MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

Comprimés de bésylate d'amlodipine/d'atorvastatine calcique

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

Amlodipine/atorvastatine
(sous forme de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique)

Antihypertenseur-antiangineux et régulateur du métabolisme des lipides

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Toronto (Ontario)
M8Z 2S6

Date de préparation :
le 14 avril 2016

Numéro de contrôle : 193668

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 20
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION 30
SURDOSAGE 33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 34
STABILITÉ ET CONSERVATION 41
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 41
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 44
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 44
ESSAIS CLINIQUES 46
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 54
TOXICOLOGIE 56
RÉFÉRENCES 65
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 71

[Pr]MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

Comprimés de bésylate d'amlodipine/d'atorvastatine calcique

5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg 5/80 mg et
10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg 10/80 mg

Amlodipine/atorvastatine
(sous forme de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés (bésylate d'amlodipine /atorvastatine calcique) : 5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg et 5/80 mg; 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg, 10/40 mg et 10/80 mg	Cellulose microcristalline, silice colloïdal anhydre, croscarmellose de sodium, hydroxypropylcellulose, L-arginine, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié et carbonate de soude anhydre Pellicule : blanc Opadry AMB OY-B-28920* ou bleu Opadry AMB 80W50829**.

*Contient alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc, lécithine et gomme de xanthane
** Contient alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc, laque d'aluminium bleu n^{o} 2/indigo carmine, lécithine et gomme de xanthane

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Amlodipine/Atorvastatin est indiqué chez les patients pour qui un traitement tant par l'amlodipine que par l'atorvastatine est approprié, en particulier chez ceux qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter les monographies respectives de Mylan-Atorvastatin et de Mylan-Amlodipine.

Mylan-Amlodipine/Atorvastatin ne doit pas être prescrit comme traitement initial. La dose de Mylan-Amlodipine/Atorvastatin doit être déterminée par le réglage individuel de chaque composant (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Amlodipine/Atorvastatin est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypersensibilité à un des composants du produit, y compris à l'atorvastatine ou à l'amlodipine, ou à d'autres

dihydropyridines*.Mylan-Amlodipine/Atorvastatin est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypotension grave (moins de 90 mmHg en systolique) et chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexpliquées des taux de transaminases sériques à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.

* L'amlodipine est un bloqueur des canaux calciques de la classe des dihydropyridines.

Mylan-Amlodipine/Atorvastatin est aussi contre-indiqué chez la femme enceinte ou qui allaite. Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des constituants essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). Mylan-Amlodipine/Atorvastatin ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on ait informé ces femmes des risques du traitement. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par Mylan-Amlodipine/Atorvastatin, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse devrait avoir un effet limité sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primitive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'instaurer un traitement par Mylan-Amlodipine/Atorvastatin, il faut essayer de normaliser l'hyperlipoprotéinémie à l'aide d'un régime alimentaire approprié, d'exercice physique et d'une réduction pondérale chez les patients qui ont un excès de poids, et de traiter, s'il y a lieu, les autres troubles médicaux sous-jacents (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). Il est important de demander aux patients de signaler à l'avenir à leur médecin qu'ils ont déjà suivi un traitement par l'atorvastatine ou un autre hypolipidémiant.

Interactions pharmacocinétiques

L'emploi des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme celui d'autres agents hypolipidémiants, a été associé à une myopathie grave, y compris une rhabdomyolyse, qui peut devenir plus fréquente si ces inhibiteurs sont administrés en même temps que des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P450. L'atorvastatine contenue dans bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et peut, par conséquent, interagir avec des agents qui inhibent cette isoenzyme (voir Effets musculaires; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec le cytochrome P450).

Effets musculaires

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

De rares cas de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobinurie ont été signalés en rapport avec l'atorvastatine, un des composants de l'amlodipine/atorvastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Le risque de myopathie, définie par des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'une augmentation du taux de créatine kinase (CK) à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, devrait être pris en considération chez tout patient qui présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou des faiblesses musculaires et/ou une élévation marquée de la CK. Il faut prévenir les patients de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées, surtout si ces signes sont accompagnés de malaises ou de fièvre. Il faut mesurer le taux de CK chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une myopathie.

Il faut mettre un terme au traitement par bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie ou d'augmentation marquée des taux de CK.

Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse : À l'instar des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique, en raison de sa fraction atorvastatine, doit être prescrit avec prudence aux patients présentant des facteurs les prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :

- des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- des antécédents de toxicité musculaire en présence d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase;
- l'utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine;
- l'hypothyroïdie;
- l'alcoolisme;
- la pratique excessive d'exercices physiques;
- un âge supérieur à 65 ans;
- une atteinte rénale;
- une atteinte hépatique;
- un diabète associé à une infiltration graisseuse du foie;
- une intervention chirurgicale ou un traumatisme;
- un état de santé fragile;
- les situations pouvant mener à une hausse de la concentration plasmatique de l'ingrédient actif.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse associé au traitement par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase augmente avec l'administration concomitante de médicaments qui interfèrent avec la biotransformation de l'atorvastatine par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP 3A4, comme la cyclosporine, les dérivés de l'acide fibrique, l'érythromycine, la clarithromycine, la niacine (acide nicotinique), les antifongiques azolés, la néfazodone, la colchicine, le télaprévir et le bocéprévir (des inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C), le fosamprénavir (un inhibiteur de la protéase du VIH) et chacune des associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH suivantes : saquinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir, tipranavir + ritonavir, darunavir + ritonavir et fosamprénavir + ritonavir. On doit éviter l'emploi de bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique en concomitance avec la cyclosporine, le gemfibrozil, le télaprévir ou l'association tipranavir + ritonavir. Il est recommandé de réduire la dose de bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique ou de faire preuve de prudence dans les cas d'administration concomitante de bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique et d'autres inhibiteurs de la CYP 3A4 (voir Interactions pharmacocinétiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain).

L’emploi concomitant de MYLAN- Amlodipine/Atorvastatin et d’acide fusidique doit être évité; on conseille donc d’arrêter temporairement l’administration d’atorvastatine pendant un traitement par l’acide fusidique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

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

Le traitement par le bésylate d’amlodipine/atorvastatine calcique doit être interrompu temporairement ou définitivement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës et graves pouvant évoquer une myopathie ou qui présente un facteur de risque le prédisposant à l'insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex., septicémie, infection aiguë grave, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, graves troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques, et convulsions non maîtrisées).

Il faut mettre un terme au traitement par le bésylate d’amlodipine/atorvastatine calcique en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie ou d'augmentation marquée des taux de CK.

Système cardiovasculaire

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

Les résultats d’une analyse *a posteriori* d’une étude clinique menée chez 4731 patients ne souffrant pas de maladie coronarienne qui avaient subi un AVC ou un AIT au cours des six mois précédant le début de l’étude ont révélé une fréquence d’AVC hémorragique plus élevée dans le groupe atorvastatine à 80 mg que dans le groupe placebo. Les patients qui présentaient un AVC hémorragique lors de l’admission à l’étude semblaient exposés à un risque plus élevé de récidive. Il faut évaluer avec soin le risque d’AVC hémorragique avant d’amorcer un traitement par l’atorvastatine chez les patients ayant subi depuis peu (1-6 mois) un AVC ou un AIT.

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

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

Obstacle à l'éjection (sténose aortique)

On doit faire preuve de prudence quand on administre de la bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique en présence d'un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche (sténose aortique).

Administration aux patients en insuffisance cardiaque

En général, il est recommandé de faire preuve de prudence quand on administre un bloqueur des canaux calciques à des patients en insuffisance cardiaque. Cependant, au cours d'essais cliniques à court et à long terme, on a observé que l'amlodipine du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique n'exerce généralement pas d'effets néfastes sur la survie ni sur la morbidité cardiovasculaire chez de tels patients. Même si une bonne proportion des participants à ces essais avaient des antécédents de cardiopathie ischémique, d'angine de poitrine ou d'hypertension, ces essais n'avaient pas pour but d'évaluer le traitement de l'angine de poitrine ou de l'hypertension chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque en concomitance.

Hypotension

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

Effet sur le taux d'ubiquinone (CoQ_{10})

Des diminutions significatives des taux circulants d'ubiquinone ont été observées chez des patients traités par l'atorvastatine ou par d'autres statines. On ignore quelles sont les conséquences cliniques d'une éventuelle carence prolongée en ubiquinone provoquée par les statines. Il a été rapporté qu'une diminution du taux d'ubiquinone myocardique pourrait déclencher une insuffisance cardiaque dans les cas limites (voir RÉFÉRENCES).

<u>Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire</u>

L'atorvastatine contenue dans le bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique pourrait entraîner une élévation des taux sériques de transaminases et de CK (du muscle strié). Au cours du diagnostic différentiel chez un patient traité par le bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique et qui présente une douleur thoracique, il faut doser les fractions cardiaques et non cardiaques de ces enzymes.

<u>Retrait des bêtabloquants</u>

L'amlodipine contenue dans le bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique n'assure aucune protection contre les dangers du retrait brusque d'un bêtabloquant. Un tel retrait doit donc se faire graduellement.

<u>Œdème périphérique</u>

À l'issue des essais cliniques, l'effet indésirable le plus courant avec l'administration d'amlodipine a été un œdème périphérique léger ou modéré (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La fréquence de l'œdème périphérique s'est révélée proportionnelle à la dose; elle variait de 3,0 à 10,8 % dans la gamme posologique de 5 à 10 mg. On doit prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets de l'aggravation d'un dysfonctionnement du ventricule gauche.

Effet sur la lipoprotéine A [Lp(a)]

Chez certains patients, l'effet bénéfique de la réduction des taux de cholestérol total (CT) et de C-LDL peut être amoindri par une augmentation concomitante du taux de Lp(a). Selon les connaissances actuelles, un taux élevé de Lp(a) serait aussi un facteur de risque de coronaropathie. Il est donc conseillé de favoriser et de maintenir les changements du mode de vie chez les patients à risque élevé traités par l'atorvastatine (voir RÉFÉRENCES).

