Monographie de produit

Incluant les renseignements du patient sur les médicaments

[Pr]SPC-ATORVASTATIN

Comprimés d'atorvastatine calcique

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

USP

Régulateur du métabolisme des lipides

Sun Pharma Canada Inc.
130 East Drive
Brampton, ON
L6T 1C1

Date d'approbation initiale:
20 mai 2010

Date de révision :
13 juillet 2026

Numéro de contrôle de la présentation: 501438

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique	07/2026

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 8

4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 14

7.1.1 Femmes enceintes 14

7.1.2 Allaitement 14

7.1.3 Pédiatrie 15

7.1.4 Gériatrie 15

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES 16

8.1 Aperçu des effets indésirables 16

8.2 Effets indésirables des essais cliniques 16

8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie 17
8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques..... 17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives..... 18
8.5 Effets indésirables post-commercialisation 18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... 19
9.1 Interactions médicamenteuses graves..... 19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 20
9.3 Interactions médicament-comportement..... 20
9.4 Interactions médicament-médicament..... 20
9.5 Interactions médicament-aliment 31
9.6 Interactions médicament-herbe 31
9.7 Interactions médicament-test de laboratoire 31
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 32
10.1 Mécanisme d'action 32
10.2 Pharmacodynamie..... 32
10.3 Pharmacocinétique..... 33
11 STABILITÉ AU STOCKAGE ET ÉLIMINATION..... 36
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... 36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 37
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... 37
14 ESSAIS CLINIQUES 37
14.1 Essais cliniques par indication..... 37
14.3 Études comparatives de biodisponibilité 51
15 MICROBIOLOGIE 52
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... 52
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI..... 54
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS 55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SPC-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) est indiqué chez les adultes comme complément aux changements de mode de vie, y compris le régime alimentaire pour :

- la réduction de l'élévation du cholestérol total (C total), du LDL-C, des triglycérides (TG), de l'apolipoprotéine B (apo B), du rapport Total-C/HDL-C et pour l'augmentation du HDL-C dans les conditions hyperlipidémiques et dyslipidémiques, y compris:

    - Hypercholestérolémie primaire (Type IIa) ;
    - L'hyperlipidémie combinée (mixte) (type IIb), y compris l'hyperlipidémie familiale combinée, que le cholestérol ou les triglycérides soient l'anomalie lipidique préoccupante ;
    - Dysbêtalipoprotéinémie (Type III) ;
    - Hypertriglycéridémie (Type IV) ; et
    - Hypercholestérolémie familiale (homozygote et hétérozygote). Pour l'hypercholestérolémie familiale homozygote, SPC-ATORVASTATIN doit être utilisé en complément de traitements tels que l'aphérèse des LDL, ou en monothérapie si de tels traitements ne sont pas disponibles.

- la prévention des maladies cardiovasculaires, pour réduire le risque d'infarctus du myocarde dans les conditions suivantes :

    - les patients hypertendus sans maladie coronarienne cliniquement évidente, mais avec au moins trois facteurs de risque supplémentaires de maladie coronarienne tels que l'âge ≥ 55 ans, le sexe masculin, le tabagisme, le diabète de type 2, l'hypertrophie ventriculaire gauche, d'autres anomalies précisées à l'ECG, la microalbuminurie ou protéinurie, rapport cholestérol total plasmatique/cholestérol HDL ≥ 6, ou antécédents familiaux prématurés de maladie coronarienne.
    - les patients atteints de diabète sucré de type 2 et d'hypertension sans maladie coronarienne cliniquement évidente, mais avec d'autres facteurs de risque tels qu'un âge ≥ 55 ans, une rétinopathie, une albuminurie ou le tabagisme. Il a également réduit le risque d'accident vasculaire cérébral dans cette population.
    - les patients atteints d'une maladie coronarienne cliniquement évidente.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (de 10 à < 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de SPC-ATORVASTATIN chez les patients pédiatriques ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour usage pédiatrique comme complément à un régime alimentaire pour réduire les taux de C total, de LDL-C et d'apo B chez les garçons et les filles post-ménarchiques atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, si après un essai adéquat de thérapie diététique, les éléments suivants les découvertes sont toujours présentes :

a. Le LDL-C reste ≥ 4,9 mmol/L (190 mg/dL) ou

b. Le LDL-C reste ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) et il existe des antécédents familiaux positifs de maladie cardiovasculaire prématurée ou deux ou plusieurs autres facteurs de risque de MCV sont présents chez le patient pédiatrique.
(voir 4.1 Considérations posologiques, 7.1.3 Pédiatrie)

Pédiatrie (< 10 ans). L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans n'ont pas été établies, par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette tranche d'âge.

1.2 Gériatrie

Gériatrie : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'utilisation de SPC-ATORVASTATIN chez les patients gériatriques a été autorisée pour toutes les indications (voir 1 INDICATIONS). Les preuves issues des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité (voir 7.1.4 Gériatrie).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'atorvastatine calcique est contre-indiquée dans :

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Maladie hépatique active ou élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique / Biliaire / Pancréatique).
- Femmes enceintes et allaitantes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel féminin et masculin, 7.1.1 Femmes enceintes, 7.1.2 Allaitement
- Traitement concomitant avec des antiviraux contre l'hépatite C (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).
- Traitement concomitant avec l'immunosuppresseur cyclosporine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard avant de recevoir SPC-ATORVASTATIN et doivent poursuivre ce régime pendant le traitement par SPC-ATORVASTATIN. Le cas échéant, un programme de contrôle du poids et d'exercices physiques doit être mis en place.
- Avant de commencer le traitement par SPC-ATORVASTATIN, les causes secondaires d'élévation des taux de lipides plasmatiques doivent être exclues. Un profil lipidique doit également être réalisé.

- Des taux élevés de triglycérides sériques sont le plus souvent observés chez les patients atteints du syndrome métabolique (obésité abdominale, dyslipidémie athérogène {taux élevés de triglycérides, petites particules denses de LDL et faible taux de cholestérol HDL}, résistance à l'insuline avec ou sans intolérance au glucose, hypertension artérielle et prothrombique et proinflammatoire États).
- Lorsque des médicaments sont prescrits, attention aux modifications thérapeutiques du mode de vie (réduction de l'apport en graisses saturées et en cholestérol, perte de poids, augmentation de l'activité physique, ingesti de fibres solubles) doit toujours être entretenu et renforcé.
- La posologie de SPC-ATORVASTATIN doit être individualisée en fonction du taux initial de C-LDL, du rapport C total/C-HDL et/ou des taux de TG pour atteindre les valeurs lipidiques souhaitées recommandées à la dose la plus faible nécessaire pour atteindre le taux de C-LDL souhaité. Les taux de lipides doivent être surveillés périodiquement et, si nécessaire, la dose de SPC-ATORVASTATIN doit être ajustée en fonction des taux de lipides souhaités recommandés par les lignes directrices.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

  La dose initiale recommandée de SPC-ATORVASTATIN est de 10 ou 20 mg une fois par jour, selon la réduction requise du C-LDL du patient. Les patients qui ont besoin d'une réduction importante du LDL-C (plus de 45 %) peuvent commencer à 40 mg une fois par jour. La gamme posologique de SPC-ATORVASTATIN est de 10 à 80 mg une fois par jour. Une réponse thérapeutique significative est évidente en 2 semaines et la réponse maximale est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. La réponse est maintenue pendant le traitement chronique. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à des intervalles de 2 à 4 semaines. La dose maximale est de 80 mg/jour.

- Dyslipidémies sévères

  Chez les patients atteints de dyslipidémies graves, y compris l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote et la dysbêtalipoprotéinémie (type III), des doses plus élevées (jusqu'à 80 mg/jour) peuvent être nécessaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

  Les patients ayant des taux de triglycérides élevés ou très élevés, c'est-à-dire > 2,2 mmol/L (200 mg/dL) ou > 5,6 mmol/L (500 mg/dL), respectivement, peuvent nécessiter un traitement hypotriglycéridique (fénofibrate, bézafibrate ou acide nicotinique) seul ou en association avec SPC-ATORVASTATIN.
  En général, la thérapie combinée avec les fibrates doit être entreprise avec prudence et seulement après une analyse risques-avantages (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 patients pédiatriques (âgés de 10 à <18 ans)

  La dose initiale recommandée de SPC-ATORVASTATIN est de 10 mg/jour; la dose maximale recommandée est de 20 mg/jour (les doses supérieures à 20 mg/jour n'ont pas été étudiées dans cette population de patients). Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé (voir 1.1 Pédiatrie et 14 ESSAIS CLINIQUES). Les ajustements doivent être effectués à des intervalles de 4 semaines ou plus.
  Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique dans une population de moins de 10 ans.

- Prévention des maladies cardiovasculaires

  La dose initiale recommandée de SPC-ATORVASTATIN 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 peut aller de 10 mg à 80 mg d'atorvastatine une fois par jour, à administrer à la discrétion du prescripteur, en tenant compte du bénéfice attendu et des considérations de sécurité pertinentes pour le patient à traiter.

- **Posologie chez les patients insuffisants rénaux**

  Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue et d'insuffisance rénale grave [clairance de la créatinine < 30 ml/min (< 0,5 ml/s)] doivent recevoir la dose la plus faible (10 mg/jour) de SPC-ATORVASTATIN. (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal)

- **Arrêt du medicament**

  Si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend SPC-ATORVASTATIN, le médicament doit être arrêté immédiatement (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

  Si les augmentations de l'alanine aminotransférase (ALT) ou de l'aspartate aminotransférase (AST) montrent des signes de progression, en particulier si elles atteignent plus de 3 fois la limite supérieure de la normale et sont persistantes, la posologie doit être réduite ou le médicament arrêté (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, hépatique/biliaire/pancréatique).

Le traitement par SPC-ATORVASTATIN doit être temporairement suspendu ou interrompu chez tout patient présentant une affection grave aiguë évoquant une myopathie ou présentant un facteur de risque prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (telle qu'une septicémie, une infection aiguë sévère, une hypotension, une intervention chirurgicale majeure, traumatismes graves, troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques graves et convulsions incontrôlées). Le traitement par SPC-ATORVASTATIN doit être interrompu en cas d'élévation marquée des taux de CK ou si une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil musculosquelettique).

SPC-ATORVASTATIN doit être interrompu si une hypersensibilité est soupçonnée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance).

S'il est suspecté qu'un patient a développé une maladie pulmonaire interstitielle, le traitement par statine doit être interrompu (voir 8.5 Effets indésirables post-commercialisation).

En cas de lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère pendant le traitement par SPC-ATORVASTATIN, interrompre rapidement le traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

4.4 Administration

Les doses peuvent être administrées à tout moment de la journée, de préférence le soir, avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, elle doit être prise immédiatement à moins que l'heure ne soit proche de la dose suivante. Dans un tel cas, le patient doit attendre la prochaine dose programmée et continuer selon le schéma régulier. Une double dose ne doit pas être prise pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement spécifique pour le surdosage d'atorvastatine. En cas de surdosage, le patient doit être traité de manière symptomatique et des mesures de soutien doivent être mises en place si nécessaire. En raison de la forte liaison du médicament aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter de manière significative la clairance de l'atorvastatine (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, dosages, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Dosage / Composition	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés : atorvastatine à 10, 20, 40 et 80 mg	carbonate de calcium, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, siméthicone émulsion, talc, et dioxyde de titane.

SPC-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) est destiné à l'administration par voie orale et est offert en comprimés dosés à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg.

Conditionnement

10 mg: Le comprimé blanc, ovale, pelliculé, portant l'inscription « **AT 10** » gravée sur un côté et sur l'autre, l'inscription « **RBX** ». Offert en flacons de 90 et 500 comprimés.

20 mg: Le comprimé blanc, ovale, pelliculé, portant l'inscription « **AT 20** » gravée sur un côté et sur l'autre, l'inscription « **RBX** ». Offert en flacons de 90 et 500 comprimés.

40 mg: Le comprimé blanc, ovale, pelliculé, portant l'inscription « **AT 40** » gravée sur un côté et sur l'autre, l'inscription « **RBX** ». Offert en flacons de 90 et 500 comprimés.

80 mg: Le comprimé blanc, ovale, pelliculé, portant l'inscription « **AT 80** » gravée sur un côté et sur l'autre, l'inscription « **RBX** ». Offert en flacons de 90 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

Les patients doivent être avisés d'informer les professionnels de la santé de l'utilisation antérieure de SPC-ATORVASTATIN ou de tout autre agent hypolipidémiant.

Cardiovasculaire

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

La dose la plus élevée de SPC-ATORVASTATIN (80 mg) a été associée à un risque accru d'AVC hémorragique dans une analyse post-hoc d'une étude clinique menée auprès de 4 731 patients

sans maladie coronarienne (CHD) qui ont eu un AVC ou un AIT au cours des six mois précédents par rapport au placebo.

Les patients ayant subi un AVC hémorragique à l'entrée semblaient présenter un risque accru d'AVC hémorragique récurrent. Le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant d'initier un traitement par l'atorvastatine chez les patients ayant subi un AVC ou un AIT récent (1 à 6 mois).

Effet sur les niveaux d'ubiquinone (CoQ_{10})

Des diminutions significatives des taux circulants d'ubiquinone chez les patients traités par l'atorvastatine et d'autres statines ont été observées. La signification clinique d'une éventuelle carence à long terme induite par les statines en ubiquinone n'a pas été établie. Il a été rapporté qu'une diminution des taux d'ubiquinone myocardique pourrait entraîner une altération de la fonction cardiaque chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive limite. Les niveaux de CoQ10 doivent être mesurés lorsque cela est cliniquement indiqué.

Endocrine et Métabolisme

Fonction endocrinienne

Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase interfèrent avec la synthèse du cholestérol et, en tant que tels, pourraient théoriquement atténuer la production de stéroïdes surrénaliens et/ou gonadiques. Des études cliniques avec l'atorvastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont suggéré que ces agents ne réduisent pas la concentration plasmatique de cortisol ou n'altèrent pas la réserve surrénalienne et ne réduisent pas la concentration plasmatique basale de testostérone. Cependant, les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés chez un nombre suffisant de patients. Les effets, s'il y en a, sur l'axe hypophyso-gonadique chez les femmes préménopausées sont inconnus.

Les patients traités par l'atorvastatine qui développent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien doivent être évalués de manière appropriée. La prudence s'impose si un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre agent utilisé pour abaisser le taux de cholestérol est administré à des patients recevant d'autres médicaments (par exemple, kétoconazole, spironolactone ou cimétidine) susceptibles de diminuer les taux d'hormones stéroïdes endogènes.

