveillance du poids pendant le traitement par TEVA-ATORVASTATIN.

### **Dose habituelle**

La dose de TEVA-ATORVASTATIN qui vous a été prescrite dépend de votre état de santé et/ou de votre taux de cholestérol sanguin. Votre professionnel de la santé pourrait la modifier en fonction de votre réponse à TEVA-ATORVASTATIN.

### **Réduction du taux de cholestérol sanguin**

#### **Adultes :**

- La dose de départ recommandée est de 10 mg ou de 20 mg une fois par jour, selon la réduction désirée du taux de cholestérol.
- Chez les patients qui ont besoin d'une réduction importante du cholestérol sanguin (plus de 45 %), la dose initiale peut être de 40 mg une fois par jour.
- La plage posologique de TEVA-ATORVASTATIN est de 10 mg à 80 mg une fois par jour.
- La dose maximale est de 80 mg par jour.

#### **Enfants et adolescents (10 à < 18 ans) :**

- La dose de départ recommandée est de 10 mg une fois par jour.
- La dose maximale recommandée est de 20 mg par jour.

### **Prévention de la crise cardiaque et de l'AVC**

**Adultes :** La dose recommandée est de 10 mg à 80 mg une fois par jour.

### **Surdosage**

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-ATORVASTATIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée**

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche, laissez tomber la dose oubliée et prenez la suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser votre oubli.

### Effets secondaires possibles de TEVA-ATORVASTATIN

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-ATORVASTATIN. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables possibles :

- Diarrhée
- Douleur ou gêne abdominales
- Nausées
- Vomissements
- Flatulence
- Mal de gorge ou congestion nasale
- Saignements de nez
- Étourdissements
- Perte de mémoire ou confusion
- Perte de sensation dans une partie du corps
- Sensation de picotement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- Cauchemars
- Difficulté à s'endormir
- Perte de cheveux
- Éruptions ou démangeaisons cutanées
- Douleur articulaire
- Impuissance (incapacité à obtenir ou à garder une érection)
- Développement des seins chez l'homme

Étant donné que TEVA-ATORVASTATIN peut perturber les résultats des tests de sang, votre professionnel de la santé déterminera le moment opportun pour faire ces analyses et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Cholestase</b> (diminution de la sécrétion de bile dans le foie) : Ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urines foncées, selles pâles		√	
<b>RARE</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
<b>Douleur à la poitrine</b>			√
<b>Insuffisance hépatique</b> (grave perturbation du fonctionnement du foie) : Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère), tendance aux saignements, enflure de l'abdomen, désorientation ou confusion mentales, somnolence, coma			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et
<p><b>Troubles musculaires :</b></p> <p><b>Myalgie</b> (douleur musculaire) : Courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables</p> <p><b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation de muscles endommagés) : Sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur thé)</p> <p><b>Myopathie nécrosante à médiation immunitaire</b> (maladie auto-immune qui entraîne la mort des cellules musculaires) : Faiblesse musculaire progressive dans les avant-bras, les cuisses, les hanches, les épaules, le cou et le dos, difficulté à se lever d'une position assise, à monter les marches ou à lever les bras au-dessus de la tête, chutes et difficulté à se relever, sensation de fatigue généralisée</p> <p>Ces troubles musculaires peuvent être accompagnés de fièvre et d'une sensation de malaise général.</p>		<p>√</p> <p>√</p> <p>√</p>	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale haute, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher			√
<b>Rupture tendineuse</b> : Bruit de claquement au moment où la blessure survient, impression d'avoir reçu un coup de pied au mollet, mollet très sensible, difficulté à marcher, incapacité à se tenir debout sur le pied de la jambe blessée, enflure du mollet et ecchymose (bleu) sur le mollet			√
<b>Thrombocytopénie</b> (faible quantité de plaquettes dans le sang) : Apparition de bleus ou saignement plus long que d'habitude lors d'une blessure, fatigue et faiblesse			√
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Sarcome d'Ewing chez l'enfant</b> (type de tumeur se formant dans les os ou les tissus mous) : Bosse, douleur, enflure ou sensibilité près de la tumeur, douleur osseuse, fracture osseuse inexplicable, sensation de fatigue, fièvre inexplicable, perte de poids		√	
<b>Hépatite</b> (inflammation du foie) : Douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles, pensées confuses, jaunissement de la peau		√	
<b>Pneumopathie interstitielle</b> (maladie caractérisée par l'inflammation et la cicatrisation anormale du tissu pulmonaire) : Essoufflement au repos, qui s'aggrave à l'effort, toux sèche			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et
<b>Dépression</b> (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.		√	
<b>Hyperglycémie</b> (taux de sucre élevé dans le sang) : Augmentation de la soif, mictions fréquentes, sécheresse cutanée, maux de tête, vue brouillée et fatigue	√		

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Signalement des effets indésirables

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

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

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

#### Conservation

- Conservez TEVA-ATORVASTATIN à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ATORVASTATIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 10 septembre 2024