Patients atteints d'hypercholestérolémie grave

Les doses plus élevées (80 mg par jour) qui sont nécessaires chez certains patients qui présentent une hypercholestérolémie grave (y compris une hypercholestérolémie familiale) sont associées à une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. **La prudence est donc de mise chez les patients qui présentent aussi une insuffisance rénale grave, qui sont âgés ou qui suivent un traitement concomitant par la digoxine ou des inhibiteurs de la CYP 3A4** (voir Interactions pharmacocinétiques, Effets musculaires, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Système endocrinien/métabolisme

Fonction endocrinienne

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

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

Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c ont été signalés avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en tant que classe. Dans certains cas où un risque élevé de diabète était présent, l'hyperglycémie a été suffisante pour faire évoluer les patients vers un état

diabétique. Toutefois, les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur cette faible augmentation du risque. Une surveillance périodique de ces patients est recommandée.
Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Effets hépatiques

Lors d'études cliniques sur l'atorvastatine, des augmentations persistantes des taux sériques de transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale se sont produites chez < 1 % des patients traités. Lorsque la dose de l'atorvastatine était réduite, ou lorsque le traitement était interrompu ou suspendu définitivement, les taux sériques de transaminases sont revenus aux valeurs prétraitement. Les augmentations n'ont en général pas été associées à l'apparition d'un ictère ou à d'autres signes ou symptômes cliniques. La plupart des patients ont poursuivi le traitement par une dose réduite d'atorvastatine sans présenter de séquelles cliniques. **Si l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) montre des signes de progression, notamment en cas d'augmentation persistante à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, il faut prescrire un comprimé de bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique à teneur moins élevée en atorvastatine ou cesser le traitement.**

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

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

On ne dispose pas d'études valables sur l'administration du médicament en présence d'une dysfonction hépatique; par ailleurs, on n'a pas établi la posologie appropriée en pareil cas. Après avoir administré une dose unique de 5 mg d'amlodipine à un nombre restreint de patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, on a observé une prolongation de la demi-vie de l'amlodipine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et Biotransformation). Par conséquent, on devrait faire preuve de prudence quand on administre le bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique et surveiller les patients de près. Il peut être indiqué d'administrer une dose initiale à teneur plus faible en amlodipine (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Fonction visuelle

Effet sur le cristallin

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et l'efficacité de ce médicament pour réduire le taux de C-LDL chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sont comparables à celles qui ont été observées chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue, il faut administrer la dose la plus faible d'atorvastatine (10 mg par jour) à ces patients, par mesure de précaution et jusqu'à ce que de plus amples essais soient effectués en présence de maladie rénale. Il est recommandé d'administrer avec prudence la dose la plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min [< 0,5 mL/s]) (voir Effets musculaires, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Hypersensibilité

Un syndrome apparent d'hypersensibilité a été signalé avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ce syndrome était défini par au moins une des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème angioneurotique, syndrome de type lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélique, vascularite, purpura, thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique, présence d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, malaise, dyspnée, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, incluant le syndrome de Stevens-Johnson. Bien qu'à ce jour le syndrome d'hypersensibilité n'ait pas encore été décrit, l'administration du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique doit être interrompue définitivement si une hypersensibilité est soupçonnée.

Emploi concomitant avec des inhibiteurs puissants de la CYP 3A4
L'administration de Mylan-Amlodipine/Atorvastatin avec des médicaments qui entraînent une forte inhibition de la CYP 3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique d'amlodipine et des effets indésirables graves (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Une telle association est à éviter. Les résultats d'une étude d'observation ont mis en évidence un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë chez les patients âgés (> 65 ans) lorsque l'amlodipine est administrée avec la clarithromycine comparativement à son emploi avec l'azithromycine (rapport de cotes pour l'amlodipine = 1,61; IC à 95 % :1,29-2,02).

Populations particulières

Femmes enceintes

L'atorvastatine est contre-indiquée au cours de la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation de l'atorvastatine au cours de la grossesse n'a pas été documentée. L'association bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique ne devrait être administrée aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on ait informé ces femmes des risques du traitement. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par le bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique, il faut cesser l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé.

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

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

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. Chez la rate, les concentrations d'atorvastatine dans le lait sont comparables à celles du produit dans le plasma. On ignore si l'atorvastatine est excrétée dans le lait chez la femme. Étant donné le risque d'effets indésirables chez le nouveau-né, les femmes qui prennent du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique ne doivent pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité de l'association amlodipine-atorvastatine chez les enfants, mais des études ont été menées dans cette même population pour évaluer l'amlodipine et l'atorvastatine administrées seules (voir les paragraphes ci-dessous).

Amlodipine
L'effet de l'amlodipine sur la tension artérielle des patients de moins de 6 ans est inconnu. Aucune étude de plus de 8 semaines n'a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'amlodipine chez l'enfant (veuillez vous référer à la monographie de Mylan-Amlodipine).

Atorvastatine
On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine chez des patients de 10 à 17 ans (n = 140) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dans le cadre d'un essai comparatif de 6 mois mené auprès de garçons adolescents et de filles ayant déjà eu leurs premières règles. Dans l'ensemble, les marges d'innocuité et de tolérabilité observées

étaient semblables dans le groupe traité par l'atorvastatine et dans le groupe placebo. Les doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées chez cette population de patients (veuillez vous référer à la monographie de Mylan-Atorvastatine).

L'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine chez l'enfant n'ont pas été déterminées en contexte de prévention de l'infarctus du myocarde (veuillez vous référer à la monographie de Mylan-Atorvastatine).

Personnes âgées

Amlodipine
Chez les patients âgés (> 65 ans), la clairance de l'amlodipine diminue, ce qui entraîne une hausse de l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 40 à 60 %. En général, la dose d'amlodipine doit être choisie avec prudence chez un patient âgé, la dose initiale devant être la plus faible de l'intervalle posologique, de façon à tenir compte de la fréquence accrue d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence de maladies concomitantes ou de la prise simultanée d'autres médicaments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et Biotransformation). Lors des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables observés chez les patients âgés s'est révélée supérieure de 6 % environ à celle des patients plus jeunes (< 65 ans). Ces effets incluaient de l'œdème, des crampes musculaires et des étourdissements. On devrait donc faire preuve de prudence quand on administre de l'amlodipine à des personnes âgées. On recommande de régler la posologie en conséquence (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Atorvastatine
D'après les données cliniques accumulées auprès d'adultes âgés de 70 ans ou plus (n = 221) sur des doses d'atorvastatine pouvant atteindre 80 mg par jour, l'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine chez cette population seraient comparables à celles observées chez les patients âgés de moins de 70 ans. L'évaluation pharmacocinétique de l'atorvastatine chez les patients de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC. Par mesure de précaution, il faut administrer, au départ, la dose d'atorvastatine la plus faible (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain et RÉFÉRENCES).

Les patients âgés peuvent être plus prédisposés à la myopathie (voir Effets musculaires – Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

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

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

Appareil ou système Terme privilégié COSTART	Placebo n = 111 (%)	AML seulement n = 221 (%)	ATO seulement n = 443 (%)	AML + ATO n = 885 (%)
Organisme entier /	**16 (14,4)**	**28 (12,7)**	**69 (15,6)**	**137 (15,5)**
Douleur abdominale	0 (0,0)	2 (0,9)	10 (2,3)	20 (2,3)
Asthénie	3 (2,7)	4 (1,8)	8 (1,8)	19 (2,1)
Dorsalgie	1 (0,9)	4 (1,8)	5 (1,1)	15 (1,7)
Syndrome grippal	1 (0,9)	0 (0,0)	8 (1,8)	9 (1,0)
Céphalées	11 (9,9)	11 (5,0)	34 (7,7)	47 (5,3)
Système cardiovasculaire /	**8 (7,2)**	**16 (7,2)**	**26 (5,9)**	**67 (7,6)**
Palpitations	2 (1,8)	4 (1,8)	4 (0,9)	17 (1,9)
Vasodilatation	3 (2,7)	2 (0,9)	3 (0,7)	18 (2,0)
Appareil digestif /	**10 (9,0)**	**16 (7,2)**	**39 (8,8)**	**77 (8,7)**
Constipation	1 (0,9)	3 (1,4)	2 (0,5)	15 (1,7)
Diarrhée	2 (1,8)	2 (0,9)	5 (1,1)	17 (1,9)
Taux accru de GGT	0 (0,0)	1 (0,5)	6 (1,4)	16 (1,8)
Nausées	3 (2,7)	3 (1,4)	7 (1,6)	9 (1,0)
Métabolisme et nutrition /	**6 (5,4)**	**32 (14,5)**	**21 (4,7)**	**133 (15,0)**
Taux accru de phosphatases alcalines	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	10 (1,1)
Hyperglycémie	0 (0,0)	1 (0,5)	4 (0,9)	10 (1,1)
Œdème périphérique	3 (2,7)	27 (12,2)	5 (1,1)	88 (9,9)
Taux accru d'ASAT	1 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)	13 (1,5)
Taux accru d'ALAT	0 (0,0)	1 (0,5)	5 (1,1)	15 (1,7)
Appareil locomoteur /	**7 (6,3)**	**12 (5,4)**	**25 (5,6)**	**35 (4,0)**
Arthralgie	4 (3,6)	3 (1,4)	4 (0,9)	10 (1,1)
Myalgie	2 (1,8)	3 (1,4)	8 (1,8)	14 (1,6)
Système nerveux /	**9 (8,1)**	**12 (5,4)**	**25 (5,6)**	**47 (5,3)**
Étourdissements	3 (2,7)	7 (3,2)	5 (1,1)	21 (2,4)
Appareil respiratoire /	**9 (8,1)**	**12 (5,4)**	**28 (6,3)**	**69 (7,8)**
Pharyngite	1 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)	9 (1,0)
Infection des voies respiratoires	5 (4,5)	7 (3,2)	17 (3,8)	43 (4,9)
Peau et annexes cutanées /	**4 (3,6)**	**4 (1,8)**	**6 (1,4)**	**32 (3,6)**
Éruptions	1 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)	15 (1,7)

AML = amlodipine
ATO = atorvastatine

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

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

Lors de cet essai clinique comparatif, les pourcentages d'abandons de traitement dus à des effets indésirables ont été sensiblement les mêmes chez les patients prenant l'amlodipine et l'atorvastatine en concomitance (5,6 %) que chez ceux qui ont reçu un placebo (4,5 %),

l’amlodipine seulement (5,4 %) ou l’atorvastatine seulement (4,1 %). Un seul sujet a cessé son traitement à cause de résultats de laboratoire anormaux. Les principaux effets indésirables ayant mené au retrait de l’étude dans les groupes sous traitement d’association ont été l’œdème périphérique (1,5 %) et les céphalées (1,4 %); ces effets n’ont cependant pas entraîné plus d’abandons dans ces groupes que chez les sujets ayant reçu l’amlodipine ou l’atorvastatine en monothérapie lors de cette étude.