Des augmentations de la glycémie à jeun et des taux d'HbA1c ont été signalées avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en tant que classe. Pour certains patients, à haut risque de diabète sucré, l'hyperglycémie était suffisante pour les faire passer au statut de diabète. Le bénéfice du traitement continue de l'emporter sur le faible risque accru. Une surveillance périodique de ces patients est recommandée.

Effet sur la lipoprotéine (a)

Chez certains patients, l'effet bénéfique de la baisse des taux de cholestérol total et de LDL-C peut être partiellement atténué par une augmentation concomitante des concentrations de lipoprotéines Lp(a). Les connaissances actuelles suggèrent l'importance de niveaux élevés de Lp(a) en tant que facteur de risque émergent pour les maladies coronariennes. Il est donc

souhaitable de maintenir et de renforcer les changements de mode de vie chez les patients à haut risque placés sous traitement par atorvastatine.

Patients atteints d'hypercholestérolémie sévère

Des doses de médicament plus élevées (80 mg/jour) requises pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie sévère (y compris l'hypercholestérolémie familiale) sont associées à une augmentation des taux plasmatiques d'atorvastatine. La prudence s'impose chez les patients qui souffrent également d'insuffisance rénale grave, qui sont âgés ou qui reçoivent en concomitance de la digoxine ou des inhibiteurs du CYP 3A4 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires; 9.4 Interactions médicament-médicament; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Effets hépatiques

Dans les essais cliniques, des augmentations persistantes des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez < 1 % des patients ayant reçu de l'atorvastatine calcique. Lorsque la posologie de l'atorvastatine calcique a été réduite, ou lorsque le traitement médicamenteux a été interrompu ou arrêté, les taux sériques de transaminases sont revenus aux niveaux de prétraitement. Les augmentations n'étaient généralement pas associées à la jaunisse ou à d'autres signes ou symptômes cliniques. La plupart des patients ont poursuivi le traitement avec une dose réduite d'atorvastatine calcique sans séquelle clinique.

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant le début du traitement et répétés selon les indications cliniques. De rares cas d'insuffisance hépatique mortelle et non mortelle ont été signalés après commercialisation chez des patients prenant des statines, y compris l'atorvastatine. Si une autre étiologie n'est pas trouvée, ne pas redémarrer SPC-ATORVASTATIN.

SPC-ATORVASTATIN, ainsi que d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités importantes d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie du foie. Une maladie hépatique active ou des élévations inexpliquées des transaminases sont des contre-indications à l'utilisation de l'atorvastatine calcique ; si une telle condition devait se développer pendantthérapie, le médicament doit être arrêté.

Musculo-squelettique

Interactions pharmacocinétiques

L'utilisation d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée à une myopathie sévère, y compris une rhabdomyolyse, qui peut être plus fréquente lorsqu'ils sont co-administrés avec des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P-450. L'atorvastatine est métabolisée par l'isoforme 3A4 du cytochrome P-450 et peut donc interagir avec des agents qui inhibent cette enzyme (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses)

Effets musculaires

Des effets sur les muscles squelettiques tels que myalgie, myosite, myopathie et, rarement, rhabdomyolyse, ont été signalés chez des patients traités par SPC-ATORVASTATIN.

De rares cas de rhabdomyolyse, avec insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobinurie, ont été signalés avec SPC-ATORVASTATIN et avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

La myopathie, définie comme une douleur musculaire ou une faiblesse musculaire associée à des augmentations des valeurs de créatine kinase (CK) supérieures à dix fois la limite supérieure de la normale, doit être envisagée chez tout patient présentant une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaire et/ou une élévation de CK. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, en particulier si elle s'accompagne de malaise ou de fièvre. Les patients qui développent des signes ou des symptômes suggérant une myopathie doivent faire mesurer leur taux de CK.

Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse : SPC-ATORVASTATIN, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
- Utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine
- Hypothyroïdie
- L'abus d'alcool
- Exercice physique excessif
- Âge > 65 ans
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète avec changement graisseux hépatique
- Chirurgie et traumatologie
- Fragilité
- Situations où une augmentation des taux plasmatiques de l'ingrédient actif peut se produire

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est accru lors de l'administration concomitante de médicaments qui augmentent la concentration systémique d'atorvastatine via l'inhibition du CYP 3A4 ou des protéines de transport (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques; 9.4 Interactions médicament-médicament).

Bien que les patients insuffisants rénaux soient connus pour être prédisposés au développement de la rhabdomyolyse avec l'administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (également connus sous le nom de statines), ceux ayant des antécédents d'insuffisance rénale peuvent également être prédisposés au développement de la rhabdomyolyse. Ces patients méritent une surveillance étroite des effets sur les muscles squelettiques.

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (IMNM) ont été rapportés pendant ou après un traitement par statines (voir 8.5 Effets indésirables post-commercialisation). L'IMNM se caractérise cliniquement par :

- faiblesse persistante des muscles proximaux et augmentation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statine
- anticorps anti-HMG CoA réductase positif
- biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative
- amélioration avec des agents immunosuppresseurs.

Myasthénie grave/myasthénie oculaire

Les statines peuvent, dans de rares cas, provoquer l'apparition d'une myasthénie grave ou d'une myasthénie oculaire ou aggraver l'état des patients qui en sont déjà atteints (voir 8.5 Effets indésirables post-commercialisation); elles peuvent également causer une récidive lors de l'administration de la même statine ou d'une statine différente. Il convient d'utiliser SPC-ATORVASTATIN avec prudence chez les patients atteints de ces affections et d'interrompre son administration en cas d'apparition de symptômes ou d'aggravation des symptômes existants.

Ophtalmologique

Effet sur l'objectif

Les données actuelles à long terme des essais cliniques n'indiquent pas d'effet indésirable de l'atorvastatine sur le cristallin humain.

Rénal

Les concentrations plasmatiques et l'efficacité de l'atorvastatine calcique sur l'abaissement du LDL-C se sont avérées similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue, par mesure de précaution et en attendant d'autres expériences en matière de maladie rénale, la dose la plus faible (10 mg/jour) de SPC-ATORVASTATIN doit être utilisée. chez ces malades. Des précautions similaires s'appliquent aux patients présentant une insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine <30 mL/min (<0,5 mL/sec)] ; la dose la plus faible doit être utilisée et mise en œuvre avec prudence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique).

Sensibilité/Résistance

Un syndrome d'hypersensibilité apparente a été rapporté avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui a inclus 1 ou plusieurs des caractéristiques suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome de type lupus érythémateux, polymyalgie rhumatismale, vascularite, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, ANA, augmentation de la VS, éosinophilie, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, malaise, dyspnée, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, y compris syndrome de Stevens Johnson. Bien qu'à ce jour, le syndrome d'hypersensibilité n'ait pas été décrit en tant que tel.

Santé reproductive : potentiel féminin et masculin

Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des composants essentiels pour le développement du fœtus (y compris la synthèse de steroids et membranes cellulaires). SPC-ATORVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que lorsque ces patientes sont très peu susceptibles de concevoir et ont été informées des effets nocifs possibles. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt des médicaments régulant le métabolisme des lipides pendant la grossesse devrait avoir peu d'impact sur les résultats d'un traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primaire. (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.1 Femmes enceintes)

Fertilité - Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet de l'atorvastatine sur la fertilité humaine. Les études non cliniques n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des animaux (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

SPC-ATORVASTATIN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'ampleur de l'exposition pendant la grossesse au cours des essais cliniques : Aucune expérience.

L'atorvastatine ne doit être administrée aux femmes en âge de procréer que lorsqu'il est très peu probable que ces patientes conçoivent et qu'elles ont été informées des risques potentiels. Si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend de l'atorvastatine, le médicament doit être interrompu et la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Des études expérimentales sur des animaux ont montré que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement des embryons ou des fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la fertilité et n'a pas été tératogène, cependant, à des doses toxiques pour la mère, une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin. Le développement de la progéniture du rat a été retardé et la survie post-natale réduite lors de l'exposition des mères à de fortes doses d'atorvastatine. Chez les rats, il existe des preuves de transfert placentaire (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement).

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si l'atorvastatine est excrétée dans le lait maternel. Des précautions doivent être prises car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons, les femmes prenant de l'atorvastatine ne doivent pas allaiter (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Chez le rat, les concentrations d'atorvastatine dans le lait sont similaires à celles du plasma.

7.1.3 Pédiatrie

Étant donné que le profil de sécurité et de tolérabilité de l'atorvastatine chez les patients pédiatriques (10-<18 ans) est généralement similaire au profil de sécurité connu de l'atorvastatine chez les patients adultes, une mise en garde similaire s'applique à cette population de patients. Les patients doivent être particulièrement surveillés pour les enzymes hépatiques (AST/ALT) et la créatine kinase, et les événements indésirables d'intérêt (par exemple : céphalées, troubles gastro-intestinaux, musculo-squelettiques et du tissu conjonctif). Les doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans cette population de patients.

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

L'atorvastatine calcique n'a eu aucun effet sur la croissance ou la maturation sexuelle chez les garçons et chez les filles. Les effets sur le cycle menstruel n'ont pas été évalués [voir 14 ESSAIS CLINIQUES ; 8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques - Pédiatrie ; et 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques (10-<18 ans)].

Les adolescentes doivent être conseillées sur les méthodes contraceptives appropriées pendant le traitement par SPC-ATORVASTATIN (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1 Femmes enceintes).

L'atorvastatine calcique n'a pas été étudiée dans des essais cliniques contrôlés impliquant des patients prépubères ou des patients de moins de 10 ans. Pour cette population de patients, il existe des données limitées provenant d'études ouvertes non contrôlées (voir 1.1 Pédiatrie, 8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques - Pédiatrie, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et conditions particulières : Pédiatrie).

Des doses d'atorvastatine calcique allant jusqu'à 80 mg/jour pendant 1 an ont été évaluées chez 8 patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (voir 14 ESSAIS CLINIQUES - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques).

7.1.4 Gériatrie

L'expérience de traitement chez les adultes de 70 ans ou plus (N = 221) avec des doses d'atorvastatine calcique allant jusqu'à 80 mg/jour a démontré que la sécurité et l'efficacité de l'atorvastatine dans cette population étaient similaires à celles des patients < 70 ans. L'évaluation pharmacocinétique de l'atorvastatine chez les sujets de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC. Par mesure de précaution, la dose la plus faible doit être administrée initialement (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et conditions particulières : Gériatrie).

Les patients âgés peuvent être plus sensibles à la myopathie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse).

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves associés à l'atorvastatine étaient la rhabdomyolyse, avec insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie, la myalgie, la myosite, la myopathie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil musculosquelettique, 8.5 Effets indésirables post-commercialisation). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans les essais contrôlés par placebo, pouvant être associés au traitement par l'atorvastatine, étaient la rhinopharyngite (8,3 %), l'arthralgie (6,9 %), la diarrhée (6,8 %), la douleur aux extrémités (6,0 %) et l'hyperglycémie (5,9 %).) (voir 8.2 Effets indésirables des essais cliniques).

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions bien précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques ; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

Les effets indésirables avec l'atorvastatine ont généralement été légers et transitoires. Dans la base de données des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'atorvastatine de 16 066 (8 755 atorvastatine contre 7 311 placebo) patients traités pendant une période médiane de 53 semaines, 5,2 % des patients sous atorvastatine ont arrêté en raison d'effets indésirables contre 4,0 % des patients sous placebo.

Les événements indésirables survenus à une incidence ⍰1 % chez les patients participant à des études cliniques contrôlées par placebo sur l'atorvastatine et signalés comme étant possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Événements indésirables associés signalés chez ⍰ 1 % des patients dans les essais cliniques contrôlés par placebo

	Atorvastatine (%) (n = 8755)	Placebo (%) (n = 7311)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	6,8	6,3
Dyspepsie	4,6	4,3
Nausées	4,0	3,5
Constipation	3,9	4,3
Flatulences	1,2	1,0
Effets généraux ou réaction au point d'administration		
Asthénie	1,1	1,1
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	8,3	8,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	5,9	5,5
Perturbation du bilan hépatique*	4,1	2,0
Hausse du taux de créatine kinase	1,9	1,8

Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs		
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
Troubles du système nerveux		
Céphalées	6,5	6,7
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur pharyngolaryngée	2,3	2,1
Épistaxis	1,2	1,1

* Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies des tests de la fonction hépatique et augmentation des transaminases.

8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques (âgés de 10 à 17 ans)

Dans une étude contrôlée de 26 semaines chez des garçons et des filles postménarchées (n = 187, où 140 patients ont reçu de l'atorvastatine calcique), le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine 10 à 20 mg par jour était similaire à celui du placebo. Les événements indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients étaient les suivants : douleurs abdominales, dépression et céphalées (voir 14 ESSAIS CLINIQUES et 7.1.3 Pédiatrie).

Dans une étude non contrôlée, en ouvert, d'une durée de 3 ans chez des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés de 6 ans et plus, la croissance physique (taille, poids et IMC) et la maturation sexuelle (stade de Tanner) semblent correspondre à la tendance observée en pédiatrie générale. population lorsque l'atorvastatine était utilisée comme indiqué. Les patients doivent être évalués pour des anomalies de croissance si des changements dans les centiles de croissance deviennent évidents. Le profil d'innocuité et de tolérabilité chez les patients pédiatriques était similaire au profil d'innocuité connu de l'atorvastatine chez les patients adultes. Les patients doivent être particulièrement surveillés pour les enzymes hépatiques (AST/ALT) et la créatine kinase, et les événements indésirables d'intérêt (par exemple : céphalées, troubles gastro-intestinaux, musculo-squelettiques et du tissu conjonctif).

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Les événements indésirables supplémentaires suivants ont été signalés dans les essais cliniques contrôlés par placebo pendant le traitement par l'atorvastatine calcique : crampes musculaires, myosite, fatigue musculaire, myopathie, paresthésie, neuropathie périphérique, pancréatite, hépatite, ictère cholestatique, cholestase, anorexie, vomissements, gêne abdominale, alopécie. , prurit, éruption cutanée, urticaire, dysfonction érectile, cauchemars, vision floue, acouphènes, éructations, douleurs cervicales, malaise, pyrexie et urine positive aux globules blancs.

En résumé, les événements indésirables survenant à une fréquence < 1 % sont répertoriés ci-dessous :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Troubles oculaires : vision floue

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, anorexie, éructation, pancréatite, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise ; pyrexie

Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholestase, ictère cholestatique

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

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

Neurologique : neuropathie périphérique, paresthésie

Troubles psychiatriques : cauchemar

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, éruption cutanée, prurit, urticaire

Urogénital : dysfonction érectile

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques : Les critères des modifications de laboratoire cliniquement significatives étaient > 3 X la limite supérieure de la normale (LSN) pour les enzymes hépatiques et > 5 X la LSN pour la créatine kinase. Au total, 8 sujets uniques ont répondu à un ou plusieurs de ces critères au cours de la phase en double aveugle. Ainsi, l'incidence des patients ayant présenté des taux enzymatiques anormalement élevés (AST/ALT et créatine kinase) était > 4 % (8/187).