Les renseignements présentés ci-dessous sont fondés sur l’expérience clinique acquise avec les composés parents, l’amlodipine et l’atorvastatine.

Avec l’amlodipine

On a administré le bésylate d’amlodipine à 1714 patients (805 hypertendus et 909 angineux) dans les essais cliniques le comparant à un placebo seul et à d'autres médicaments. La plupart des effets indésirables signalés au cours du traitement ont été d'intensité légère ou modérée.

Hypertension

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

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

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

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

Appareil locomoteur : crampes musculaires (0,5 %)

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

Système nerveux autonome : bouffées vasomotrices (3,1 %), diaphorèse (0,9 %), sécheresse de la bouche (0,7 %)

Fonctions mentales : somnolence (1,4 %)

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

D'ordre général : fatigue (4,1 %), douleur (0,5 %)

Angine de poitrine

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

céphalées (7,8 %).

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

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

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

Appareil locomoteur : crampes musculaires (1,0 %)

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

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

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

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

Appareil respiratoire : dyspnée (1,1 %)

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

D'ordre général : fatigue (4,8 %), douleur (1,0 %), asthénie (1,0 %).

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Amlodipine

On a évalué l'innocuité de l'amlodipine chez environ 11 000 patients atteints d'hypertension et d'angine de poitrine. Les effets suivants sont survenus à une fréquence < 1 %, mais > 0,1 % au cours des essais cliniques (en mode à double insu, comparativement à un placebo ou à d'autres médicaments; n = 2615) ou encore, au cours d'essais ouverts ou après la mise sur le marché de l'amlodipine; la relation de cause à effet demeure incertaine.

Système cardiovasculaire : arythmies (y compris de la tachycardie ventriculaire et des fibrillations auriculaires), bradycardie, infarctus du myocarde, hypotension, ischémie périphérique, syncope, tachycardie, étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, vasculite et douleur thoracique

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

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

D'ordre général : réaction allergique, asthénie*, dorsalgie, douleur, bouffées vasomotrices, malaise, frissons et gain ou perte de poids

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrose, myalgie et crampes musculaires

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

Appareil respiratoire : dyspnée et épistaxis

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

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

Appareil urinaire : pollakiurie, troubles de la miction et nycturie

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et hyperhidrose

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie et soif

Hématopoïèse : leucopénie, purpura et thrombopénie

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

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

Les effets suivants ont été observés chez < 0,1 % des patients : insuffisance cardiaque, dyschromie cutanée*, urticaire*, sécheresse de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, alopécie*, fasciculations, ataxie, hypertonie*, migraine, apathie, amnésie, gastrite*, pancréatite*, augmentation de l'appétit, toux*, rhinite*, parosmie, dysgueusie* et xérophtalmie.

* Ces effets ont également été observés après la commercialisation du produit.

On a rapporté des cas isolés d'oedème angioneurotique; or, ce type d'oedème peut s'associer à des difficultés respiratoires.

Avec l'atorvastatine

Dyslipidémie

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

Le tableau 2 ci-après donne la liste des effets indésirables qui sont survenus à une fréquence

supérieure ou égale à 1 % chez les participants aux études cliniques sur l'atorvastatine comparatives avec placebo et dont le lien avec le traitement était possible, probable ou certain.

Tableau 2 – Effets indésirables associés à l'atorvastatine survenus chez ≥ 1 % des patients dans les études cliniques comparatives avec placebo

	Atorvastatine (%) (n = 8 755)	Placebo (%) (n = 7 311)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	6,8	6,3
Dyspepsie	4,6	4,3
Nausées	4,0	3,5
Constipation	3,9	4,3
Flatulences	1,2	1,0
Effets généraux ou réaction au point d'administration		
Asthénie	1,1	1,1
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	8,3	8,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perturbation du bilan hépatique*	4,1	2,0
Hausse du taux de créatine kinase	1,9	1,8
Hyperglycémie	5,9	5,5
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

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

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Atorvastatine

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

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

Effets généraux ou réaction au point d'administration : malaise, fièvre
Troubles gastro-intestinaux : malaises abdominaux, éructations
Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholostase
Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs : fatigue musculaire, douleur au cou
Troubles psychiatriques : cauchemars
Réactions cutanées et sous-cutanées : urticaire
Troubles oculaires : vision trouble
Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes
Anomalies des épreuves de laboratoire : taux de leucocyte élevé dans l'urine

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Atorvastatine : Analyses de laboratoire : Des élévations des taux sériques de transaminases et de la glycémie ont été relevées lors des études cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Atorvastatine).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Amlodipine
Après la mise sur le marché de l'amlodipine, on a rapporté chez des patients ayant reçu ce bloqueur des canaux calciques des cas d'ictère et d'élévation du taux des enzymes hépatiques (évoquant surtout une cholostase ou une hépatite) dont certains étaient assez graves pour justifier l'hospitalisation. Des rapports de pharmacovigilance font aussi état de troubles extrapyramidaux causés par l'amlodipine.

Atorvastatine

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance sur l'atorvastatine, sans égard au lien de causalité.

De rares cas de myopathie avec ou sans rhabdomyolyse ont été rapportés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, Insuffisance rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On a rapporté de rares cas de myopathie nécrosante auto-immune (MNAI), une affection associée à l'emploi de statines. La MNAI se caractérise par une faiblesse musculaire proximale et une élévation du taux sérique de créatine kinase qui persitent malgré l'arrêt du traitement par la statine, une myopathie nécrosante sans inflammation notable dans les tissus prélevés par biopsie et une réponse aux agents immunosuppresseurs.

On a rapporté des cas isolés de gynécomastie, de thrombopénie, d'arthralgie, de réactions allergiques (y compris : urticaire, angio-oedème [œdème angioneurotique], anaphylaxie et urticaire bulleuse [érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse]), de fatigue, de myosite, de dorsalgie, de douleur thoracique, de malaise, d'étourdissements, d'amnésie, d'œdème périphérique, de gain pondéral, de douleur abdominale,

d'insomnie, d'hypoesthésie, d'acouphènes, de rupture de tendon, de pancréatite et de dysgueusie.

Observations ophtalmologiques : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle.

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

Les effets indésirables suivants ont été associés à certaines statines :
- Troubles du sommeil (insomnie et cauchemars)
- Troubles de l'humeur (dépression)
- Pneumopathie interstitielle (dans de très rares cas), particulièrement en contexte de traitement de longue durée; si on soupçonne une pneumopathie interstitielle, il faut interrompre l'administration de la statine

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Selon les données d'une étude sur les interactions entre des doses de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine chez des sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas modifiée lorsque ces agents sont administrés en concomitance. L'amlodipine n'a eu aucun effet sur la C_{max} de l'atorvastatine. Toutefois, l'ASC de l'atorvastatine a augmenté de 18 % (intervalle de confiance à 90 % : de 109 à 127 %) en présence d'amlodipine.

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

Interactions avec le cytochrome P450

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

diltiazem.

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

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

Amlodipine : Comme pour tout autre médicament, on doit faire preuve de prudence quand on traite des patients qui prennent déjà plusieurs autres médicaments. Les bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines subissent une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP 3A4. L'administration d'amlodipine en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut avoir pour effet de modifier la biodisponibilité de l'amlodipine ou des autres médicaments. Quand on amorce ou que l'on interrompt l'administration concomitante d'amlodipine, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de la même manière, notamment ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir une concentration thérapeutique optimale dans le sang; cela est particulièrement important dans les cas d'atteinte rénale ou hépatique.

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

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

L'amlodipine se caractérise par un faible taux d'élimination hépatique (faible effet de premier passage) et, de ce fait, par une forte biodisponibilité; on peut donc s'attendre à ce que le risque d'un effet d'importance clinique attribuable à une hausse de sa concentration plasmatique soit assez faible, quand on l'administre en concomitance avec des médicaments qui, à l'égard du cytochrome P450, lui font compétition ou exercent un effet inhibiteur.

Lors des essais cliniques, l'amlodipine a été administrée sans danger avec des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des

dérivés nitrés à longue durée d'action, de la nitroglycérine sublinguale, de la digoxine, de la warfarine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des hypoglycémiants oraux.

Atorvastatine : L'atorvastatine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.
Il existe un risque d'interaction lorsque bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique est administré en concomitance avec des inhibiteurs de de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, comme le jus de pamplemousse,
certains antibiotiques macrolides (y compris l'érythromycine et la clarithromycine), les immunosuppresseurs (cyclosporine), les antifongiques azolés (y compris l'itraconazole et le kétoconazole), les inhibiteurs de la protéase ou la néfazodone (un antidépresseur).
L'administration concomitante de ces agents peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on administre de l'atorvastatine en association avec ces agents médicinaux et une évaluation clinique appropriée est recommandée pour que la plus faible dose nécessaire d'atorvastatine soit employée (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, Effets musculaires, Insuffisance rénale, Fonction endocrinienne** *et* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles** *et* **RÉFÉRENCES**).

Inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450

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

Inhibiteurs de transporteurs

L'atorvastatine et ses métabolites sont des substrats du transporteur OATP1B1. Les inhibiteurs du transporteur OATP1B1 (p. ex., la cyclosporine) peuvent entraîner une augmentation de la biodisponibilité de l'atorvastatine (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain).

Traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides
Selon les rapports de pharmacovigilance, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) administrée à des doses visant la régulation lipidique peuvent accroître le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent provoquer une myopathie en monothérapie (voir MISES EN GARDE, Effets musculaires *et* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**).).

Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau ci-après sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur un risque théorique établi d'après l'intensité et la gravité de l'interaction (c.-à-d., mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles*

Effet Amlodipine		Atorvastatine	Commentaire
Amlodipine		Chez des sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'atorvastatine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine et de 10 mg d'amlodipine à l'état d'équilibre. Aucune variation apparente de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque. Chez des volontaires sains, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la C_{max} ni le T_{max} de l'atorvastatine.	Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique chez l'humain. Une surveillance étroite est requise.
Antiacides (à base d'aluminium et de magnésium	↔ du devenir de l'amlodipine	↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine ~35 % ↔ de la réduction de C-LDL - réduction possible du taux d'abaissement des triglycérides	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescript l'atorvastatine en association avec des antiacides.
Antipyrine		↔ de la PK de l'antipyrine	L'antipyrine a été utilisée comme modèle non spécifique pour les médicaments métabolisés par le système enzymatique microsomique du foie (cytochrome P450). Les interactions avec d'autres médicaments métabolisés par ces mêmes isoenzymes sont peu probables.
Bêtabloquants	↑ possible de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants par l'amlodipine		Les patients doivent être suivis de près.

	Effet Amlodipine	Atorvastatine	Commentaire
Chélateurs des acides biliaires		↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine ~ 26 %	Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE Lorsque l'atorvastatine est administrée en même temps que le colestipol ou que toute autre résine, un intervalle d'au moins 2 heures doit être observé entre l'administration des 2 médicaments, car la résine risquerait de perturber l'absorption de l'atorvastatine.
Cimétidine	↔ de la PK de l'amlodipine	↔ de la concentration plasmatique d'atorvastatine ↔ de la réduction du C-LDL ↓ de l'effet hypotriglycéridémiant de 34 % à 26 %	On doit tenir compte de cette baisse de l'effet hypotriglycéridémiant lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec la cimetidine.
Cyclosporine	Les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'ont fait l'objet d'aucune étude chez des volontaires sains ou d'autres populations. Une étude prospective a par contre été réalisée chez des patients hypertendus qui ont subi une transplantation rénale (n = 11). Celle-ci a révélé une augmentation moyenne de 40 % de la concentration minimale de cyclosporine lors de son administration avec l'amlodipine.	L'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et de cyclosporine à 5,2 mg/kg/jour a multiplié par 7,7 l'exposition à l'atorvastatine.	L'emploi concomitant doit être évité. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires; POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Traitement concomitant et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain
Itraconazole		L'administration concomitante d'atorvastatine (20-40 mg) et d'itraconazole à 200 mg/jour a multiplié l'ASC de l'atorvastatine par 2,5 à 3,3.	The dose of the atorvastatin component of amlodipine/atorvastatin used in combination with itraconazole should not exceed 20 mg daily (see DETAILED PHARMACOLOGY, Human Pharmacokinetics).
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole,	Possibilité d'une augmentation significative de la concentration plasmatique de		Il faut faire preuve de prudence quand on administre l'amlodipine en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4 et il est nécessaire de surveiller le traitement. Un réglage

	Effet Amlodipine	Atorvastatine	Commentaire
itraconazole, ritonavir et clarithromycine)	l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem.		de la dose d'amlodipine peut aussi s'avérer nécessaire lors d'une telle association. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent un oedème ou une enflure des membres inférieurs; un gain de poids soudain et inexpliqué; de la difficulté à respirer, une douleur ou une oppression thoracique; ou une hypotension, qui se manifeste par des étourdissements, des évanouissements et des effets orthostatiques.Il faut éviter d'administrer l'amlodipine en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP 3A4.
Clarithromycine	Chez les patients âgés (> 65 ans), l'administration concomitante d'amlodipine et de clarithromycine a été associée à un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë.	L'emploi concomitant doit être évité.	
Chlorhydrate de diltiazem	L'administration concomitante d'amlodipine et de diltiazem chez des patients âgés a entraîné une augmentation de 50 % de la concentration plasmatique de l'amlodipine.	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).	
Digoxine	↔ des concentrations sériques de digoxine ou de la clairance rénale de la digoxine	↔ de la PK de la digoxine en cas d'administration concomitante avec l'atorvastatine à 10 mg par jour ↑ des concentrations de digoxine ~ 20 % après la prise en concomitance d'atorvastatine à une dose de 80 mg par jour	Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique chez l'humain Les patients traités par la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.
Dérivés de l'acide		↑ du risque de myopathie	Le traitement concomitant par le bésylate d'amlodipine/atorvastatine

	Effet Amlodipine	Atorvastatine	Commentaire
fibrique (gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate) et niacine (acide nicotinique)		pendant le traitement par d'autres agents de cette classe, y compris l'atorvastatine	calcique et le gemfibrozil est à éviter. Les bienfaits et les risques d'un traitement associant l'atorvastatine et le fénofibrate, le bézafibrate ou la niacine doivent être examinés avec soin. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires et RÉFÉRENCES
Antibiotiques macrolides	L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine chez des patients jeunes a entraîné une augmentation de 22 % de la concentration plasmatique de l'amlodipine.	↑ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine ~ 40 % par l'érythromycine et ~ 80 % par la clarithromycine ↔ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine avec l'azithromycine	*Voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires
Contraceptifs oraux et hormonothérapie substitutive		↑ de l'ASC de la noréthindrone par ~ 30 % et de l'éthinylestradiol par ~ 20 %	Ces augmentations doivent être prises en considération au moment de choisir un contraceptif oral. Lors d'études cliniques, l'atorvastatine a été administrée conjointement avec une estrogénothérapie substitutive sans provoquer, pour autant qu'on le sache à ce jour, d'interactions indésirables d'importance clinique.
Inhibiteurs de la protéase (mésylate de nelfinavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, télaprévir, bocéprévir, saquinavir/ ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ ritonavir, fosamprénavir)		↑ de l'ASC et de la C_{max} de l'atorvastatine de 74 % et de 122 %, respectivement, par le mésylate de nelfinavir (1250 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours) ↑ de l'ASC (5,9 fois plus élevée) et ↑ de la C_{max} (4,7 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 20 mg 1 f.p.j. et de l'association lopinavir à 400 mg et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j. *** ↑ de l'ASC (2,9 fois plus élevée) et ↑ de la C_{max} (3,3 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association ritonavir à 400 mg et saquinavir à 400 mg 2 f.p.j., pendant 15 jours ***†	La dose d'atorvastatine 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 du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique et de l'association lopinavir + ritonavir et employer la dose d'atorvastatine la plus faible possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires). † 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

Effet Amlodipine		Atorvastatine	Commentaire
		↑ de l'ASC (8,4 fois plus élevée) et ↑ de la C_{max} (7,6 fois plus élevée) lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours. L'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours* ↑ de l'ASC (6,9 fois plus élevée) et ↑ de la C_{max} (9,6 fois plus élevée) lors de l'administration d'une dose unique de 20 mg d'atorvastatine et de télaprévir à 750 mg, toutes les 8 heures, pendant 10 jours*. ↑ de l'ASC (2,3 fois plus élevée) et ↑ de la C_{max} (2,66 fois plus élevée) lors de l'administration d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de bocéprévir à 800 mg, 3 f.p.j., pendant 7 jours. ↑ de l'ASC (2,4 fois plus élevée) et ↑ de la C_{max} (1,3 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association darunavir à 300 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j. pendant 9 jours*. ↑ de l'ASC (1,5 fois plus élevée) et ↑ de la C_{max} (1,8 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*.	preuve de prudence et employer la dose la plus faible possible. L'emploi concomitant du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique et de l'association tipranavir + ritonavir ou du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique et du télaprévir doit être évité. La dose d'atorvastatine du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique administrée en concomitance avec le bocéprévir, 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.

	Effet Amlodipine	Atorvastatine	Commentaire
		↑ de l'ASC (1,3 fois plus élevée) et ↑ de la C_{max} (3,0 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*. L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours a eu les effets suivants sur la pharmacocinétique du fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours : ↓ de l'ASC (0,27 moins élevée) et ↓ de la C_{max} (0,18 fois moins élevée)*. 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*.	
Quinapril		↔ des propriétés PK de l'atorvastatine	Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain
Sildénafil	↔ de l'ASC ou de la C_{max} de l'amlodipine ↓ additionnelle moyenne de la TA systolique et diastolique mesurée en position couchée de 8 mm Hg et de 7 mm Hg, respectivement		
Warfarine	↔ de l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine	↔ de l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine	
Éfavirenz		↓ de 41 % de l'ASC et ↓ de 1 % de la C_{max} 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 del'exposition lorsqu'on prescript l'atorvastatine en association avec l'éfavirenz.

	Effet Amlodipine	Atorvastatine	Commentaire
Rifampine		Administration concomitante***: Les rapports de l'ASC et de la C_{max} 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*** : ↓ de 80 % de l'ASC et ↓ de 40 % de la C_{max} lors de l'administration 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 del'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et inhibition du transporteur OATP1B1qui 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.
Acide fusidique		Bien qu'aucune étude visant à établir les interactions entre l'atorvastatine présente dans bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique 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 de bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires)
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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Tacrolimus	Il se peut que la concentration sanguine de		Afin d'éviter les effets toxiques du tacrolimus, il faut surveiller sa concentration sanguine et en régler

Effet Amlodipine		Atorvastatine	Commentaire
	tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlodipine.		la dose au besoin chez les patients qui prennent aussi de l'amlodipine.

* Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur les interactions médicamenteuses, veuillez consulter les monographies respectives de Mylan-Amlodipine et de Mylan-Atorvastatin.

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

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

Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse n'est pas recommandé en raison de ses effets possibles sur les propriétés de l'amlodipine et de l'atorvastatine.

Amlodipine : Selon les données publiées, le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques de certains bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines en inhibant le cytochrome P450. L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse et d'une dose unique de 10 mg d'amlodipine par voie orale à 20 volontaires bien portants n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique de l'amlodipine. L'étude n'a toutefois pas permis d'évaluer l'effet du polymorphisme génétique de la CYP3A4, principale enzyme responsable de la biotransformation de l'amlodipine. Par conséquent, la prise concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est pas recommandée, puisque cela peut entraîner une hausse de la biodisponibilité du médicament chez certains patients et ainsi augmenter ses effets hypotenseurs.

Atorvastatine : L'administration concomitante de jus de pamplemousse risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine. Une consommation équivalant à 1,2 litre par jour a donné lieu à une ASC de l'atorvastatine 2,5 fois plus élevée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Mylan-Amlodipine/Atorvastatin est une association médicamenteuse composée de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique, qui n'est pas destinée au traitement initial.