Cinq sujets sous atorvastatine et un sous placebo ont présenté des augmentations de la CK > 5 X LSN pendant la phase en double aveugle ; deux des cinq sujets traités par l'atorvastatine ont présenté des augmentations de CK > 10 X LSN.

Il y avait 2 sujets qui avaient des augmentations cliniquement significatives de l'ALT.

Épreuves de laboratoire : Des augmentations des taux de transaminases sériques et de la glycémie ont été notées dans les essais cliniques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique ; 8.2 Effets indésirables des essais cliniques).

8.5 Effets indésirables post-commercialisation

Les événements indésirables suivants ont également été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation avec l'atorvastatine, quelle que soit l'évaluation de la causalité :

Rapports rares : myopathie grave avec ou sans rhabdomyolyse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire ont été signalés avec les statines (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).

Rapports isolés : gynécomastie, thrombocytopénie, arthralgie et réactions allergiques, y compris urticaire, œdème de Quincke (œdème de Quincke), anaphylaxie et éruptions bulleuses (y compris érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), fatigue, myosite, dorsalgie, douleur thoracique, malaise , étourdissements, amnésie, œdème périphérique, prise de poids, douleurs abdominales, insomnie, hypoesthésie, acouphènes, rupture de tendon, pancréatite, dysgueusie et sarcome d'Ewing (pédiatrique).

Troubles oculaires : myasthénie oculaire, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique.

Appareil locomoteur : myasthénie grave.

Des cas de dysfonction érectile ont été rapportés en association avec l'utilisation de statines.

Les événements indésirables suivants ont été signalés avec certaines statines :

- Troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars ;
- Troubles liés à l'humeur, y compris la dépression ;
- Très rares cas de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier avec un traitement à long terme.

Troubles endocriniens : des augmentations de la glycémie à jeun et des taux d'HbA1c ont été signalées. d avec l'atorvastatine calcique.

De rares rapports post-commercialisation ont fait état de troubles cognitifs (par exemple, perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associés à l'utilisation de statines. Ces problèmes cognitifs ont été signalés pour toutes les statines. Les rapports sont généralement non graves et réversibles à l'arrêt des statines, avec des délais variables d'apparition des symptômes (1 jour à plusieurs années) et de résolution des symptômes (médiane de 3 semaines).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Traitement concomitant avec des antiviraux contre l'hépatite C (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)
- Traitement concomitant avec la ciclosporine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)
- Traitement concomitant avec des inhibiteurs de la protéase du VIH (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études d'interaction pharmacocinétique menées avec des médicaments chez des sujets sains peuvent ne pas détecter la possibilité d'une interaction médicamenteuse potentielle chez certains patients en raison de différences dans les maladies sous-jacentes et l'utilisation de médicaments concomitants (voir également 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints Hypercholestérolémie sévère ; 7.1 Populations particulières).

Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides : D'après la surveillance post-commercialisation, une augmentation du risque de myopathie peut être observée lorsqu'il est administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires ; 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles).

Interactions médiées par le cytochrome P-450 : L'atorvastatine est métabolisée par l'isoenzyme du cytochrome P 450, CYP 3A4. Une interaction peut se produire lorsque l'atorvastatine calcique est administrée avec des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante 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, Rénal et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction endocrinienne; 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles).

Inhibiteurs des transporteurs : L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques (voir rubrique 9.4 Interactions médicament-médicament). Une maladie hépatique active ou des élévations inexpliquées des transaminases sont des contre-indications à l'utilisation de l'atorvastatine calcique ; si le traitement d'une maladie hépatique active est nécessaire pendant le traitement par l'atorvastatine, le médicament doit être interrompu (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Inducteurs du cytochrome P450 3A : L'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A4 peut entraîner des réductions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.3 Interactions médicament-comportement

L'atorvastatine, ainsi que les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui consomment des quantités importantes d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont nettement augmentées chez les patients atteints d'une maladie alcoolique chronique du foie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

9.4 Interactions médicament-médicament

Des études d'interaction pharmacocinétique ont été menées chez des sujets sains avec 3 antibiotiques macrolides : l'érythromycine et la clarithromycine (qui inhibent toutes deux le CYP 3A4) et avec l'azithromycine. L'administration concomitante d'atorvastatine et d'érythromycine

ou de clarithromycine a entraîné une augmentation modérée des taux plasmatiques d'atorvastatine, mais les taux plasmatiques d'atorvastatine n'ont pas été modifiés par l'azithromycine. Douze sujets sains ont reçu de l'atorvastatine 10 mg les jours 1 et 15 ; l'érythromycine 500 mg QID a été administrée du jour 8 au jour 19. L'érythromycine a augmenté la Cmax de l'atorvastatine (rapport de Cmax : 1,38) et l'ASC (rapport d'ASC : 1,33). Dans une seconde étude, l'atorvastatine 10 mg a été administrée quotidiennement pendant 8 jours ; la clarithromycine (500 mg BID) ou l'azithromycine (500 mg QD) a été co-administrée du 6e au 8e jour (N=12/traitement). L'administration concomitante avec la clarithromycine a augmenté l'ASC de l'atorvastatine (rapport de l'ASC : 1,82) et la Cmax (rapport de la Cmax : 1,56), mais les taux plasmatiques d'atorvastatine n'ont pas été significativement modifiés par l'administration concomitante avec l'azithromycine.

Des études pharmacocinétiques en ouvert à l'état d'équilibre avec la digoxine ont été réalisées chez des sujets sains avec des doses faibles et élevées d'atorvastatine. L'atorvastatine (10 mg ou 80 mg QD ; N = 11 et N = 12, respectivement) a été administrée du 1er au 20e jour et la digoxine (0,25 mg QD) du 11e au 20e jour. À l'état d'équilibre, l'atorvastatine 10 mg par jour avait aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre. Cependant, suite à la co-administration avec l'atorvastatine 80 mg une fois par jour, l'ASC et la Cmax moyennes de la digoxine à l'état d'équilibre ont augmenté (rapport de l'ASC de l'atorvastatine : 1,15 ; rapport de la Cmax de l'atorvastatine : 1,20). Les patients prenant de la digoxine doivent être surveillés de manière appropriée.

L'effet de l'amlodipine sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine a été évalué à l'état d'équilibre dans une étude randomisée, ouverte, contrôlée par placebo et croisée chez des sujets sains de sexe masculin (N = 16). L'atorvastatine (80 mg QD) a été administrée avec l'amlodipine (10 mg QD) ou un placebo du jour 1 au jour 8. Après un sevrage de 14 jours, l'autre association a été administrée du jour 22 au jour 29. À l'état d'équilibre, la co-administration des doses maximales de l'atorvastatine et de l'amlodipine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de l'atorvastatine et il n'y a eu aucun changement apparent de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque.

L'effet du quinapril sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine a été évalué dans une étude randomisée en ouvert chez des volontaires sains (N = 22). Des doses uniques d'atorvastatine (10 mg) ont été administrées les jours 1 à 14, et des doses uniques de quinapril (80 mg) ont été administrées les jours 1 à 7 ou les jours 8 à 14. La valeur Tmax moyenne de l'atorvastatine pendant le quinapri à l'état d'équilibrel'administration a été raccourcie de 1,25 heures par rapport à celle de l'atorvastatine administrée seule mais sans modification de l'absorption/ASC ou de la Cmax. Aucun changement significatif de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque n'a été observé.

L'administration concomitante d'atorvastatine 20-40 mg et d'itraconazole 200 mg par jour a entraîné une augmentation de l'ASC de l'atorvastatine (rapport de l'ASC de l'atorvastatine : 3,3 et rapport de la Cmax de l'atorvastatine : 1,20 pour l'atorvastatine 40 mg uniquement).

L'administration concomitante d'atorvastatine 10 mg et de cyclosporine 5,2 mg/kg/jour a entraîné une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine (rapport ASC atorvastatine : 8,7 et rapport Cmax atorvastatine : 10,7).

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 2 - Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Nom	Effet	Commentaire
Antiacides	↓ des concentrations plasmatiques des comprimés d'atorvastatine calcique en comprimés (rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,66; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,67) après l'administration d'antiacides à base d'aluminium et de magnésium, p. ex., la suspension MaaloxMD TC. Aucun effet n'a été observé sur la réduction du taux de C-LDL; les antiacides pourraient modifier l'effet hypotriglycéridémiant des comprimés d'atorvastatine calcique.	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec des antiacides.
<u>Antihypertenseurs :</u> Amlodipine   <

Nom	Effet	Commentaire
Antipyrine	Les comprimés d'atorvastatine calcique.n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine. Rapport des ASC de l'antipyrine : 1,03 et rapport des C_{max} de l'antipyrine : 0,89 à la suite de l'administration concomitante d'atorvastatine à 80 mg 1 f.p.j. et d'antipyrine à 600 mg en dose unique.	L'antipyrine a été utilisée comme modèle non spécifique pour les médicaments métabolisés par le système enzymatique microsomique du foie (cytochrome P450). Les interactions avec d'autres médicaments métabolisés par ces mêmes isoenzymes sont peu probables.
Chélateurs des acides biliaires	Patients atteints d'HC légère ou modérée : La réduction du C-LDL était plus ↑ (-45 %) lorsque les comprimés d'atorvastatine calcique à 10 mg était administré en même temps que le colestipol à 20 g que lorsque ces 2 médicaments étaient administrés seuls (-35 % avec les comprimés d'atorvastatine calciqu et -22 % avec le colestipol). Patients atteints d'HC grave : La réduction du C-LDL était similaire (-53 %) lorsque les comprimés d'atorvastatine calcique à 40 mg était administré en concomitance avec le colestipol à 20 g et lorsque les comprimés d'atorvastatine calcique à 80 mg était administré seul. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine étaient plus ↓ (rapport de 0,74) lorsque les comprimés d'atorvastatine calcique à 40 mg était administré en concomitance avec le colestipol à 20 g, que lorsque les comprimés d'atorvastatine calciqueà 40 mg était administré seul. Toutefois, la monothérapie par les comprimés d'atorvastatine calciquea entraîné une réduction plus efficace des taux de TG, dans les 2 cas d'hypercholestérolémie, que le traitement d'association avec le colestipol.	Lorsque les comprimés d'atorvastatine calcique est administré en même temps que le colestipol ou que toute autre résine, un intervalle d'au moins 2 heures doit être observé entre l'administration des 2 médicaments, car la résine risquerait de perturber l'absorption des comprimés d'atorvastatine calcique

Nom	Effet	Commentaire
Cimétidine	Aucun effet sur les concentrations plasmatiques des comprimés d'atorvastatine calcique. (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,00; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,89) ni sur son efficacité pour abaisser le taux de C-LDL. ↓ de 34 à 26 % de l'effet hypotriglycéridémiant des comprimés d'atorvastatine calcique.	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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Anticoagulants coumariniques	Aucun effet d'importance clinique sur le temps de prothrombine.	Les comprimés d'atorvastatine calcique n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur le temps de prothrombine lorsqu'il a été administré à des patients soumis à un traitement prolongé par la warfarine.
Cyclosporine	L'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et de cyclosporine à 5,2 mg/kg/jour a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,7; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 10,7).	L'emploi concomitant est contreindiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Digoxine	Chez des sujets en bonne santé, le comportement pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre n'a pas été significativement influencé par l'administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine calcique par jour. Les concentrations plasmatiques de digoxine à l'état d'équilibre ont ↑ (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,15; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20) à la suite de l'administration de 0,25 mg de digoxine et de 80 mg d'atorvastatine calciquepar jour.	Les patients traités par la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Nom	Effet	Commentaire
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_{0-t} (où t = moment du dernier prélèvement) (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,51; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,00).	
Éfavirenz	Rapport des ASC : 0,59 et rapport des C_{max} : 1,01 lors de l'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et d'éfavirenz à 600 mg par jour.	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescript l'atorvastatine en association avec l'éfavirenz.
Dérivés de l'acide fibrique (gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate) et niacine (acide nicotinique)	↑ du risque de myopathie pendant le traitement par d'autres agents de cette classe, y compris l'atorvastatine . Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,35 et des C_{max} de l'atorvastatine : 1,00 lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de gemfibrozil à 600 mg, 2 f.p.j. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,03 et des C_{max} de l'atorvastatine : 1,02 lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de fénobibrate à 160 mg, 2 f.p.j.	Le traitement concomitant par les comprimés d'atorvastatine calcique et le gemfibrozil est à éviter. Les bienfaits et les risques d'un traitement associant les comprimés d'atorvastatine calciqueet le fénofibrate, le bézafibrate ou la niacine doivent être examinés avec soin; il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Acide fusidique	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'ait été menée, une rhabdomyolyse menant au décès a été rapportée chez les patients recevant des statines, y compris l'atorvastatine, en association avec l'acide fusidique. Le mécanisme de cette interaction est inconnu.	L'emploi concomitant d'atorvastatine et d'acide fusidique doit être évité. Chez les patients pour qui l'emploi de l'acide fusidique à action générale est considéré essentiel, le traitement par les statines doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique. Le traitement par les statines peut être repris au moins sept jours après l'administration de la dernière dose d'acide fusidique. On doit aviser les patients de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent tout symptôme de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).

Nom	Effet	Commentaire
Inhibiteurs du VHC : Télaprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 7,9 et rapport des Cmax 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 medicaments utilisés pour le traitement de l'hépatopathie évolutive, comme les inhibiteurs du VHC, est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Bocéprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des Cmax 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 atorvastatine calcique si un traitement visant une hépatopathie évolutive deviant nécessaire.
Glécaprévir/ pibrentasvir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,3 et rapport des Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 de l'administration concomitante de ces agents.	

Nom	Effet	Commentaire
Velpatasvir/ sofosbuvir	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 (Cmax) et de 1,54 (ASC).	
Itraconazole	L'administration concomitante d'atorvastatine (20-40 mg) et d'itraconazole à 200 mg/jour a fait augmenter l'ASC de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20 seulement lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg).	La dose des comprimés d'atorvastatine calciqueadministrée en concomitance avec l'itraconazole ne doit pas dépasser 20 mg par jour (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain).
Létermovir	L'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 20 mg et de létermovir à 480 mg par jour a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC : 3,29 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 2,17).	La dose de LIPITOR administrée en concomitance avec le létermovir ne doit pas dépasser 20 mg par jour. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour rechercher des effets indésirables associés aux statines comme une myopathie ou une rhabdomyolyses (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Antibiotiques macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine) La clarithromycine et l'érythromycine sont toutes deux des inhibiteurs de la CYP 3A4.	Chez des adultes sains, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine n'ont pas été significativement modifiées par l'administration concomitante des comprimés d'atorvastatine calcique. (10 mg, 1 f.p.j.) et d'azithromycine (500 mg, 1 f.p.j.). Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,33 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,38 à la suite de l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg, 1 f.p.j.) et d'érythromycine (500 mg, 4 f.p.j.). Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,82 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,56 à la suite de l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg, 1 f.p.j.) et de clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.).	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires.