La posologie de Mylan-Amlodipine/Atorvastatin doit être individualisée en fonction de la tolérance du patient et de l'efficacité de chacun des composants, dont la dose doit être réglée

de la manière expliquée ci-dessous.

Mylan-Amlodipine/Atorvastatin peut être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments.

Amlodipine

Administration chez l'adulte

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

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

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

Administration dans les cas de dysfonction hépatique

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

Administration chez l'enfant

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique chez les enfants.

La posologie antihypertensive efficace du médicament administré par voie orale chez les patients de 6 à 17 ans est de 2,5 à 5 mg, une fois par jour. Les doses quotidiennes supérieures à 5 mg n'ont fait l'objet d'aucune étude. Il convient de choisir la posologie en fonction des besoins médicaux du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Atorvastatine

Avant de recevoir un traitement par l'atorvastatine, le patient doit être soumis à une diète hypocholestérolémiante standard, qui doit se poursuivre durant le traitement. Au besoin, un programme de réduction pondérale et d'exercice physique doit être établi.

Avant d'entreprendre un traitement par l'atorvastatine, il convient d'exclure les causes secondaires des hausses des taux plasmatiques de lipides. Il faut également procéder à un bilan lipidique.

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

La dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 ou de 20 mg, 1 fois par jour, selon la réduction du taux de C-LDL que l'on souhaite obtenir. Chez les patients ayant besoin d'une forte réduction du taux de C-LDL (supérieure à 45 %), le traitement peut être amorcé à la dose de 40 mg, 1 fois par jour. L'intervalle posologique de l'atorvastatine est de 10 à 80 mg, 1 fois par jour. L'atorvastatine peut être administrée à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments, mais elle doit être administrée le soir de préférence. La réponse au traitement se manifeste dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement et atteint habituellement son maximum après 2 à 4 semaines. Cette réponse se maintient durant le traitement de longue durée. Le réglage de la posologie, s'il y a lieu, doit se faire à intervalles de 2 à 4 semaines. La dose maximale est de 80 mg par jour.

La posologie de l'atorvastatine doit être individualisée en fonction des taux de C-LDL et de TG et du rapport CT/C-HDL avant le traitement, de manière à parvenir aux valeurs lipidiques recommandées au moyen de la plus faible dose nécessaire pour atteindre le taux de C-LDL souhaité. Les taux de lipides doivent être mesurés périodiquement et la posologie de l'atorvastatine modifiée, au besoin, d'après les taux cibles recommandés dans les directives.

Dyslipidémies graves

Chez les patients souffrant de dyslipidémies graves, y compris l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote et la dysbêtalipoprotéinémie (type III), il peut être nécessaire d'administrer l'atorvastatine à des doses plus élevées (jusqu'à 80 mg/jour) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, Effets musculaires et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique chez les enfants**.**

Dans cette population, la posologie initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et la posologie maximale recommandée est de 20 mg par jour (les doses quotidiennes supérieures à 20 mg n'ont fait l'objet d'aucune étude chez cette population de patients). La posologie doit être adaptée en fonction des objectifs de traitement recommandés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants). Il convient d'ajuster la posologie à intervalles de 4 semaines ou plus.

Prévention de la maladie cardiovasculaire

Les essais cliniques consacrés à l'évaluation de l'atorvastatine pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde ont porté sur une dose d'atorvastatine de 10 mg, 1 f.p.j.

Pour la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, la posologie optimale va de 10 à 80 mg d'atorvastatine, 1 f.p.j.; le choix de la dose est laissé à la discrétion du médecin qui devra prendre en considération les bienfaits escomptés et le facteur innocuité pour chaque patient traité.

Traitement concomitant

Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Insuffisance rénale

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale.

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage par le bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique chez l'être humain.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Amlodipine

Symptômes

Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive entraînant une hypotension marquée, qui peut se prolonger, et parfois, une tachycardie réflexe. Chez l'humain, les cas de surdosage par l'amlodipine sont rares. Après l'absorption de 105 à 250 mg d'amlodipine, certains patients sont demeurés normotendus qu'ils aient ou non subi un lavage d'estomac, alors qu'un patient a fait une chute de tension (90/50 mmHg) qui s'est résorbée après correction du volume plasmatique. Un patient qui avait absorbé 70 mg d'amlodipine et une benzodiazépine est tombé en état de choc, lequel s'est montré réfractaire au traitement. Le patient est alors décédé. Chez un enfant de 19 mois qui avait absorbé 30 mg d'amlodipine (environ 2 mg/kg), on n'a observé aucun signe d'hypotension, sauf de la tachycardie (180 battements/min). On lui a administré du sirop d'ipéca 3 heures et demie après l'ingestion et on l'a gardé en observation (jusqu'au lendemain); on n'a noté aucune séquelle.

Traitement

Une hypotension d'importance clinique due à un surdosage nécessite un traitement d'appoint du système cardiovasculaire incluant des périodes fréquentes de surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire, l'élévation des membres et la surveillance du volume circulant et de la diurèse. Un vasoconstricteur (comme la norépinéphrine) peut être utile pour rétablir le tonus vasculaire et la tension artérielle, à la condition qu'il n'y ait aucune contre-indication. Étant donné que l'amlodipine se lie en grande partie aux protéines, il est peu probable que l'hémodialyse soit d'une grande utilité. L'administration de gluconate de calcium par la voie intraveineuse peut contribuer à corriger les effets du blocage des canaux calciques. Il y a prolongation de la clairance de l'amlodipine chez les patients âgés et chez ceux dont la fonction hépatique est altérée. Étant donné que l'absorption de l'amlodipine se fait lentement, le lavage d'estomac peut parfois être utile.

Atorvastatine

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le surdosage par l'atorvastatine. En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique et les mesures de soutien nécessaires. Étant donné la forte capacité de liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, il est peu probable que

l'hémodialyse augmente de manière significative la clairance du médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Effet antihypertenseur/antiangineux du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique

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

- Hypertension : L'amlodipine abaisse la tension artérielle en entraînant une vasodilatation artérielle périphérique et en réduisant la résistance vasculaire périphérique.

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

Effet hypolipidémiant du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique

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

L'atorvastatine provoque une réduction du taux de cholestérol LDL (C-LDL), du nombre de particules de LDL, du taux de cholestérol des lipoprotéines de très faible densité (C-VLDL), du

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

Des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont permis d'établir qu'un taux élevé de C-LDL, un faible taux de C-HDL et un taux élevé de TG favorisaient l'athérosclérose chez l'humain et représentaient des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Certaines études ont également démontré que le rapport cholestérol total (CT)/C-HDL constituait le meilleur facteur prédictif de coronaropathie. En revanche, un taux élevé de C-HDL s'associe à un risque cardiovasculaire moindre. Les traitements médicamenteux qui abaissent le taux de C-LDL ou de TG tout en augmentant le taux de C-HDL ont entraîné une diminution de la mortalité et de la morbidité d'origine cardiovasculaire.

Pharmacodynamie :

Bésylate d'amlodipine/Atorvastatine calcique

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

Amlodipine

Hémodynamique

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

Chez l'humain, on n'a pas observé d'effet inotrope négatif après l'administration d'amlodipine aux doses recommandées, mais cet effet a été observé chez l'animal de laboratoire. L'évaluation hémodynamique de la fonction cardiaque au repos et à l'effort (ou après une stimulation) chez des angineux dont la fonction ventriculaire était normale a démontré une légère hausse de l'indice cardiaque sans effet marqué sur l'indice dP/dt ni sur la pression ou le volume télédiastolique du ventricule gauche.
Chez des hypertendus ayant une fonction rénale normale, l'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine a entraîné une baisse de la résistance vasculaire rénale et une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal efficace sans altérer la fraction de filtration.

Effets électrophysiologiques

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

Atorvastatine

Pharmacologie chez l'humain

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

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

Des études cliniques et épidémiologiques ont associé le risque de coronaropathie aux taux élevés de CT et de C-LDL et aux taux faibles de C-HDL. Ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines contribuent largement à l'apparition de la maladie. Comme les LDL, les lipoprotéines riches en cholestérol, dont les VLDL, les IDL et les remnants, peuvent favoriser l'athérosclérose. Des taux accrus de triglycérides plasmatiques font souvent partie d'une triade, comprenant aussi de faibles taux de C-HDL et la présence de petites particules de LDL, et sont fréquemment combinés à des facteurs de risque métaboliques non lipidiques de coronaropathie (syndrome métabolique). Des études cliniques ont aussi démontré que le taux sérique de triglycérides peut être un facteur de risque indépendant de coronaropathie. Le risque coronarien est particulièrement élevé si l'hypertriglycéridémie est due à une augmentation des IDL ou si elle est associée à une diminution du taux de C-HDL ou à une augmentation du taux de C-LDL. De

plus, l'hypertriglycéridémie est associée à un accroissement du risque de pancréatite. Malgré l'existence de données cliniques épidémiologiques et préliminaires permettant d'associer de faibles taux de C-HDL et une triglycéridémie élevée à la coronaropathie et à l'athérosclérose, l'effet indépendant d'une élévation du taux de C-HDL ou d'un abaissement du taux de triglycérides sur le risque de mortalité et de morbidité par atteinte coronarienne ou vasculaire cérébrale n'a pas été démontré par des études prospectives et rigoureuses de l'issue. D'autres facteurs, comme les interactions entre les lipides/lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, contribuent également à la survenue de l'athérosclérose et à ses complications chez l'humain. Quelles que soient les méthodes d'intervention adoptées (régime à faible teneur en matières grasses/cholestérol, dérivation iléale partielle ou traitement médicamenteux), un traitement efficace de l'hypercholestérolémie/la dyslipidémie a invariablement entraîné une réduction du risque de coronaropathie.

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

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

Pharmacocinétique

Absorption

Bésylate d'amlodipine/Atorvastatine calcique

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

La biodisponibilité de l'amlodipine provenant du comprimé de bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique n'a pas été modifiée par la prise de nourriture, comme le montrent la C_{max} et l'ASC. Les aliments réduisent la vitesse et le degré d'absorption de l'atorvastatine provenant du comprimé de bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique d'environ 32 % et 11 %, respectivement. Des baisses similaires des concentrations plasmatiques ont été

observées lorsque l'atorvastatine a été prise avec des aliments, sans réduction de l'effet sur les taux de C-LDL.

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

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

Distribution

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

Atorvastatine :
Le volume de répartition moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. L'atorvastatine est liée à ≥ 98 % aux protéines plasmatiques. Le rapport sang/plasma d'environ 0,25 dénote une faible pénétration du médicament dans les hématies. Selon les observations effectuées chez le rat, l'atorvastatine pourrait être sécrétée dans le lait maternel humain (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Biotransformation

Amlodipine :
L'amlodipine subit une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP 3A4. L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) par le foie.

Atorvastatine :
L'atorvastatine est fortement métabolisée en dérivés ortho-hydroxylés et para-hydroxylés par

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

Excrétion

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

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur la pharmacocinétique chez l'enfant.

Personnes âgées

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

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

Sexe

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

Race

Atorvastatine :
Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont comparables chez les Noirs et chez les Blancs.

Insuffisance hépatique

Amlodipine :
Après l'administration orale d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine à des patients atteints d'une insuffisance chronique, légère ou modérée, de la fonction hépatique, on a observé une hausse de 40 % environ de l'ASC de l'amlodipine, comparativement à des volontaires sains. Cette hausse s'explique probablement par une baisse du coefficient d'élimination de l'amlodipine, étant donné que la demi-vie d'élimination du médicament est passée de 34 heures chez de jeunes sujets sains à 56 heures chez des patients âgés atteints d'insuffisance hépatique.

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

Insuffisance rénale

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

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

STABILITÉ ET CONSERVATION
Conserver à une température de 15°C à 30°C

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION
Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin sont formulés pour l'administration par voie orale. Les comprimés renferment du bésylate d'amlodipine et de l'atorvastatine calcique et sont disponibles en plusieurs teneurs, soit 5mg/10mg, 5mg/20mg, 5mg/40mg, 5mg/80mg, 10mg/10mg, 10mg/20mg, 10mg/40mg, et 10mg/80mg, respectivement.

Les descriptions proposées pour les comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg, 5/80 mg 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg sont les suivantes.

Comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 5/10 mg :
Un comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant la gravure « AE 1 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face.

Comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 5/20 mg :
Un comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant la gravure « AE 2 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face.

Comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 5/40 mg :
Un comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant la gravure « AE 3 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face.

Comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 5/80 mg :
Un comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant la gravure « AE 4 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face.

Comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 10/10 mg :
Un comprimé pelliculé bleu, de forme ovale et biconvexe, portant la gravure « AE 5 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face.

Comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 10/20 mg :
Un comprimé pelliculé bleu, de forme ovale et biconvexe, portant la gravure « AE 6 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face.

Comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 10/40 mg :
Un comprimé pelliculé bleu, de forme ovale et biconvexe, portant la gravure « AE 7 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face.

Comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin dosés à 10/80 mg :
Un comprimé pelliculé bleu, de forme ovale et biconvexe, portant la gravure « AE 8 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face.

Conditionnement

5/10 mg : Flacons en PEHD de 90 et de 500 comprimés
5/20 mg : Flacons en PEHD de 90 et de 500 comprimés
5/40 mg : Flacons en PEHD de 90 et de 500 comprimés
5/80 mg : Flacons en PEHD de 90 comprimés
10/10 mg : Flacons en PEHD de 90 et de 500 comprimés
10/20 mg : Flacons en PEHD de 90 et de 500 comprimés
10/40 mg : Flacons en PEHD de 90 et de 500 comprimés
10/80 mg : Flacons en PEHD de 90 comprimés

Chaque comprimé Mylan-Amlodipine/Atorvastatin contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, silice colloïdal anhydre, croscarmellose de sodium, hydroxypropylcellulose, L-arginine, stéarate de magnésium, amidon prégélifié et carbonate de soude anhydre.

Les comprimés Mylan-Amlodipine/Atorvastatin contenant 5 mg d'amlodipine sont enrobés d'une pellicule blanche et les comprimés contenant 10 mg d'amlodipine, d'une pellicule bleue.

Enrobage :

Le blanc Opadry AMB OY-B-28920 contient de l'alcool polyvinylique, du talc, de la lécithine et de la gomme de xanthane.

Le bleu Opadry AMB 80W50829 contient de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du talc, de la laque d'aluminium bleue n^{o} 2/carmin d'indigo, de la lécithine et de la gomme de xanthane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Composant amlodipine du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique

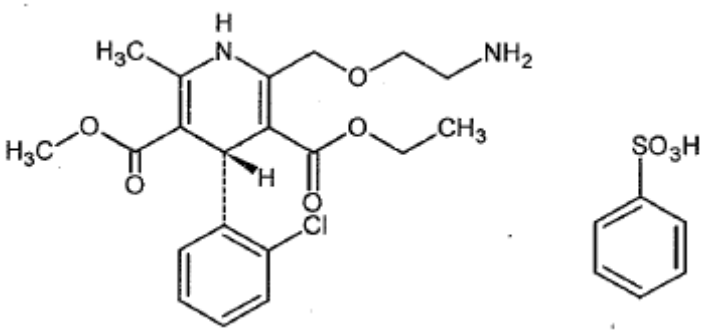
Dénomination commune : bésylate d'amlodipine

Dénomination chimique : benzosulfonate de 3 -éthyl-5-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)- 1 ,4-dihydro6-méthyl-3 ,5 -pyridinedicarboxylate

Formule moléculaire : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$

Masse moléculaire : 567,1 g/mol

Formule développée :



et énantiomère

Description : Le bésylate d'amlodipine est une poudre cristalline blanche.

Solubilité : Le bésylate d'amlodipine est légèrement soluble dans l'eau et modérément soluble dans l'éthanol

Point de fusion : 203ºC avec décomposition.

pKa : 9,02 à 23,5ºC.

Composant atorvastatine du bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique

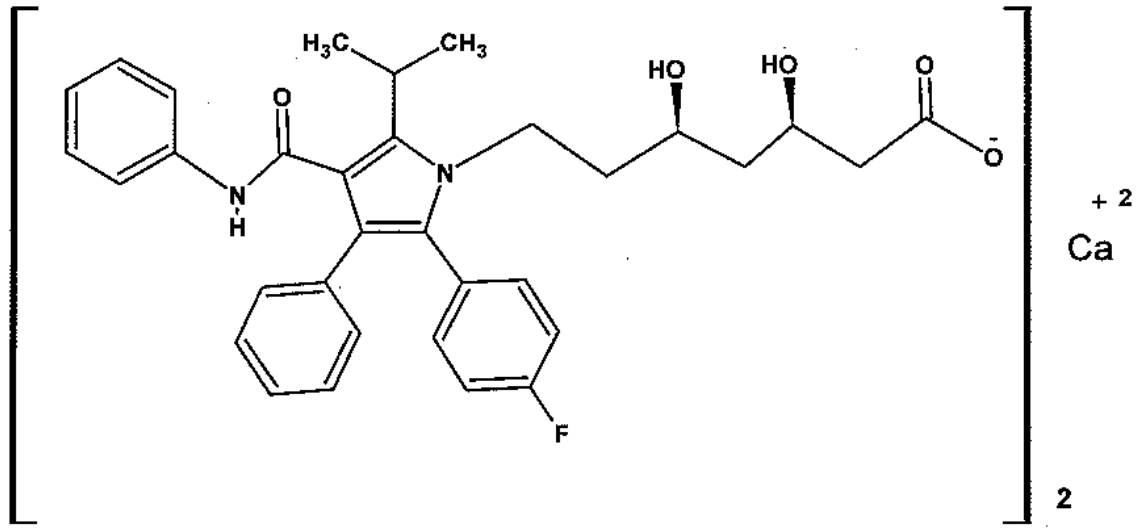
Dénomination commune : atorvastatine calcique

Dénomination chimique : [R-(R*,R*)] -2-(4-fluorophényl)-ß ,ö-dihydroxy-5-(1 -méthyléthyl)-3 -phényl-4- ,(phénylamino)carbonyl,-1 H-pyrrole- 1 -acide heptanoïque, sel calcique (2:1) trihydraté

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

Masse moléculaire : 1155,34 g/mol

Formule développée :



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

Solubilité : L'atorvastatine calcique est pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses de pH inférieur ou égal à 4. L'atorvastatine calcique est très légèrement soluble dans l'eau distillée, dans un tampon phosphate et acétonitrile à pH 7,4, légèrement soluble dans l'éthanol, et complètement soluble dans le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique

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

Lors d'une étude à double insu, comparative avec placebo, un total de 1 660 patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie concomitantes ont reçu, 1 fois par jour, une des 8 associations de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique (5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg, 5/80 mg, 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg ou 10/80 mg), de l'amlodipine employée seule (5 mg ou 10 mg), de l'atorvastatine employée seule (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou un placebo. Après 8 semaines, toutes les associations d'amlodipine et d'atorvastatine ont entraîné des réductions liées à la dose et statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS) et du taux de C-LDL par rapport au placebo, sans modification globale de l'effet de l'un ou l'autre des composants sur la TAS et le taux de C-LDL (tableau 4).