Nom	Effet	Commentaire
Contraceptifs oraux et hormonothérapie substitutive	↑ des concentrations plasmatiques (ASC) de noréthindrone (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,28; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,23) et d'éthinylestradiol (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,19; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,30) après l'administration concomitante des comprimés d'atorvastatine calcique en comprimés et d'un contraceptif oral contenant 1 mg de noréthindone et 35 µg d'éthinylestradiol. Lors d'études cliniques, les comprimés d'atorvastatine calcique en comprimés a été utilisé conjointement à une strogénothérapie substitutive sans provoquer, pour autant qu'on le sache à ce jour, d'interactions indésirables d'importance clinique.	Ces effets doivent être pris en considération au moment de choisir un contraceptif oral.

Inhibiteurs de la protéase (mésylate de nelfinavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, fosamprénavir,)	↑ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine lors de l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg, 1 f.p.j.) et de mésylate de nelfinavir (1250 mg, 2 f.p.j.). Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,74 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 2,2. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 5,9 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 4,7 lors de l'administration d'atorvastatine à 20 mg, 1 f.p.j. et de l'association lopinavir à 400 mg et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 9,4 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 8,6 lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours. L'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,9 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 4,3 lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association ritonavir à 400 mg, 2 f.p.j., pendant 15 jours et saquinavir à 400 mg, 2 f.p.j.† Rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,4 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 2,2 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association darunavir à 300 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j., pendant 9 jours.	La dose de comprimés d'atorvastatine calcique administrée en concomitance avec le nelfinavir ne doit pas dépasser 40 mg par jour. On doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de comprimés d'atorvastatine calcique et de l'association lopinavir/ritonavir et employer la dose de comprimés d'atorvastatine calciquela plus faible possible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires). L'emploi concomitant de comprimés d'atorvastatine calcique et de l'association tipranavir/ritonavir ou de comprimés d'atorvastatine calcique et du télaprévir doit être évité. La dose de LIPITOR administrée en concomitance avec l'association saquinavir/ritonavir, l'association darunavir/ritonavir, le fosamprénavir en monothérapie ou l'association fosamprénavir/ritonavir ne doit pas dépasser 20 mg par jour. † 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.

Nom	Effet	Commentaire
	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,5 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 2,8 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 4,0 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours. L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours a eu les effets suivants sur la pharmacocinétique du fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours : rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,73 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 0,82. L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours (rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,99; rapport des Cmax de l'atorvastatine : 0,94).	

Nom	Effet	Commentaire
Rifampine	Administration concomitante : Les rapports de l'ASC et de la Cmax 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. Administration séparée : Rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,20 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,60 lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour (doses administrées séparément).	En raison du double mode d'interaction de la rifampine (induction de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et inhibition du transporteur OATP1B1 qui assure le captage hépatique),, on recommande l'administration simultanée de l'atorvastatine et de la rifampine, car l'administration de ces deux agents séparément a été associée à une réduction importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

Légende : HC = hypercholestérolémie ; TG = Triglycérides ; PK = pharmacocinétique ; PA = tension artérielle ; FC = fréquence cardiaque ; AUC = Aire sous la courbe
Le rapport de l'ASC et de la Cmax représente le rapport des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

9.5 Interactions médicament-aliment

SPC-ATORVASTATIN peut être pris avec ou sans aliments. Ne pas prendre avec du jus de pamplemousse. L'administration concomitante de jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, y compris l'atorvastatine calcique. L'équivalent de 1,2 litre par jour a entraîné une augmentation de l'ASC (rapport de l'ASC jusqu'à 2,5) et de la C_{max} (rapport de la C_{max} jusqu'à 1,71) de l'atorvastatine.

Pour 240 ml de jus de pamplemousse, le rapport de l'ASC était de 1,37 et le rapport de la C_{max} était de 1,16 pour l'atorvastatine 40 mg.

9.6 Interactions médicament-herbe

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

L'atorvastatine calcique peut élever les taux sériques de transaminase et de créatine kinase (du muscle squelettique). Dans le diagnostic différentiel des douleurs thoraciques chez un patient sous traitement par atorvastatine calcique, les fractions cardiaques et non cardiaques de ces enzymes doivent être déterminées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

L'atorvastatine calcique est un hypolipémiant synthétique. C'est un inhibiteur sélectif et compétitif de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase. Cette enzyme catalyse la conversion de HMG-CoA en mévalonate, qui est une étape précoce et limitante dans la biosynthèse du cholestérol.

L'atorvastatine calcique abaisse les taux plasmatiques de cholestérol et de lipoprotéines en inhibant la HMG CoA réductase et la synthèse du cholestérol dans le foie et en augmentant le nombre de récepteurs hépatiques des lipoprotéines de basse densité (LDL) à la surface des cellules pour améliorer l'absorption et le catabolisme des lipoprotéines de basse densité (LDL).

L'atorvastatine calcique réduit le cholestérol LDL (LDL-C) et le nombre de particules de LDL. L'atorvastatine calcique réduit également le cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (VLDL-C), les triglycérides sériques (TG) et les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), ainsi que le nombre de particules contenant de l'apolipoprotéine B (apo B), mais augmente le cholestérol des lipoprotéines de haute densité. Cholestérol (HDL-C). Un cholestérol sérique élevé dû à un LDL-C élevé est un facteur de risque majeur pour le développement de maladies cardiovasculaires. Une faible concentration sérique de HDL-C est également un facteur de risque indépendant. L'élévation des TG plasmatiques est également un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, en particulier si elle est due à une augmentation de l'IDL ou associée à une diminution du HDL-C ou à une augmentation du LDL-C.

Des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont établi qu'un taux élevé de LDL-C, un faible taux de HDL-C et un taux élevé de TG plasmatiques favorisent l'athérosclérose humaine et sont des facteurs de risque de développer une maladie cardiovasculaire. Certaines études ont également montré que le rapport total (TC):HDL-C (TC:HDL-C) est le meilleur prédicteur de la maladie coronarienne. En revanche, des niveaux accrus de HDL-C sont associés à une diminution du risque cardiovasculaire. Les thérapies médicamenteuses qui réduisent les niveaux de LDL-C ou diminuent les TG tout en augmentant simultanément le HDL-C ont démontré des réductions des taux de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

10.2 Pharmacodynamie

Il a été démontré que la réduction du cholestérol total, du LDL-C et de l'ApoB réduit le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

L'atorvastatine calcique est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Chez les sujets et chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote, de formes non familiales d'hypercholestérolémie, de dyslipidémie mixte, d'hypertriglycéridémie et de dysbêtalipoprotéinémie, il a été démontré que l'atorvastatine calcique réduit les taux de cholestérol total (C total), de LDL-C, d'apo B et de TG total et augmente les niveaux de HDL-C.

Des études épidémiologiques et cliniques ont associé le risque de maladie coronarienne (CAD) à des taux élevés de C total, de LDL-C et à une diminution des taux de HDL-C. Ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines sont considérées comme des contributeurs majeurs au développement de la maladie. Comme les LDL, les lipoprotéines enrichies en cholestérol, y compris les VLDL, les IDL et les résidus peuvent également favoriser l'athérosclérose. Des triglycérides plasmatiques élevés sont fréquemment trouvés dans une triade avec de faibles taux de HDL-C et de petites particules de LDL, ainsi qu'en association avec des facteurs de risque métaboliques non lipidiques de maladie coronarienne (syndrome métabolique). Des études cliniques ont également montré que les triglycérides sériques peuvent être un facteur de risque indépendant de coronaropathie. Le risque de coronaropathie est particulièrement accru si l'hypertriglycéridémie est due à une augmentation des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) ou associée à une diminution du HDL ou à une augmentation du LDL-C. De plus, des niveaux élevés de TG sont associés à un risque accru de pancréatite. Bien que des preuves épidémiologiques et cliniques préliminaires établissent un lien entre des taux bas de HDL-C et des taux élevés de triglycérides avec la maladie coronarienne et l'athérosclérose, l'effet indépendant de l'augmentation du HDL ou de la baisse des TG sur le risque de morbidité et de mortalité coronariennes et cérébrovasculaires n'a pas été démontré dans des études prospectives, bien -études de résultats contrôlées. D'autres facteurs, par ex. les interactions entre les lipides/lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, ont également été incriminées dans le développement de l'athérosclérose humaine et de sa complicitéications. Quelle que soit l'intervention utilisée (régime pauvre en graisses/faible en cholestérol, pontage iléal partiel ou traitement pharmacologique), il a été démontré de manière constante qu'un traitement efficace de l'hypercholestérolémie/dyslipidémie réduit le risque de coronaropathie.

L'atorvastatine calcique réduit le LDL C et le nombre de particules de LDL, abaisse le cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (VLDL-C) et les triglycérides sériques, réduit le nombre de particules contenant de l'apo B et augmente également le HDL-C. L'atorvastatine calcique est efficace pour réduire le LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une affection qui répond rarement à tout autre médicament hypolipidémiant. En plus des effets ci-dessus, l'atorvastatine calcique réduit l'IDL-C et l'apolipoprotéine E (apo E) chez les patients atteints de dysbêtalipoprotéinémie (type III).

Chez les patients atteints d'hyperlipidémie de type II, l'atorvastatine a amélioré la dysfonction endothéliale. L'atorvastatine a significativement amélioré la dilatation dépendante de l'endothélium médiée par le flux induite par l'hyperémie réactive, telle qu'évaluée par l'échographie brachiale ($p<0,01$).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'atorvastatine est rapidement absorbée après administration orale ; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. Le degré d'absorption et les concentrations plasmatiques d'atorvastatine augmentent proportionnellement à la dose

d'atorvastatine. Les comprimés d'atorvastatine sont biodisponibles à 95-99 % par rapport aux solutions. La biodisponibilité absolue (médicament parent) de l'atorvastatine est d'environ 12 % et la disponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible disponibilité systémique est attribuée à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou au métabolisme de premier passage dans le foie. Bien que la nourriture diminue le taux et l'étendue de l'absorption du médicament d'environ 25 % et 9 %, comme évalué par la Cmax et l'ASC respectivement, la réduction du LDL-C et l'élévation du HDL-C sont similaires lorsque l'atorvastatine est administrée avec et sans nourriture. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont plus faibles (environ 30 % pour la Cmax et l'ASC) après l'administration du médicament le soir par rapport à l'administration du matin. Cependant, la réduction du LDL-C et l'élévation du HDL-C sont les mêmes quel que soit le moment de l'administration du médicament.

Distribution

Le volume moyen de distribution de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. L'atorvastatine est liée à $\geq$ 98 % aux protéines plasmatiques. Un rapport sang/plasma d'environ 0,25 indique une mauvaise pénétration du médicament dans les globules rouges. D'après des observations chez le rat, l'atorvastatine est susceptible d'être sécrétée dans le lait maternel.

Métabolisme

L'atorvastatine est largement métabolisée en dérivés ortho- et para-hydroxylés par le cytochrome P-450 3A4 (CYP 3A4) et en divers produits de bêta-oxydation. In vitro, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho et para-hydroxylés est équivalente à celle de l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité inhibitrice circulante de la HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs. Chez les animaux, le métabolite ortho-hydroxy subit une glucuronidation supplémentaire. L'atorvastatine et ses métabolites sont éliminés par excrétion biliaire.

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, le transporteur des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme un substrat des transporteurs d'efflux MDR1 et BCRP, qui peuvent limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

Élimination

L'atorvastatine est éliminée principalement dans la bile après métabolisme hépatique et/ou extrahépatique ; cependant, le médicament ne semble pas subir de recirculation entérohépatique significative. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine chez l'homme est d'environ 14 heures, mais la demi-vie de l'activité inhibitrice de l'HMG CoA réductase est de 20 à 30 heures en raison de la contribution de métabolites actifs à durée de vie plus longue. Moins de 2 % d'une dose d'atorvastatine est retrouvée dans les urines après administration orale.

Populations et conditions particulières

Pédiatrie : L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques tels que la Cmax, l'ASC et la biodisponibilité de l'atorvastatine calcique chez les patients pédiatriques (>10-<17 ans, après la ménarche) n'a pas été effectuée au cours de l'essai contrôlé par placebo de 6 mois mentionné précédemment (voir 14 ESSAIS - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques et 7.1.3 Pédiatrie). Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques de stade Tanner 1 (N = 15) et de stade Tanner ≥ 2 (N = 24) (âgés de 6 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de LDL-C ≥ 4 mmol à l'inclusion /L ont été traités avec 5 ou 10 mg de comprimés à croquer ou 10 ou 20 mg de comprimés pelliculés d'atorvastatine une fois par jour, respectivement. Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que la variabilité de la pharmacocinétique de l'atorvastatine était principalement affectée par le poids corporel. Une mise à l'échelle allométrique en fonction du poids corporel a été utilisée pour décrire les modifications de la clairance orale apparente de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques.

Clairance orale apparente (CL/F) de l'atorvastatine chez les sujets pédiatriques avec les covariables de référence TaUn stade interne ≥ 2 et un poids corporel de 70 kg semblaient similaires à ceux des adultes, mais la valeur de CL/F devrait être relativement inférieure pour un individu de poids inférieur. Des diminutions constantes du LDL-C et du TC (à la semaine 8, 40 % et 30 % par rapport au départ, respectivement) ont été observées sur la plage d'expositions simulées à l'atorvastatine et à l'o-hydroxyatorvastatine.

Personnes âgées : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont plus élevées (environ 40 % pour la Cmax et 30 % pour l'ASC) chez les sujets âgés en bonne santé (65 ans ou plus) que chez les personnes plus jeunes. La réduction du LDL-C, cependant, est comparable à celle observée chez les populations de patients plus jeunes.

Sexe : les concentrations plasmatiques d'atorvastatine chez les femmes diffèrent (environ 20 % supérieures pour la Cmax et 10 % inférieures pour l'ASC) de celles des hommes ; cependant, il n'y a pas de différence cliniquement significative dans la réduction du LDL-C entre les hommes et les femmes.

Origine ethnique : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont similaires chez les sujets noirs et blancs.