Tableau 4 – Analyse d'efficacité primaire : Efficacité des traitements d'association pour réduire la TAS et les taux de C-LDL

Efficacité des traitements d'association pour réduire la tension artérielle systolique						
Paramètre/	**analyse**	**Placebo**	**ATO à 10 mg**	**ATO à 20 mg**	**ATO à 40 mg**	**ATO à 80 mg**
Placebo	Variation moyenne (MC) en mmHg	-2,9	-4,3	-6,1	-6,2	-6,6
AML 5mg	Variation moyenne (MC) en mmHg	-12,6	-13,6	-15,3	-12,8	-12,6
	IC à 95 %		-12,3/-6,3	-12,2/-6,2	-9,7/-3,6	-9, 0/-3,0
AML 10 mg	Variation moyenne (MC) en mmHg	-16,5	-15,9	-16	-16,5	-17,5
	IC à 95 %		-14,6/-8,5	-12,9/-6,8	-13,3/-7,2	-14,0/-7,9
Efficacité des traitements d'association pour réduire les taux de C-LDL						
Paramètre/	**analyse**	**Placebo**	**ATO à 10 mg**	**ATO à 20 mg**	**ATO à 40 mg**	**ATO à 80 mg**
Placebo	Variation moyenne (MC) en %	-1,2	-33,5	-39,5	-43,1	-47
AML 5 mg	Variation moyenne (MC) en %	-0,1	-39	-42,2	-44,9	-48,2
	IC à 95 %		-42,9/-34,9	-46,2/-38,2	-48,8/-40,8	-52,2/-44,2
AML 10 mg	Variation moyenne (MC) en %	-2,6	-36,6	-38,6	-43,2	-49,2
	IC à 95 %		-38,1/-30,0	-40,0/-32,0	-44,6/-36,7	-50,6/-42,6

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

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

Tableau 5 – Paramètres d'évaluation de l'efficacité obtenus lors de l'étude comparative avec placebo sur l'amlodipine/atorvastatine chez des patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie

	Placebo n = 239	**ATO 10 mg n = 200**	**AML 5 mg n = 201**	**ATO 10 mg et AML 5 mg n = 207**
Cibles tensionnelles du JNC VI*	29,7 %	32,3 %	54 %	51 %†
Taux de C-LDL cibles du NCEP ATP III	6,6 %	78,2 %	12,4 %	82,1 %**
Cibles du JNC VI et du NCEP ATP III*	3,5 %	28,6 %	8,3 %	45,5 %*†
Variation de la TA (mmHg)	-5,4/-3,3	-5,9/-4,2	-14,3/-8,9	-12,7/-8,2+
Variation du taux de C-LDL (%)	0,2	-33,9	-1,8	-37,2a

ATO : atorvastatine; AML : amlodipine; C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de faible densité ; TAS : tension artérielle systolique
** $p < 0,001$ vs amlodipine
† $p < 0,001$ vs atorvastatine
+ $p < 0,001$ vs atorvastatine et p non sign. vs amlodipine
a $p = 0,07$ vs atorvastatine et $< 0,001$ vs amlodipine
VALEURS INITIALES : taux de C-LDL = 163,5 mg/dL; TAS = 146,9 mmHg
***** Les cibles tensionnelles du JNC VII pour cette population concordent avec celles du JNC VI

Amlodipine

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

Effets sur l'angine de poitrine chronique stable : L'efficacité de l'amlodipine à une dose de 5 à 10 mg par jour en présence d'angine induite par l'exercice a été évaluée lors de 8 essais cliniques à double insu comparatifs avec placebo, d'une durée maximale de 6 semaines, menés chez 1038 patients (684 sous amlodipine, 354 sous placebo) atteints d'angine de poitrine chronique stable. Dans 5 des 8 études, la dose de 10 mg a permis d'obtenir des prolongations significatives de la période d'exercice (vélo ou tapis roulant). La durée de l'effort limité par des symptômes a augmenté en moyenne de 12,8 % (63 s) avec l'amlodipine à 10 mg et de 7,9 % (38 s) avec l'amlodipine à 5 mg. L'amlodipine à 10 mg a aussi fait augmenter le temps écoulé avant la survenue d'un décalage de 1 mm du segment ST lors de plusieurs études, en plus de réduire la fréquence des crises d'angine. L'efficacité soutenue de l'amlodipine chez les patients angineux a été démontrée pendant un traitement de longue durée. Chez les patients souffrant d'angine, les réductions de la tension artérielle (4/1 mmHg) et les variations du rythme cardiaque (+0,3 battement/min) n'ont pas été d'importance clinique.

Atorvastatine

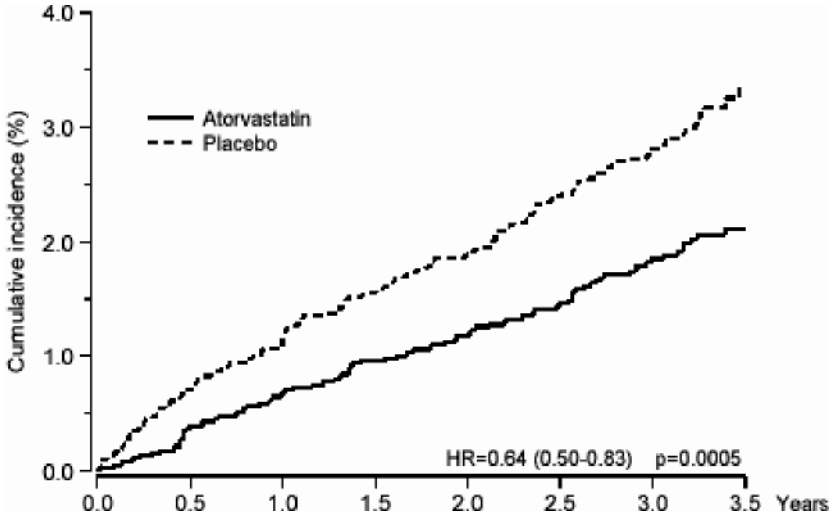
Prévention de la maladie cardiovasculaire

Au cours de l'essai ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), on a évalué l'effet de l'atorvastatine calcique relativement à la maladie coronarienne, mortelle ou non, auprès de 10305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans (moyenne de 63 ans) sans antécédents d'infarctus du myocarde et présentant un taux de CT égal ou inférieur à 6,5 mmol/L. Outre l'hypertension, tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque suivants : sexe masculin (81,1 %), âge égal ou supérieur à 55 ans (84,5 %), tabagisme (33,2 %), diabète (24,3 %), antécédents de maladie coronarienne chez un parent du premier degré (26 %), rapport CT/C-HDL égal ou supérieur à 6 (14,3 %), angiopathie périphérique (5,1 %), hypertrophie ventriculaire gauche (14,4 %), antécédents d'accident cérébrovasculaire (9,8 %), certaines anomalies à l'ECG (14,3 %), protéinurie ou albuminurie (62,4 %). Au cours de cet essai comparatif avec placebo, mené à double insu, les patients ont reçu un traitement antihypertensif (cibles tensionnelles pour les non-diabétiques : < 140/90 mmHg; pour les diabétiques : < 130/80 mmHg) et ont été affectés soit au groupe atorvastatine à 10 mg par jour (n = 5168), soit au groupe placebo (n = 5137), selon une méthode de randomisation « adaptative » qui tenait compte de la distribution de 9 caractéristiques initiales des patients déjà recrutés, afin de réduire le plus possible le déséquilibre de ces caractéristiques entre les 2 groupes. La durée médiane du suivi a été de 3,3 ans.

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

L'atorvastatine a entraîné une diminution significative du taux d'incidence des accidents coronariens (soit les accidents coronariens mortels [46 dans le groupe placebo contre 40 dans le groupe atorvastatine] et les infarctus du myocarde non mortels [108 dans le groupe placebo contre 60 dans le groupe atorvastatine]), s'associant à une diminution du risque absolu de 1,1 % et à une réduction du risque relatif de 36 % (les taux d'incidence étant de 1,9 % avec l'atorvastatine et de 3,0 % avec le placebo), $p = 0,0005$ (voir la figure 1). Cette réduction du risque correspond à un nombre de patients à traiter de 311 par année. La réduction du risque était uniforme, peu importe l'âge des patients et la présence ou non de tabagisme, d'obésité ou d'une atteinte rénale. L'effet de l'atorvastatine était observable quelle que soit la concentration initiale de cholestérol LDL. Les résultats n'étaient cependant pas concluants chez les femmes, en raison du faible nombre d'accidents cardiovasculaires.

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



Hypercholestérolémie

Il a été démontré que l'atorvastatine améliore significativement le bilan lipidique dans une variété de dyslipidémies. L'atorvastatine provoque une forte réduction du CT, du C-LDL, des TG et de l'apo B chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, d'hypercholestérolémie familiale ou non familiale ou d'hyperlipidémie combinée, y compris l'hyperlipidémie familiale combinée, et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Lors de 2 études dose-réponse multicentriques, comparatives avec placebo, menées à double insu auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson), l'administration d'atorvastatine 1 fois par jour pendant 6 semaines a provoqué une baisse du CT, du C-LDL, de l'apo B et des TG, ainsi qu'une augmentation du C-HDL (tableau 6). Une réponse thérapeutique était évidente dans les 2 semaines, et la réponse maximale était habituellement obtenue après 2 à 4 semaines.

Tableau 6 – Relation dose-réponse chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson) (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)[a]

Dose d'atorvastatine (mg 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] Résultats provenant de 2 études dose-réponse

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

Tableau 7 – Variations moyennes en pourcentage corrigées[a] du taux de C-HDL, des rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C non HDL/C-HDL et du taux de C-HDL initial ≤ 0,9 mmol/L chez des patients[b] atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson)

Dose d'atorvastatine (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 selon le modèle d'analyse de covariance des variables : étude, traitement et valeurs initiales

[b] Données compilées à partir de 24 essais comparatifs

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

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

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

Lors d'une autre étude multicentrique, comparative avec placebo, menée à double insu auprès de patients atteints d'hypertriglycéridémie, l'atorvastatine a provoqué une réduction des triglycérides proportionnelle à la dose, sans donner lieu à une redistribution des triglycérides entre les diverses fractions lipoprotéiniques (tableau 8).

Tableau 8 - Efficacité de l'atorvastatine chez des patients hypertriglycéridémiques (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

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

L'analyse des données combinées en fonction des types de Fredrickson révèle que la réduction des taux de CT, de C-LDL et d'apo B était similaire pour les types IIa et IIb. Cependant, la réduction des taux de C-VLDL et de TG était plus marquée pour les types IIb et IV (tableau 9).

Tableau 9 - Efficacité de l'atorvastatine en fonction des types de Fredrickson[a] (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

	Atorvastatine, 10 mg/jour		
Paramètre lipidique	**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

Une comparaison des résultats obtenus auprès de patients présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une hypercholestérolémie non familiale a révélé que l'atorvastatine a entraîné des réductions d'importance comparable pour le C-LDL, l'apo B et le rapport C non HDL/C-HDL, dans les 2 populations de patients (tableau 10).

Tableau 10 – Efficacité de l'atorvastatine chez des patients atteints d'HF hétérozygote ou d'hypercholestérolémie non familiale† (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

† Données provenant de plusieurs études

La comparaison des résultats obtenus chez des patients qui présentaient une hyperlipidémie familiale combinée (HFC) et chez des patients non atteints de cette maladie démontre que l'atorvastatine a provoqué une réduction du C-LDL, de l'apo B, du CT, du C-VLDL, des TG et du rapport C non HDL/C-HDL, et que cette réduction était comparable dans les 2 populations (tableau 11).