Insuffisance hépatique : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont nettement augmentées (environ 16 fois la Cmax et 11 fois l'ASC) chez les patients atteints d'hépatopathie alcoolique chronique (Childs Pugh B).

Insuffisance rénale : Les concentrations plasmatiques et l'efficacité de l'atorvastatine calcique sur la réduction du C-LDL sont similaires chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue, par mesure de précaution et en attendant d'autres

expériences en matière de maladie rénale, la dose la plus faible (10 mg/jour) de SPC-ATORVASTATIN doit être utilisée. chez ces malades. Des précautions similaires s'appliquent aux patients présentant une insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine <30 mL/min (<0,5 mL/sec)] ; la dose la plus faible doit être utilisée et mise en œuvre avec prudence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique).

11 STABILITÉ AU STOCKAGE ET ÉLIMINATION

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 30° C. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction de manipulation particulière n'est requise pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

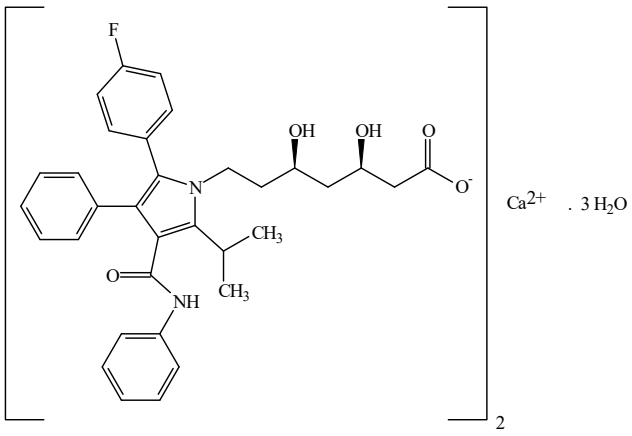
Nom propre : Atorvastatine calcique trihydratée

Nom chimique : [R (R*,R*)]-2-(4-fluorophényl)-β, δ-dihydroxy-5 (1 méthyléthyl)-3 phényl-4 [(phényl¬amino)¬carbonyl]-1H-pyrrole -1-acide heptanoïque, sel de calcium (2:1) trihydraté

Formule empirique : $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}.3H_2O$

Masse moléculaire : 1209,41 g/mol

Formule structurelle:



Description : L'atorvastatine calcique est une poudre cristalline blanche à blanc cassé.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypercholestérolémie primaire

Il a été démontré que l'atorvastatine calcique améliore significativement les profils lipidiques dans diverses affections dyslipidémiques. L'atorvastatine calcique s'est avérée très efficace pour réduire le cholestérol total et LDL, ainsi que les triglycérides et l'apolipoprotéine B chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire.

Hyperlipidémie combinée

Il a été démontré que l'atorvastatine calcique améliore significativement les profils lipidiques dans diverses affections dyslipidémiques. L'atorvastatine calcique s'est avérée très efficace pour réduire le cholestérol total et LDL, ainsi que les triglycérides et l'apolipoprotéine B chez les patients atteints d'hyperlipidémie mixte.

Dysbêtalipoprotéinémie

Il a été démontré que l'atorvastatine calcique améliore significativement les profils lipidiques dans diverses affections dyslipidémiques. L'atorvastatine calcique s'est avérée très efficace pour réduire le cholestérol total et LDL, ainsi que les triglycérides et l'apolipoprotéine B chez les patients atteints d'hyperlipidémie familiale combinée.

Hypertriglycéridémie

Il a été démontré que l'atorvastatine calcique améliore significativement les profils lipidiques dans diverses affections dyslipidémiques. L'atorvastatine calcique s'est avérée très efficace pour réduire le cholestérol total et LDL, ainsi que les triglycérides et l'apolipoprotéine B chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie (type IV). L'atorvastatine calcique (10 à 80 mg par jour) a réduit les taux de TG (25 à 56 %) et de LDL-C (23 à 40 %). L'atorvastatine calcique n'a pas été étudiée dans des conditions où l'anomalie majeure est l'élévation des chylomicrons (taux de TG > 11 mmol/L), c'est-à-dire les types I et V.

Hypercholestérolémie familiale

Il a été démontré que l'atorvastatine calcique améliore significativement les profils lipidiques dans diverses affections dyslipidémiques. L'atorvastatine calcique s'est avérée très efficace pour réduire le cholestérol total et LDL, ainsi que les triglycérides et l'apolipoprotéine B chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale.

Prévention des maladies cardiovasculaires

L'atorvastatine calcique a significativement réduit le taux d'événements coronariens [maladie coronarienne fatale ou IM non fatal. La réduction du risque était constante quel que soit l'âge, le statut tabagique, l'obésité ou la présence de diabète ou de dysfonctionnement rénal. L'effet de l'atorvastatine calcique a été observé quel que soit le taux initial de LDL. En raison du petit nombre d'événements, les résultats pour les femmes n'étaient pas concluants.

Dans 2 études dose-réponse multicentriques, contrôlées par placebo, en double aveugle chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée (types IIa et IIb de Fredrickson), l'atorvastatine calcique administrée en une dose quotidienne unique pendant 6 semaines a réduit le C total, le C-LDL, apo B et TG; HDL-C a été augmenté (tableau 3). Une réponse thérapeutique était évidente en 2 semaines et la réponse maximale était généralement obtenue en 2 à 4 semaines.

Tableau 3. Dose-réponse chez les patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée (Fredrickson Types IIa et IIb)
(Variation moyenne en pourcentage par rapport à la référence)[a]

Dose des comprimés d'atorvastatine calcique (mg par jour)	n	CT	C-LDL	apo B	TG	C-HDL

Placebo	21	+4	+4	+3	+10	-3
10	22	-29	-39	-32	-19	+6
20	20	-33	-43	-35	-26	+9
40	21	-37	-50	-42	-29	+6
80	23	-45	-60	-50	-37	+5

[a] Les résultats sont regroupés à partir de 2 études dose-réponse

Dans un ensemble de données regroupées provenant de 24 essais cliniques contrôlés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa) et de dyslipidémie mixte (combinée) (type IIb), l'atorvastatine calcique a augmenté le HDL C de 5 % à 8 % par rapport à la valeur initiale à chaque dose testée (10, 20, 40 et 80 mg QD) (tableau 4). Chez les patients dont le HDL C < 0,9 mmol/L (une affection souvent observée chez les personnes atteintes du syndrome métabolique) [voir 1 INDICATIONS], l'atorvastatine calcique a augmenté le HDL-C de 7 % à 14 %. Ces changements étaient indépendants de la dose administrée. L'atorvastatine calcique a également diminué les ratios C total/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C-non-HDL/C-HDL par rapport aux valeurs initiales de manière dose-dépendante (Tableau 4). L'atorvastatine calcique (10, 20, 40 et 80 mg QD) a augmenté les taux de HDL-C par rapport au départ chez les hommes et les femmes.

Tableau 4. Variations moyennes ajustées[a] en pourcentage par rapport aux valeurs initiales du C-HDL, du C-total/C-HDL, du C-LDL/C-HDL, du C-non-HDL/C-HDL et du C-HDL ≤ 0,9 mmol/L pour Patients[b] présentant une hypercholestérolémie légère à modérée (types IIa et IIb de Fredrickson)

Dose des comprimés d'atorvast-atine calcique (mg par 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)

[a] Moyennes des moindres carrés du modèle ANCOVA avec étude, traitement et ligne de base
[b] Données regroupées de 24 études contrôlées
†tendance de dose linéaire significative
‡ significativement différent de l'atorvastatine calcique 10 mg (p<0,01)
* significativement différent de l'atorvastatine calcique 10 mg (p<0,05)

Dans un autre essai multicentrique, contrôlé par placebo, en double aveugle chez des patients atteints d'hypertriglycéridémie, l'atorvastatine calcique a réduit les triglycérides d'une manière liée à la dose, sans provoquer de redistribution des triglycérides dans diverses fractions lipoprotéiques (tableau 5).

Tableau 5. Efficacité chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie

(Variation moyenne en pourcentage par rapport à la référence)

Tableau 5. Efficacité chez des patients hypertriglycéridémiques (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

Dose des comprimés d'atorvast-atine calcique	n	C-VLDL	CT	TG-VLDL	C-LDL	TG	C-HDL	Apo B
Placebo	12	-2,0	+0,3	-6,6	+1,4	-5,3	+2,4	+2,7
5	11	-34,0*	-19,9*	-28,7	-12,7*	-27,3	+7,1	-15,4*
20	12	-46,0*	-33,1*	-35,7*	-31,1*	-33,7*	+10,6	-32,7*
80	11	-54,2*	-41,3*	-43,6*	-36,1*	-42,4*	+11,8*	-38,7*

* Différence significative par rapport au placebo, $p < 0,05$

La comparaison des données regroupées par type de Fredrickson montre des réductions similaires pour les patients de type IIa et IIb du C total, du LDL-C et de l'apo B ; cependant, les patients de type IIb et les patients de type IV présentent une diminution en pourcentage plus importante des taux de VLDL-C et de TG (tableau 6).

Tableau 6. Efficacité chez les patients par Fredrickson Typea (Variation moyenne en pourcentage par rapport à la référence)

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

[a]Données combinées

Dans une étude pilote portant sur 8 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, la diminution moyenne du LDL-C avec 80 mg/jour d'atorvastatine calcique était de 30 % chez les patients non sous plasmaphérèse et de 31 % chez les patients poursuivant la plasmaphérèse. Une baisse du LDL-C de 35% a été observée chez les patients déficients en récepteurs (n=6) et de 19% chez les patients négatifs en récepteurs (n=2). Tous les patients ont

également présenté une diminution des ratios C total, apo B, LDL-C/HDL-C et non-HDL-C/HDL-C (Tableau 7).

Tableau 7. Patients atteints d'HF homozygote
(Variation moyenne en pourcentage par rapport au départ après 8 semaines)

Paramètre lipidique	Tous les patients (n = 8)	Comprimés d'atorvastine calcique, 80 mg par jour	
		Patients non sous 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
Rapport C-LDL/C-HDL	-23	-19	-25
Rapport C non-HDL/C-HDL	-22	-19	-24

Dans une étude en ouvert, 69 patients (âgés de 2 à 61 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et 92 patients atteints d'hypercholestérolémie sévère ayant eu une réponse $\leq$ 15 % au traitement d'association maximal ont reçu de l'atorvastatine calcique à raison de 10 à 80 mg/jour. La plupart des patients ont commencé un traitement par atorvastatine calcique à raison de 40 mg/jour, mais les patients gravement affaiblis et très jeunes ont commencé le traitement à raison de 10 mg/jour. L'atorvastatine calcique a été titrée toutes les 4 semaines à $\leq$80 mg/jour. La réduction moyenne du LDL-C pour 69 patients diagnostiqués avec une hypercholestérolémie familiale homozygote était de 22 %. Le tableau 8 montre la variation moyenne en pourcentage des paramètres lipidiques. Chez 2 patients récepteurs négatifs, la réduction moyenne du LDL-C était de 19 %. Six patients ont eu moins de 10 % de réponse au traitement.

Tableau 8. Patients atteints d'HF homozygote ou sévère
Hypercholestérolémie non réactive
(Variation moyenne en pourcentage par rapport au départ après 8 semaines)

Paramètre lipidique		Comprimés d'atorvastatin calcique, 80 mg par jour
	HF homozygote (n = 69[a])	Hypercholestérolémie réfractaire grave (n = 92)
C T	-21 %	-34 %
C-LDL	-22 %	-39 %
TG	-9 %	-29 %
C-HDL	+3 %	+6 %

[a] Données disponibles sur 68 patients

Dans une étude d'un an menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, l'atorvastatine calcique en monothérapie (80 mg/jour) a été comparée à une

association de colestipol (10 g deux fois par jour) et d'atorvastatine calcique (40 mg/jour). Les 2 traitements ont produit des effets similaires sur total-C, LDL-C, TG, VLDL C, apo B et HDL-C ; cependant, l'atorvastatine calcique en monothérapie a été plus efficace que l'atorvastatine calcique plus colestipol pour réduire les taux de TG (tableau 9).

Tableau 9. Efficacité chez les patients atteints de famille hétérozygote Hypercholestérolémie (Variation moyenne en pourcentage par rapport au départ après 52 semaines)

Paramètre lipidique	Comprimés d'atorvastatin calcique 80 mg par jour (n = 189)	Comprimés d'atorvastatine calcique 40 mg par jour plus colestipol 10 g, 2 f.p.j. (n = 124)
CT	-44	-42
C-LDL	-53	-53
C-VLDL	-33	-17
C-HDL	+7	+9
TG	-33[a]	-17
Rapport C non- HDL/C-HDL	-53	-52
Apo B	-46	-45

[a]Différence significative comparativement à l'association des comprimés d'atorvastatine calcique-colestipol p < 0,05); analyse de covariance

Une comparaison des résultats chez les patients atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale et non familiale montre des ampleurs similaires de réductions du rapport LDL-C, apo B et non-HDL-C/HDL-C, dans les deux populations de patients (Tableau 10).

Tableau 10. Efficacité chez les patients hétérozygotes FH et non FH† (Variation moyenne en pourcentage par rapport à la ligne de base)

Paramètre lipidique	Phénotype	Comprimés d'atorvastatine calcique 10 mg par jour	Comprimés d'atorvastatine calcique 80 mg par jour
C-LDL	HF hétérozygote	-36 (n = 140)	-53 (n = 154)
	Non atteints d'HF	-36 (n = 1215)	-52 (n = 166)
Apo B	HF hétérozygote	-27 (n = 134)	-46 (n = 153)
	Non atteints d'HF	-28 (n = 1149)	-46 (n = 144)
Rapport C non- HDL/C-HDL	HF hétérozygote	-37 (n = 140)	-53 (n = 132)
	Non atteints d'HF	-37 (n = 1215)	-54 (n = 166)

†Données de plusieurs études

La comparaison des résultats chez des patients avec et sans hyperlipidémie familiale combinée (HFC) a démontré que l'atorvastatine calcique abaissait le LDL-C, l'apo B, le C total, le VLDL-C, les TG et le rapport non-HDL C/HDL-C à un niveau similaire. étendue dans les deux populations de patients (tableau 11).

Tableau 11. Efficacité chez les patients avec et sans FCH[†],[a]
(Variation moyenne en pourcentage par rapport à la référence)

Paramètre lipidique	Comprimés d'atorvastatine calcique 10 mg par jour	
	HFC (n = 78-84)	Non atteints 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 %
Rapport C non-HDL/C-HDL	-36 %	-37 %
Rapport C-LDL/apo B	-9 %	-11 %

†Données de plusieurs études

[a] Les critères suivants ont été utilisés pour définir les patients atteints de FCH : parent au premier degré avec trouble lipidique, TG > 250 mg/dL (>2,8 mmol/L), VLDL >45 mg/dL (>1,16 mmol/L), HDL <35 mg/dL (<0,9 mmol/L) (hommes) ou <45 mg/dL (<1,16 mmol/L) (femmes).

Dans une étude ouverte, randomisée, croisée chez des patients atteints de dysbêtalipoprotéinémie (type III), l'atorvastatine calcique 80 mg/jour a entraîné une réduction significativement plus importante des lipides sériques que l'atorvastatine calcique 10 mg/jour ou le gemfibrozil 1200 mg/jour. (Tableau 12).

Tableau 12. Efficacité chez les patients atteints d'hyperlipoprotéinémie de type III (dysbêtalipoprotéinémie familiale)
Changement moyen en pourcentage par rapport à la ligne de base

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

[a]significativement différent du gemfibrozil, p<0,05 (ANOVA)

Dans une étude de 6 mois, en double aveugle, chez des patients atteints d'hyperlipidémie et de diabète sucré non insulino-dépendant (NIDDM), l'atorvastatine calcique (10 ou 20 mg/jour) a

abaissé le cholestérol total de 27 %, le LDL C de 34 %, l'apo B de 30 %, TG de 24 % et augmentation du HDL-C de 12 % (tableau 13)

Tableau 13. Efficacité chez les patients atteints de DNID (Variation moyenne en pourcentage par rapport à la référence)

Paramètre lipidique	Comprimés d'atorvastatine calcique 10 ou 20 mg par jour N=84
CT	-27
C-LDL	-34
C-VLDL	-35
TG	-24
TG-VLDL	-26
C-HDL	+12
Apo B	-30

Dans trois études multicentriques en double aveugle chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée, le nombre de patients atteignant les taux de LDL-C cibles du NCEP sous atorvastatine calcique a été évalué sur une période d'un an. Après 16 semaines, entre 46 et 74 % des patients recevant 10 mg/jour d'atorvastatine calcique ont atteint les taux cibles de LDL-C. L'efficacité de l'atorvastatine calcique (10 ou 20 mg/jour) s'est maintenue pendant 52 semaines, entre 50 et 78 % des patients atteignant leurs taux cibles de LDL-C.

L'effet de l'atorvastatine calcique a été évalué dans des essais cliniques comparatifs avec la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine.

Dans une étude d'un an chez des femmes ménopausées atteintes d'hyperlipidémie primaire, l'atorvastatine calcique en monothérapie (10 mg/jour) a été comparée à l'estradiol en monothérapie (1 mg/jour) et à une association d'atorvastatine calcique 10 mg/jour et d'estradiol 1 mg/jour (Tableau 14). L'atorvastatine calcique en monothérapie (10 mg/jour) a été significativement plus efficace pour réduire le C total, le LDL-C, le VLDL-C, le TG, l'apo B et le rapport non-HDL-C/HDL-C que l'estradiol en monothérapie (1 mg/jour). Pour le traitement combiné (atorvastatine calcique plus œstradiol), les réductions du carbone total, du LDL-C, du VLDL-C, de la Lp(a), de l'apo B et du rapport non HDL-C/HDL-C étaient similaires par rapport à l'atorvastatine calcique en monothérapie. Cependant, les niveaux de HDL-C étaient significativement plus élevés pour le traitement combiné par rapport à la monothérapie à l'atorvastatine calcique. Les niveaux de TG étaient inférieurs avec la monothérapie par atorvastatine calcique par rapport à la thérapie combinée. Les effets indésirables étaient similaires en termes de type et d'incidence après un traitement combiné (atorvastatine calcique plus œstradiol) par rapport à la monothérapie à l'œstradiol.

Tableau 14. Efficacité chez des femmes ménopausées (variation moyenne en pourcentage après 52 semaines)

Paramètre lipidique	Comprimés d'atorvastatine calcique 10 mg par jour (n = 38)	Estradiol 1 mg par jour (n = 16)	Comprimés d'atorvastatine calcique 10 mg par jour plus estradiol (1 mg par jour) (n = 21)
CT	-29	-1[a]	-27
C-LDL	-40	-5[a]	-42
C-VLDL	-32	+13[a]	-20
C-HDL	+8	+11	+20[a]
TG	-27	+5[a]	-13[a]
Rapport C non- HDL/C-HDL	-43	-12[a]	-48
Apo B	-34	-3[a]	-34

[a]Significativement différent de la monothérapie par atorvastatine calcique (p <0,05), ANCOVA.

Dans une étude comparative avec la niacine chez des patients atteints d'hypercholestérolémie et d'hyperlipidémie mixte (Fredrickson types IIa et IIb) et d'hypertriglycéridémie (Frederickson Type IV), l'atorvastatine calcique (10 mg/jour) a eu une plus grande efficacité hypocholestérolémiante (diminutions plus importantes du LDL-C, apo B, LDL-apo B), tandis que la niacine (3 g/jour) avait une plus grande efficacité anti-triglycérides (diminutions plus importantes des TG, VLDL-TG, HDL-TG, VLDL-apo B). L'atorvastatine calcique a été mieux tolérée par les patients que la niacine (tableau 15).

Tableau 15. Atorvastatine calcique versus niacine (Variation moyenne en pourcentage par rapport à la référence)

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

* Différence significative entre les traitements, ANCOVA p <0,05.

Dans une étude comparative avec le fénofibrate chez des patients atteints d'hyperlipidémie ou d'hypertriglycéridémie combinées, l'atorvastatine calcique (20 mg/jour) a été plus efficace pour abaisser les taux de LDL-C, d'apo B et de cholestérol total que le fénofibrate (100 mg TID). Le traitement par l'atorvastatine calcique a également entraîné des réductions cliniquement significatives des TG et du VLDL-C et des augmentations des taux de HDL-C, mais pas dans la même mesure que celle observée avec le fénofibrate. Le traitement par l'atorvastatine calcique a entraîné une meilleure réduction du rapport non-HDL-C/HDL-C, ce qui peut être un bon indicateur du bénéfice global de la régulation des lipides. L'atorvastatine calcique a également été mieux tolérée que le fénofibrate (tableau 16).

Tableau 16. Atorvastatine calcique versus fénofibrate
Changement moyen en pourcentage par rapport au départ après 24 semaines

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

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

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques :

Dans une étude à double insu contrôlée par placebo suivie d'une phase en ouvert, 187 garçons et filles postménarchiques âgés de 10 à 17 ans (moyenne de 14,1 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) ou d'hypercholestérolémie sévère ont été randomisés pour recevoir de l'atorvastatine calcique (n = 140) ou un placebo (n = 47) pendant 26 semaines après cela, tous ont reçu de l'atorvastatine calcique pendant 26 semaines. L'inclusion dans l'étude nécessitait 1) un niveau initial de LDL-C > 4,9 mmol/L (190 mg/dL) ou 2) un niveau initial > 4,1 mmol/L (160 mg/dL) et des antécédents familiaux positifs d'HF ou une maladie cardiovasculaire prématurée documentée maladie chez un parent au premier ou au deuxième degré.

Tableau 17 : Effet de l'atorvastatine calcique sur le LDL-C, le TC et le TG dans un essai contrôlé d'une durée de 6 mois chez des adolescents et des filles postménarchiques âgés de 10 à 17 ans (N = 187) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote à une dose de 10 et 20mg.

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

La valeur initiale moyenne de LDL-C 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 atorvastatine calcique contre 5,9 mmol/L (230,0 mg /dL) (plage : 4,1-8,4 mmol/L [160,0-324,5 mg/dL]) dans le groupe placebo. La dose d'atorvastatine calcique (une fois par jour) était de 10 mg pendant les 4 premières semaines et augmentée à 20 mg si le taux de LDL-C était > 3,4 mmol/L (130 mg/dL). Le nombre de patients traités par l'atorvastatine calcique qui ont nécessité une augmentation de la dose à 20 mg après la semaine 4 pendant la phase en double aveugle était de 78 (55,7 %).

L'atorvastatine calcique a significativement diminué les taux plasmatiques de C total, de LDL C, de triglycérides et d'apolipoprotéine B au cours de la phase en double aveugle de 26 semaines (voir Tableau 17 et Tableau 18).

Tableau 18. Effets hypolipidémiants de l'atorvastatine chez les adolescents garçons et filles atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie sévère
(Variation moyenne en pourcentage par rapport à la ligne de base au point final dans la population en intention de traiter)

Posologie	N	CT	C-LDL	C-HDL	TG	Apolipoprotéine B
Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1	0,7
Atorvastatine	140	-31,4	-39,6	2,8	-12	-34

La valeur moyenne de LDL-C atteinte était 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 atorvastatine calcique par rapport à 5,9 mmol/L (228,5 mg /dL) (plage : 3,9-10,0 mmol/L [152,0-385,0 mg/dL]) dans le groupe placebo pendant la phase en double aveugle de 26 semaines. Le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine calcique 10 à 20 mg par jour était similaire à celui du placebo.

Dans cette étude contrôlée, il n'y a eu aucun effet sur la croissance ou la maturation sexuelle chez les garçons et chez les filles, tel que mesuré par la classification de Tanner pendant 26 semaines. La proportion de sujets qui ont eu une augmentation du stade de Tanner entre le départ et la semaine 26 de la phase en double aveugle était similaire pour les groupes atorvastatine et placebo (28 % et 31 %, respectivement ; P = 0,7). Aucune documentation spécifique du cycle menstruel n'a été enregistrée. L'atorvastatine calcique n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de LH, FSH, cortisol, testostérone et déhydroépiandrostérone. L'effet du traitement sur la fonction cognitive n'a pas été saisi au cours de cette étude.

L'atorvastatine calcique n'a pas été étudiée dans des essais cliniques contrôlés impliquant des patients prépubères ou des patients de moins de 10 ans. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées dans des essais contrôlés chez l'enfant.

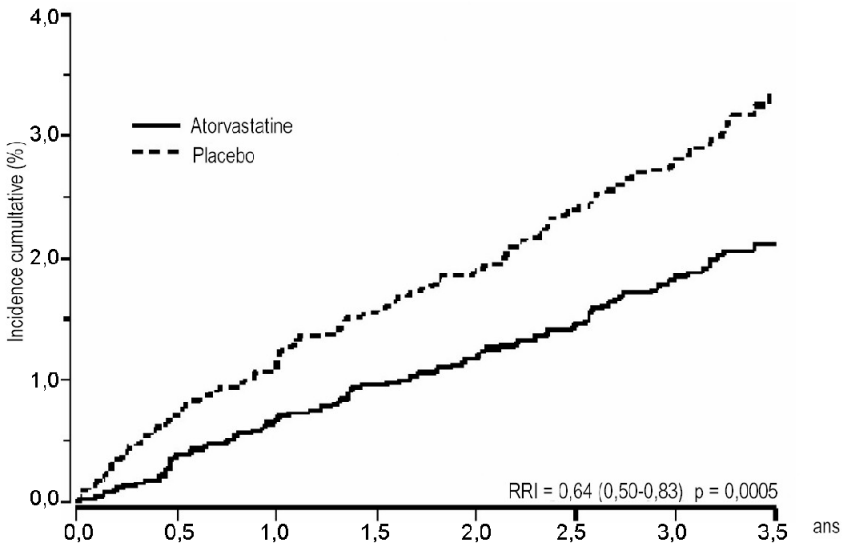
Prévention des maladies cardiovasculaires

Dans l'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), l'effet de l'atorvastatine calcique sur les maladies coronariennes mortelles et non mortelles a été évalué chez 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans (moyenne de 63 ans), sans antécédent d'infarctus du myocarde. et avec des niveaux de CT <6,5 mmol/L. De plus, tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : sexe masculin (81,1 %), âge > 55 ans (84,5 %), tabagisme (33,2 %), diabète (24,3 %), antécédents de coronaropathie au premier degré relative (26 %), TC:HDL > 6 (14,3 %), maladie vasculaire périphérique (5,1 %), hypertrophie ventriculaire gauche (14,4 %), événement cérébrovasculaire antérieur (9,8 %), anomalie ECG spécifique (14,3 %), protéinurie/ albuminurie (62,4 %). Dans cette étude en double aveugle contrôlée par placebo, les patients ont été traités par un traitement antihypertenseur (TA cible <140/90 mm Hg pour les patients non diabétiques, <130/80 mm Hg pour les patients diabétiques) et ont reçu soit l'atorvastatine calcique 10 mg par jour (n = 5168) ou un placebo (n = 5137), en utilisant une méthode adaptative covariable qui a pris en compte la distribution de neuf caractéristiques de base des patients déjà inscrits et a minimisé le déséquilibre de ces caractéristiques entre les groupes. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,3 ans.

L'effet de 10 mg/jour d'atorvastatine calcique sur les taux de lipides était similaire à celui observé lors d'essais cliniques antérieurs.

L'atorvastatine calcique a réduit de manière significative le taux d'événements coronariens [maladie coronarienne mortelle (46 événements dans le groupe placebo contre 40 événements dans le groupe atorvastatine calcique) ou IDM non mortel (108 événements dans le groupe placebo contre 60 événements dans le groupe atorvastatine calcique)] avec une réduction du risque absolu de 1,1 % et une réduction du risque relatif de 36 % (sur la base d'incidences de 1,9 % pour l'atorvastatine calcique contre 3,0 % pour le placebo), p = 0,0005 (voir Figure 1)]. Cette réduction du risque donne un nombre de patients à traiter de 311 patients par an. La réduction du risque était constante quel que soit l'âge, le statut tabagique, l'obésité ou la présence d'un dysfonctionnement rénal. L'effet de l'atorvastatine calcique a été observé quel que soit le taux initial de LDL. En raison du petit nombre d'événements, les résultats pour les femmes n'étaient pas concluants.

Figure 1 : Effet de l'atorvastatine calcique 10 mg/jour sur l'incidence cumulée des infarctus du myocarde non mortels ou des décès par coronaropathie (dans ASCOT-LLA)



RRI = rapport des risques instantanés

Dans l'étude CARDS (Collaborative atorvastatin Diabetes Study), l'effet de l'atorvastatine calcique sur les critères d'évaluation des maladies coronariennes (CHD) et non coronariennes a été évalué chez 2 838 hommes (68 %) et femmes (32 %), âgés de 40 à 75 ans atteints de diabète de type 2. diabète selon les critères de l'OMS, sans antécédent de maladie cardiovasculaire et avec LDL < 4,14 mmol/L et TG < 6,78 mmol/L. En plus du diabète de type 2, les sujets présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque de coronaropathie suivants : tabagisme actuel (23 %), hypertension (80 %), rétinopathie (30 %), microalbuminurie (9 %) ou macroalbuminurie (3 %). Dans cet essai clinique multicentrique, contrôlé par placebo, en double aveugle sur la prévention primaire des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires mortelles et non mortelles chez des sujets atteints de diabète de type 2 et d'un autre facteur de risque de coronaropathie, les patients ont été répartis au hasard entre l'atorvastatine calcique 10 mg par jour (1 429) ou un placebo (1411) dans un rapport de 1:1.

Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,9 ans. En raison des avantages significatifs du traitement (p<0,0005, unilatéral, en faveur de l'atorvastatine calcique) observés au début de l'étude, l'étude a été arrêtée par le comité directeur CARDS deux ans plus tôt que prévu.

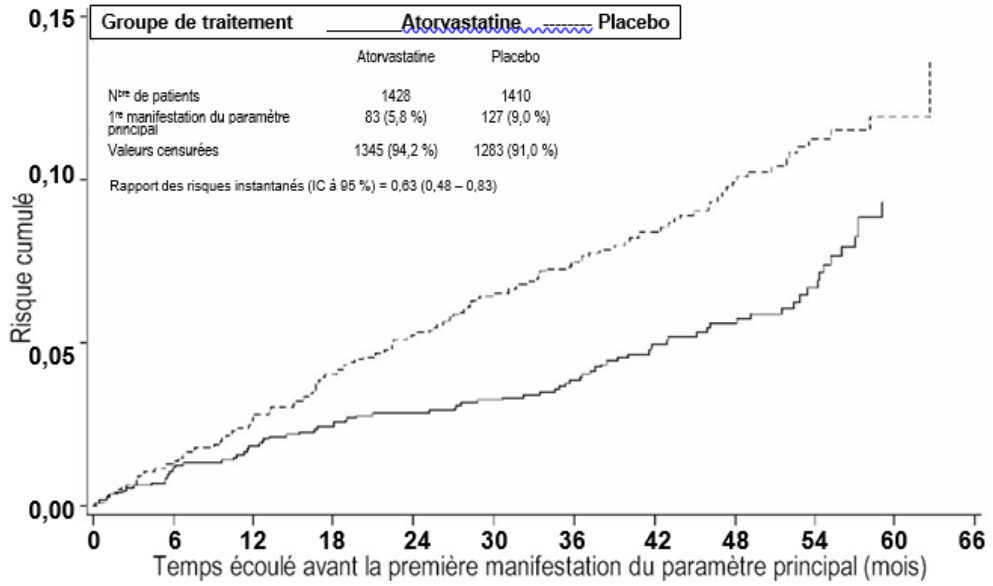
Les caractéristiques initiales des sujets étaient les suivantes : âge moyen de 62 ans, taux moyen d'HbA1c de 7,7 % ; médiane du LDL-C 3,10 mmol/L ; CT médiane 5,35 mmol/L ; TG médian 1,70 mmol/L ; HDL-C médian 1,34 mmol/L.

L'effet de l'atorvastatine calcique 10 mg/jour sur les taux de lipides était similaire à celui observé dans les essais cliniques précédents.

Le traitement par l'atorvastatine calcique a été associé à une réduction du risque relatif (RRR) statistiquement significative de 37 % ou à une réduction du risque absolu (ARR) de 3,2 % du taux d'événements cardiovasculaires majeurs. L'analyse d'efficacité a montré que 83 (5,8 %) des patients traités par l'atorvastatine calcique et 127 (9,0 %) des patients traités par placebo ont présenté leur premier critère d'évaluation clinique principal. La comparaison du délai **jusqu'au**

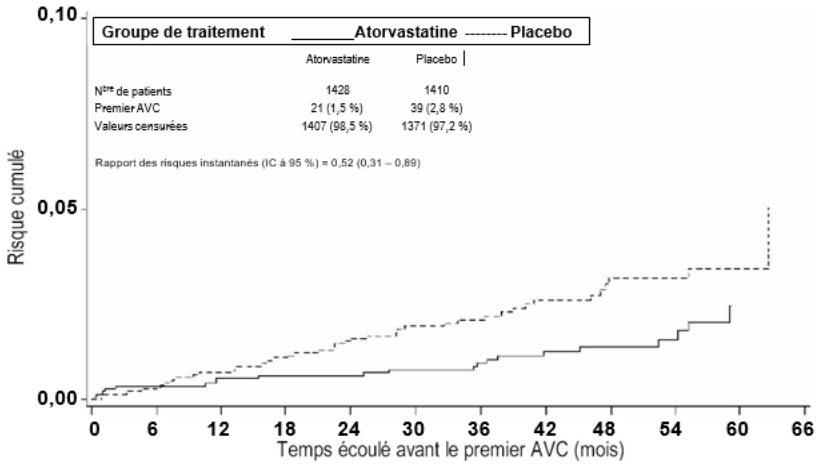
premier critère d'évaluation principal dans les deux groupes a donné un rapport de risque (HR) de 0,63 avec un IC à 95 % de 0,48, 0,83 et p = 0,001 en faveur de l'atorvastatine calcique. Le nombre de patients à traiter (NNT) pendant un an pour éviter qu'un cas ne subisse le critère d'évaluation clinique principal, basé sur l'ARR de 3,2 %, donne 125 patients. L'effet de l'atorvastatine calcique a été observé quel que soit l'âge, le sexe ou les taux de lipides initiaux.

Figure 2. Délai d'apparition du premier critère d'évaluation principal



Lorsque les événements cardiovasculaires ont été évalués séparément, l'atorvastatine calcique a significativement réduit le risque relatif d'AVC de 48 % (ARR de 1,3 %). Il y a eu 21 cas d'AVC (1,5 %) dans le groupe atorvastatine calcique contre 39 cas (2,8 %) dans le groupe placebo, HR 0,52, IC 95 % 0,31, 0,89, p=0,016. Pour prévenir un cas d'AVC, 307 patients doivent être traités pendant un an.

Figure 3. Délai d'apparition du premier AVC



Le risque relatif d'infarctus du myocarde a été réduit de 42 %, ou ARR de 1,8 %, avec 38 cas (2,7 %) dans le groupe atorvastatine calcique contre 64 cas (4,5 %) dans le groupe placebo, RR 0,58, IC à 95 % 0,39, 0,86 , p = 0,007. Pour prévenir un cas d'infarctus du myocarde, 222 patients doivent être traités pendant un an.

Aucune réduction significative du risque n'a été observée dans le temps jusqu'au premier PAC, ACTP ou autre procédure de revascularisation coronarienne, le temps jusqu'au premier angor instable ou le temps jusqu'au décès par coronaropathie aiguë. Aucune réduction significative n'a été observée dans le délai de décès toutes causes confondues (61 décès dans le groupe atorvastatine calcique vs 82 décès dans le groupe placebo, HR 0,73, IC 95 % 0,52, 1,01, p=0,059), causes cardiovasculaires ou non causes cardiovasculaires.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à dose unique, en aveugle, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences et croisée comparant SPC-ATORVASTATIN (Sun Pharma Canada Inc.) au comprimé LIPITOR® à 80 mg (fabriqué par LIPITOR® Pfizer Ireland Pharmaceuticals) de Pfizer Canada Inc., a été menée auprès de 35 sujets humains mâles adultes en bonne santé à jeun.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Comprimés d'atorvastatine calcique (1 x 80 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique # Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit évalué *	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng-hr/mL)	251,50 264,43 (31,8)	249,32 278,33 (55.2)	101	92 - 110
ASC_τ (ng-hr/mL)	255,42 268,48 (31,9)	253,45 282,33 (54.6)	101	92 - 110
C_{max} (ng/mL)	66,64 72,32 (40,0)	70,49 75,56 (39,2)	94	84 - 106
T_{max}^{δ} (h)	0,90 (87,3)	1,02 (102,0)	-	-
$T_{½}^{\delta}$ (h)	11,58 (34,9)	11,23 (39,0)	-	-

* SPC-ATORVASTATIN 80 mg, fabriqué par Sun Pharma Canada Inc.

† Les comprimés LIPITOR® à 80 mg, Pfizer Canada Inc. ont été achetés au Canada.

[δ] Calcul basé sur l'estimation des moindres carrés
[#] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : La toxicité aiguë de l'atorvastatine à la suite de doses uniques a été évaluée chez la souris, le rat et le chien par voie orale et intraveineuse, et les résultats sont résumés ci-dessous :

Tableau 19. Études de toxicité aiguë par voie orale et intraveineuse avec l'atorvastatine

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Résultats
Souris	Mâle/femelle	Orale	200 à 5000	Aucune mort
Souris	Mâle/femelle	I.V.	0,4 à 4	Aucune mort
Rat	Mâle/femelle	Orale	200 à 5000	Aucune mort
Rat	Mâle/femelle	I.V.	0,4 à 4	Aucune mort
Chien	Mâle/femelle	Orale	10 à 400	Aucune mort
Chien	Mâle/femelle	I.V.	0,4 à 4	Aucune mort

La toxicité aiguë de l'atorvastatine chez les rongeurs et les chiens est faible. Les doses létales médianes orales chez la souris et le rat sont supérieures à 5000 mg/kg.

Les organes cibles affectés par l'atorvastatine dans les études de toxicité à doses multiples chez le rat (2 semaines à 52 semaines) et le chien (2 semaines à 104 semaines) sont résumés dans le tableau ci-dessous. Le spectre des effets observés n'est pas inattendu compte tenu de l'ampleur des doses utilisées, de la puissance de l'atorvastatine à inhiber la synthèse du mévalonate et du rôle essentiel de l'HMG-CoA réductase dans le maintien de l'homéostasie cellulaire.

Tableau 20. Atorvastatine : organes cibles affectés dans les études animals

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

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

Le tableau suivant résume les changements indésirables importants observés au cours des études de toxicologie à long terme chez le rat (52 semaines) et le chien (104 semaines) :

Tableau 21. Effets nocifs de l'atorvastatine dans les études à long terme

Espèce/résultats	Dose toxique minimale (mg/kg par jour)	Dose sans effet (mg/kg par jour)
RAT		
Atypie hépatocellulaire	70	5
Hyperplasie des canaux biliaires[1]	125	70
Hyperacanthose gastrique non glandulaire	125	70
CHIEN		
Mort[2]	120	40
Granulomatose hépatocellulaire[3]	10	ND
Nécrose hépatocellulaire[3]	120	40
Œdème/hémorragie de la vésicule biliaire[3]	120	40
Hyperplasie des canaux biliaires[3]	120	10
Ulcères intestinaux et nécroses unicellulaires[3]	120	40
Nécrose des muscles striés (langue)[2]	120	40

[1] Effet présent seulement à la 26e semaine; non observé à la 52e semaine
[2] Effet observé à la 7e ou à la 9e semaine
[3] Effet observé à la 52e semaine ou sur des chiens moribonds, moins prononcé après u période de sevrage de 12 semaines (64e semaine), et non observé après 104 semaines traitement.
ND = Non déterminé

Les résultats des études toxicologiques à long terme sur l'atorvastatine ont indiqué que, comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le foie est le principal organe cible. Ceci est attendu étant donné que le foie est le site principal de l'action pharmacologique de l'atorvastatine et qu'il est sujet à la plus grande exposition médicamenteuse après administration orale. Dans les études sur le rat et le chien, les changements hépatiques ont diminué avec le temps (c'est-à-dire que les effets étaient moins prononcés à la fin des études de 52 semaines et de 104 semaines), suggérant une réponse adaptative.

Aucune hémorragie cérébrale, dégénérescence du nerf optique, opacités lenticulaires et dégénérescence testiculaire n'ont été observées chez les chiens traités pendant 104 semaines avec de l'atorvastatine jusqu'à 120 mg/kg/jour.

Cancérogénicité :

L'atorvastatine n'a pas été cancérigène chez les rats ayant reçu 10, 30 ou 100 mg/kg/jour pendant 2 ans. La dose de 100 mg/kg est 63 fois plus élevée que la dose humaine maximale recommandée de 80 mg (1,6 mg/kg, basée sur un être humain de 50 kg) et les valeurs de l'ASC (0-24 h) étaient de 8 à 16 fois plus élevées .

Dans une étude de 2 ans chez des souris ayant reçu 100, 200 ou 400 mg/kg/jour, les incidences d'adénome hépatocellulaire chez les mâles et de carcinome hépatocellulaire chez les femelles ont augmenté à 400 mg/kg. Cette dose est 250 fois la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/kg et l'exposition systémique basée sur l'ASC (0-24 h) était de 6 à 11 fois plus élevée. Il n'y avait aucune preuve d'augmentations liées au traitement de l'incidence des tumeurs aux doses plus faibles de 100 et 200 mg/kg/jour (c'est-à-dire jusqu'à 125 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/kg et des expositions systémiques de 3 fois plus élevées sur la base sur AUC (0-24 h).

Génotoxicité :

L'atorvastatine n'a pas démontré de potentiel mutagène ou clastogène dans quatre tests in vitro avec et sans activation métabolique ou dans un test in vivo. Il était négatif dans le test d'Ames avec Salmonella typhimurium et Escherichia coli, et dans le test de mutation directe HGPRT in vitro sur des cellules pulmonaires de hamster chinois. L'atorvastatine n'a pas produit d'augmentation significative des aberrations chromosomiques dans le test in vitro sur cellules pulmonaires de hamster chinois et s'est révélée négative dans le test in vivo du micronoyau de souris.

Toxicologie reproductive et développementale

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les rats mâles ayant reçu des doses d'atorvastatine allant jusqu'à 175 mg/kg/jour ou chez les rats femelles ayant reçu des doses allant jusqu'à 225 mg/kg/jour. Ces doses sont de 100 à 140 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/kg. L'atorvastatine n'a provoqué aucun effet indésirable sur les paramètres du sperme ou du sperme, ni sur l'histopathologie des organes reproducteurs chez des chiens ayant reçu des doses de 10, 40 ou 120 mg/kg pendant 2 ans. L'atorvastatine n'était tératogène ni chez le rat ni chez le lapin.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. LIPITOR® (comprimés d'atorvastatine calcique; 10, 20, 40 et 80 mg), contrôle de présentation 294009, monographie de produit, Upjohn Canada ULC, 22 juillet 2025

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURISÉE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]SPC-ATORVASTATIN
Comprimés d'atorvastatine calcique, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre SPC-ATORVASTATIN et chaque fois que vous recevez une recharge. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur SPC-ATORVASTATIN.

Mises en garde et précautions importantes

- **SPC-ATORVASTATIN peut causer des troubles musculaires, tels que :**
  - **Myalgie** (douleur musculaire)
  - **Rhabdomyolyse** (dégradation des muscles endommagés)
  - **Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (IMNM)** (un type de maladie auto-immune qui provoque la mort des cellules musculaires)

Ils peuvent ne pas disparaître même après l'arrêt de la prise de SPC-ATORVASTATIN.

- **Informez immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des douleurs, une sensibilité, une sensibilité ou une faiblesse musculaires pendant que vous prenez SPC-ATORVASTATIN.

À quoi sert SPC-ATORVASTATIN ?

SPC-ATORVASTATIN est utilisé avec des changements de mode de vie, y compris de régime alimentaire, pour abaisser le taux de cholestérol et d'autres graisses (comme les triglycérides) dans le sang chez :

- adultes ayant un taux de cholestérol sanguin élevé
- garçons et filles (ayant déjà commencé leurs règles) âgés de 10 à moins de 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Il s'agit d'une maladie génétique dans laquelle l'hypercholestérolémie est héritée de l'un des parents. Ces enfants ont un taux de cholestérol sanguin élevé lorsqu'ils suivent un régime et ont :
  - des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée (problèmes cardiaques et vasculaires); ou
  - au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaire déterminés par leur professionnel de la santé.

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

- maladie coronarienne. Il s'agit d'une maladie cardiaque qui survient lorsque les artères du cœur se rétrécissent et ne peuvent pas fournir suffisamment de sang au cœur. Cela est dû à une accumulation de plaque (dépôts graisseux) à l'intérieur des parois des artères.
- hypertendus qui ne présentent aucun signe de maladie coronarienne, mais qui présentent au moins trois facteurs de risque déterminés par leur professionnel de la santé

SPC-ATORVASTATIN est utilisé pour réduire le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral chez les adultes présentant :

- diabète de type 2 et hypertension qui ne présentent aucun signe de maladie coronarienne, mais qui présentent d'autres facteurs de risque déterminés par leur professionnel de la santé.

SPC-ATORVASTATIN n'est qu'une partie du traitement que le professionnel de la santé planifiera avec vous pour vous aider, vous ou votre enfant, à rester en bonne santé. Selon votre santé et votre mode de vie ou ceux de votre enfant, le professionnel de la santé peut recommander :

- un changement de régime alimentaire pour :
  - contrôler votre poids / celui de votre enfant
  - réduisez votre consommation de cholestérol et de graisses saturées ou celle de votre enfant
  - augmentez votre consommation de fibres ou celle de votre enfant
- exercice qui est bon pour vous ou votre enfant
- arrêter de fumer ou éviter les endroits enfumés
- abandonner l'alcool ou boire moins

Suivez attentivement les instructions de votre/du professionnel de la santé de votre enfant.

Comment SPC-ATORVASTATIN agit-il ?

SPC-ATORVASTATIN appartient à la classe des médicaments appelés « statines », plus précisément appelés inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les statines bloquent une enzyme appelée HMG-CoA réductase dans votre foie, qui est impliquée dans la production de cholestérol dans votre corps. SPC-ATORVASTATIN est utilisé avec des changements à votre style de vie pour aider à contrôler la quantité de cholestérol dans votre sang.

SPC-ATORVASTATIN peut aider votre corps à :

- Diminuer le (mauvais) cholestérol LDL, les taux de triglycérides et d'autres graisses dans le sang.
- Augmenter le HDL (bon) cholestérol.
- Diminuer le rapport cholestérol total HDL-cholestérol (rapport TC: HDL-C). Ce rapport représente l'équilibre entre le bon et le mauvais cholestérol.

Cela réduit également le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral chez les adultes qui :

- présentent de multiples facteurs de risque de développer des problèmes cardiovasculaires
- souffrez d'une maladie coronarienne

Quels sont les ingrédients de SPC-ATORVASTATIN?
Ingrédients médicinaux : atorvastatine calcique.

Ingrédients non médicinaux : carbonate de calcium, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, émulsion de siméthicone, talc, dioxyde de titane.

SPC-ATORVASTATIN est offert sous les formes posologiques suivantes : Comprimés : 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique).

N'utilisez pas SPC-ATORVASTATIN si vous/votre enfant :

- êtes allergique à l'atorvastatine calcique ou à tout autre ingrédient de SPC-ATORVASTATIN ou de son emballage
- souffrez d'une maladie hépatique active ou d'augmentations inexpliquées des enzymes hépatiques
- êtes enceinte ou pensez que vous/elles pourraient être enceintes
- allaitez.
- prenez des médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C, tels que télaprévir, bocéprévir, glécaprévir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprévir, siméprévir, velpatasvir/sofosbuvir, lédipasvir/sofosbuvir.
- prenez de la cyclosporine, un médicament utilisé pour supprimer votre système immunitaire

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant que vous/votre enfant preniez SPC-ATORVASTATIN. Parlez de tout état de santé ou problème que vous/votre enfant pourriez avoir, y compris si vous/votre enfant :

- avez déjà pris des médicaments hypocholestérolémiants dans le passé. Ceci comprend:
  - statines, telles que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine
  - les fibrates tels que le gemfibrozil, le fénofibrate et le bezafibrate
  - niacine (acide nicotinique)
- avez eu un AVC ou un mini AVC
- prenez actuellement d'autres médicaments
- avez des problèmes rénaux ou hépatiques

- avez plus de 65 ans
- boire régulièrement **au moins trois** boissons alcoolisées par jour
- avez des antécédents familiaux de troubles musculaires
- avez déjà eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité) après avoir utilisé des médicaments tels que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine.
- avez des problèmes de thyroïde
- faire de l'exercice physique excessif
- souffrez de diabète
- ont subi une poussée ry ou autre lésion tissulaire
- se sentir faible ou fragile

Autres avertissements à connaître :

SPC-ATORVASTATIN peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- **Hyperglycémie (glycémie élevée) :**
  - Cela peut conduire au développement du diabète de type 2.
  - Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre glycémie et pourra ajuster votre dose pendant le traitement.
  - Si vous êtes diabétique, surveillez de près votre glycémie pendant que vous prenez SPC-ATORVASTATIN et signalez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.
- Insuffisance hépatique (troubles graves de la fonction hépatique)
- Réactions allergiques

Consultez le **tableau Effets secondaires graves et que faire à leur sujet,** ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets secondaires graves et d'autres.

Grossesse:

- SPC-ATORVASTATIN **ne** doit pas être pris pendant la grossesse. Cela pourrait nuire à un bébé à naître. Votre professionnel de la santé discutera avec vous des risques potentiels.
- Si vous êtes une femme susceptible de devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous demandera d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant que vous prenez SPC-ATORVASTATIN.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez SPC-ATORVASTATIN, **arrêtez** de prendre le médicament et contactez votre professionnel de la santé **dès que possible.**

Allaitement maternel:

- On ne sait pas si l'atorvastatine calcique peut passer dans le lait maternel et nuire au bébé allaité. Par conséquent, SPC-ATORVASTATIN n'est pas recommandé pendant l'allaitement.
- Discutez avec votre professionnel de la santé des façons de nourrir votre bébé pendant que vous prenez SPC-ATORVASTATIN.

Contrôles et analyses : Votre professionnel de la santé peut effectuer des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre SPC-ATORVASTATIN et régulièrement pendant votre traitement. Ces tests vérifieront :

- le niveau de CoQ10 (un antioxydant) dans votre sang.
- la quantité de cholestérol et d'autres graisses dans votre sang.
- que votre foie ou vos muscles fonctionnent correctement.
- la quantité de sucre (glucose) dans votre sang.

Selon les résultats de votre test, votre professionnel de la santé peut ajuster votre dose, arrêter temporairement ou interrompre votre traitement par SPC-ATORVASTATIN.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médecines alternatives.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas SPC-ATORVASTATIN avec :

- Médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C. Ceux-ci comprennent le télaprévir, le bocéprévir, le glécaprévir/pibrentasvir, l'elbasvir/grazoprévir, le siméprévir, le lédipasvir/sofosbuvir et le velpatasvir/sofosbuvir.
- Ciclosporine, un médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire.

Informez votre professionnel de la santé avant de prendre SPC-ATORVASTATIN avec :

- Médicaments utilisés pour traiter le VIH/SIDA. Ceux-ci comprennent l'éfavirenz, le nelfinavir, le lopinavir/ritonavir, le tipranavir, le ritonavir, le saquinavir, le darunavir et le fosamprénavir.

La prise de SPC-ATORVASTATIN avec l'un de ces médicaments peut entraîner de graves interactions médicamenteuses. Demandez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.

Les éléments suivants peuvent interagir avec SPC-ATORVASTATIN :

- Médicaments utilisés pour réduire le cholestérol sanguin. Ceux-ci comprennent la niacine (acide nicotinique), les fibrates, tels que le gemfibrozil, le fénofibrate et le bézafibrate, et les résines d'acides biliaires, telles que la cholestyramine et le colestipol.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes. Ceux-ci comprennent l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine, l'acide fusidique et la rifampicine.
- Letermovir – utilisé pour traiter une infection virale causée par le cytomégalovirus (CMV)
- Itraconazole, kétoconazole – utilisés pour traiter les infections fongiques
- Néfazodone – utilisé pour traiter la dépression

- Digoxine – utilisée pour traiter les maladies cardiaques
- Amlodipine, quinapril, diltiazem – utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et d'autres problèmes cardiaques
- Antiacides – utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (indigestion)
- Cimétidine – utilisée pour traiter les ulcères de l'estomac et des intestins
- Colchicine – utilisée pour traiter la goutte
- Médicaments contraceptifs
- La thérapie de remplacement d'hormone
- Jus de pamplemousse

Comment prendre SPC-ATORVASTATIN :

Prenez SPC-ATORVASTATIN :

- exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a dit
- une fois par jour
- de préférence le soir
- avec ou sans nourriture. Cependant, ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez SPC-ATORVASTATIN. Le jus de pamplemousse augmente le taux de SPC-ATORVASTATIN dans votre sang et rend les effets secondaires plus probables.

Suivez le programme recommandé par votre professionnel de la santé pour le régime alimentaire, l'exercice et le contrôle du poids pendant que vous prenez SPC-ATORVASTATIN.

Dose habituelle :

La dose de SPC-ATORVASTATIN qui vous sera prescrite dépendra de votre état et/ou de votre taux de cholestérol sanguin. Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose en fonction de votre réponse à SPC-ATORVASTATIN.

Pour faire baisser le cholestérol sanguin

Adultes:

- La dose initiale recommandée est de 10 mg ou 20 mg une fois par jour, selon la réduction de cholestérol dont vous avez besoin.
- Les patients qui ont besoin d'une réduction importante du cholestérol sanguin (plus de 45 %) peuvent commencer à 40 mg une fois par jour.
- La gamme posologique de SPC-ATORVASTATIN est de 10 à 80 mg une fois par jour.
- La dose maximale est de 80 mg par jour.

Enfants et adolescents (de 10 à moins de 18 ans) :

- La dose initiale recommandée est de 10 mg une fois du quotidien.
- La dose maximale recommandée est de 20 mg par jour.

Pour prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SPC-ATORVASTATIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Si vous ne vous en souvenez pas jusqu'à ce qu'il soit presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme prévu. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de SPC-ATORVASTATIN ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires que vous/votre enfant pourriez avoir en prenant SPC-ATORVASTATIN. Si vous/votre enfant ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Diarrhée
- Douleur ou gêne abdominale
- Nausée
- Vomissements
- Gaz
- Mal de gorge ou nez bouché
- Saignements de nez
- Vertiges
- Perte de mémoire ou confusion
- Perte de sensation dans une partie de votre corps
- Sensation de picotement ou douleur dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- Cauchemars
- Difficulté à s'endormir
- Chute de cheveux
- Éruption cutanée ou démangeaison
- Douleur articulaire
- Impuissance (incapacité à obtenir ou à maintenir une érection)
- Croissance mammaire chez les hommes

SPC-ATORVASTATIN peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et que faire à leur sujet

Symptôme/effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre des médicaments et obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
RARE			
Cholestase (diminution de la bile écoulement du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles claires		✓	
RARE			
Réactions allergiques : difficulté avaler ou respirer, respiration sifflante ; baisse de la pression artérielle; avoir mal au ventre et vomir; urticaire ou éruption cutanée ; gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
Douleur thoracique			✓
Insuffisance hépatique (grave troubles de la fonction hépatique) : coloration jaune de la peau, blanc des yeux (jaunisse), saignement facile, gonflement de l'abdomen, désorientation ou confusion			✓
Troubles musculaires : - **Myalgie** (douleur musculaire) : douleurs musculaires, sensibilité ou faiblesse que vous ne pouvez pas expliquer — **Rhabdomyolyse** (dégradation des muscles endommagés) : sensibilité musculaire, faiblesse,		✓ ✓	

urine rouge-brun (couleur thé) — **Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (IMNM)** (un type de maladie auto-immune qui provoque la mort des cellules musculaires) : faiblesse musculaire progressive des avant-bras. cuisses, hanches, épaules, cou et dos, difficulté à se lever, à monter des escaliers ou à lever les bras au-dessus de la tête, chute et difficulté à se relever après une chute, sensation générale de fatigue Ces troubles musculaires peuvent être accompagnés de fièvre ou de malaise.			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales hautes, fièvre, rythme cardiaque rapide, nausées, vomissements, sensibilité au toucher de l'abdomen			✓
Rupture du tendon : claquement ou claquement lors de la blessure, sensation de coup de pied dans le mollet, mollet très douloureux, difficulté à marcher, incapacité à se tenir sur les orteils de la jambe blessée, mollet enflé ou contusionné			✓

Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse			✓
TRÈS RARE			
Sarcome d'Ewing chez les enfants (un type de tumeur qui se forme dans les os ou les tissus mous) : présence de une bosse, une douleur, un gonflement ou une sensibilité près de la tumeur, une douleur osseuse, une fracture osseuse inexpliquée, une sensation de fatigue, une fièvre sans cause, une perte de poids		✓	
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles de couleur claire, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau		✓	
Pneumopathie interstitielle (maladie qui enflamme ou cicatrise les tissus pulmonaires) : essoufflement au repos qui s'aggrave avec l'effort, toux sèche			✓
INCONNUE			
Dépression (humeur triste qui ne s'en va pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements d'appétit ou de poids, sentiment d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, familiales, des		✓	

rassemblements et des activités avec des amis, diminution de la libido (libido) et pensées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression peut s'aggraver			
Hyperglycémie : (glycémie élevée) : soif accrue, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision floue et fatigue	✓		

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave suffisamment pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signaler les effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour des informations sur la manière de déclarer en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- Appel sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Stockage:

- Conservez SPC-ATORVASTATIN à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous voulez plus d'informations sur SPC-ATORVASTATIN :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada : (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) ; en communiquant avec le commanditaire, Sun Pharma Canada Inc. au 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été préparé par :
Sun Pharma Canada Inc.

Brampton, Ontario, L6T, 1C1

Dernière révision : 13 juillet 2026

Toutes les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.