Tableau 11 – Efficacité de l'atorvastatine chez des patients atteints d'HFC et des patients non atteints d'HFC[†a] (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 10 mg 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 provenant de plusieurs études

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

Trois études multicentriques à double insu ont été effectuées chez des patients qui présentaient une hypercholestérolémie légère ou modérée. La proportion de patients traités par l'atorvastatine ayant satisfait aux critères du NCEP pour les taux cibles de C-LDL a été suivie durant 1 an. Après 16 semaines, de 46 à 74 % des patients recevant 10 mg par jour d'atorvastatine avaient atteint les taux cibles de C-LDL. Après 52 semaines, l'efficacité de l'atorvastatine (10 ou 20 mg par jour) s'est maintenue, et la proportion des patients qui avaient atteint les taux cibles de C-LDL allait de 50 à 78 %.

L'effet de l'atorvastatine a été évalué au cours d'études cliniques comparatives avec la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine. **Pour obtenir des renseignements concernant les résultats de ces études, consulter la rubrique RÉFÉRENCES.**

Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur les essais cliniques, veuillez consulter les monographies respectives de **Mylan-Amlodipine** et de **Mylan-Atorvastatin**.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude équilibrée, de type croisé avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de 31 volontaires adultes asiatiques de sexe masculin en santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence de 1x10mg/80mg Mylan-Amlodipine/Atorvastatin (comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique) (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle de 1x10mg/80mg [Pr]CADUET® (comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique) (Pfizer Canada Inc.).

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Amlodipine (1 x 10 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**À l'étude** *	**Référence**†	Rapport des moyennes **géométriques**[I]	Intervalle de **confiance à 90 %**
ASC_{0-72} (ng.h/mL)	254,58 260,31 (19,91)	257,09 261,06 (18,13)	99,02	93,57 -104,79
C_{max} (ng/mL)	6,08 6,21 (19,25)	6,26 6,38 (20,65)	97,22	90,89 -104,00
T_{max}[§] (h)	9,00 (5,00 -16,00)	9,00 (5,00 -16,00)		
$T_{½}$[€] (h)	43,57 (20,53)	46,39 (39,01)		

*Mylan-Amlodipine/Atorvastatin (bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique) en comprimés dosés à 10/80mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

†[Pr]CADUET® (bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique) en comprimés dosés à 10/80mg (Pfizer Canada Inc.) a été acheté au Canada.

[I]Selon les estimés moyens calculés par la méthode des moindres carrés.

[§]Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette).

[€] Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Atorvastatine (1x 80 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques [I]	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (ng.h/mL)	352,01 380,41 (34,60)	330,16 350,07(33,79)	106,62	94,28 - 120,57
$ASC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	359,04 386,87 (33,95)	336,12 356,08 (33,45)	106,82	94,68 - 120,51
C_{max} (ng/mL)	71,19 83,73 (66,50)	60,35 65,58 (46,85)	117,96	101,48 - 137,12
T_{max}[§] (h)	2,00 (05,00-5,00)	1,00 (05,00-5,00)		
$T_{½}$[€] (h)	9,06 (49,35)	8,87 (30,52)		

*****Mylan-Amlodipine/Atorvastatin (bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique) en comprimés dosés à 10/80mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

†[Pr]CADUET® (bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique) en comprimés dosés à 10/80mg (Pfizer Canada Inc.) a été acheté au Canada.

[I]Selon les estimés moyens calculés par la méthode des moindres carrés.

[§]Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette).

[€] Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Atorvastatine

Pharmacocinétique chez l'humain

Des études sur les interactions pharmacocinétiques ont été effectuées chez des sujets sains avec 3 antibiotiques macrolides : l'érythromycine et la clarithromycine (tous deux des inhibiteurs de la CYP 3A4) et l'azithromycine. L'administration concomitante d'atorvastatine et d'érythromycine ou de clarithromycine a provoqué une augmentation modérée des taux plasmatiques d'atorvastatine, alors que l'administration concomitante avec l'azithromycine n'a pas modifié les taux plasmatiques d'atorvastatine. Douze sujets en bonne santé ont reçu 10 mg d'atorvastatine les1[er] et 15[e] jours, et 500 mg d'érythromycine, 4 fois par jour, du 8[e] au 19[e] jour. L'érythromycine a provoqué une augmentation d'environ 40 % de la C_{max} et de l'ASC de l'atorvastatine. Dans une deuxième étude, une dose de 10 mg d'atorvastatine a été administrée 1 fois par jour pendant 8 jours, et la clarithromycine (500 mg, 2 fois par jour) ou l'azithromycine (500 mg, 1 fois par jour) a été administrée en concomitance du 6[e] au 8[e] jour (n = 12/traitement). L'administration concomitante de clarithromycine a provoqué une augmentation d'environ 80 % de l'ASC et d'environ 50 % de la C_{max} de l'atorvastatine. Toutefois, l'administration concomitante d'azithromycine n'a pas modifié de façon significative les taux plasmatiques d'atorvastatine.

Des études ouvertes de pharmacocinétique, à l'état d'équilibre, portant sur la digoxine, ont été effectuées auprès de sujets en bonne santé à des doses faibles et élevées d'atorvastatine. L'atorvastatine (10 mg ou 80 mg, 1 fois par jour; N = 11 et N = 12, respectivement) a été

administrée du 1er au 20e jour et la digoxine (0,25 mg, 1 fois par jour) du 11e au 20e jour. À l'état d'équilibre, l'atorvastatine à 10 mg par jour n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre. Cependant, à la suite de l'administration concomitante avec 80 mg d'atorvastatine 1 fois par jour, une augmentation de 15 % et de 20 %, respectivement, a été observée pour l'ASC et la C_{max} de la digoxine à l'état d'équilibre. Les patients prenant de la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Les effets de l'amlodipine sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine ont été évalués à l'état d'équilibre lors d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation, comparative avec placebo, menée auprès d'hommes adultes en bonne santé (N = 16). L'atorvastatine (80 mg, 1 fois par jour) a été administrée avec de l'amlodipine (10 mg, 1 fois par jour) ou un placebo, du 1er au 8e jour. Après une période de sevrage de 14 jours, l'autre association a été administrée du 22e au 29e jour. À l'état d'équilibre, l'administration concomitante de doses maximales d'atorvastatine et d'amlodipine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de l'atorvastatine, et aucune variation manifeste de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque n'a été observée.

L'effet du quinapril sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine a été évalué lors d'une étude sans insu, menée après répartition aléatoire chez des volontaires sains (N = 22). On a administré aux sujets une dose d'atorvastatine (10 mg), 1 fois par jour, du 1er au 14e jour, et une dose de quinapril (80 mg), 1 fois par jour, du 1er au 7e jour ou du 8e au 14e jour. Comparativement à celui de l'atorvastatine administrée seule, le T_{max} moyen de l'atorvastatine durant l'administration de quinapril, une fois la concentration à l'état d'équilibre, a été écourté de 1,25 heure, sans qu'on observe pour autant de variation de l'absorption, d'après l'ASC ou la $C_{max.}$ Aucun changement significatif n'a été observé sur les plans de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

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

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

Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur la pharmacologie, veuillez consulter les monographies respectives de **Mylan-Amlodipine** et de **Mylan-Atorvastatin.**

TOXICOLOGIE

Amlodipine

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

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

* Rats Sprague Dawley du Shizouka Lab Animal Centre, Hamamatsu, Japon
** Sel de bésylate
ind. Indéterminée : Les résultats n'ont pas permis de calculer la DL_{50}. Par conséquent, on indique la gamme des doses létales.

Dans les études par voie orale, les principaux signes cliniques étaient la somnolence, une baisse des mouvements spontanés, et chez le rat, du ptyalisme, de la dyspnée, du ptosis, du larmoiement, un blêmissement, de la cyanose, un pelage rude, un gonflement abdominal et éventuellement le coma. Après l'injection intraveineuse, les animaux sont morts rapidement après n'avoir manifesté que de la somnolence, de la tachypnée ou un ptosis.

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	Nbre d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)					
Chien	orale (gavage)	4 8 16	2 M	dose unique	À toutes les doses : une vasodilatation et une hausse du taux plasmatique d'aldostérone. À 4 mg/kg : une tachycardie compensatrice. À 8 mg/kg : chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, troubles respiratoires et diarrhée 48 h après la prise. Rétablissement après 5 j. Tachycardie compensatrice À 16 mg/kg : agonie et hyperthermie en moins de 24 h; hypotension corrigée en 2 à 6 j.; hausse passagère de la fréquence cardiaque. Examen histologique : congestion, œdème et hémorragie de la paroi auriculaire droite chez les 2 chiens à 16 mg/kg. L'hémorragie correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme sur l'amlodipine et d'autres vasodilatateurs (voir la toxicité à long terme). À chaque dose, 1 chien sur 2 a présenté une fibrose du ventricule gauche dans la zone sous-endocardique et dans le muscle papillaire postérieur. La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.
Chien (étude japonaise)	orale	3,5 7	1 M 1 F	dose unique	Mortalité : 1 chien mâle à 7 mg/kg. Baisse des mouvements spontanés et rougeur de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale. À 7 mg/kg : 1 femelle a eu des vomissements, 1 mâle a fait de l'hypothermie et est resté en décubitus. Hématologie-chimisme sanguin : Hausse de la numération leucocytaire et de l'azote uréique à 10 et à 5 mg/kg (mâles). La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.

TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N^br e d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
Souris	orale (aliments)	0 2,5 5 10	10 M 10 F	2 mois	À 10 mg/kg/jour : les souris sont mortes la 2e sem. de l'étude. À 5 mg/kg/jour (mâles et femelles) et à 2,5 mg/kg/jour (mâles) : hausse de la consommation d'eau. À 5 mg/kg/jour – pathologie : hausse du poids du cœur et du foie associée au médicament.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 4 16 32 64	12 M 12 F	1 mois	À 64 mg/kg/jour : tous les rats sont morts en moins de 9 jours. À 32 mg/kg/jour : 12 rats sur 24 sont morts; baisse de l'alimentation, inhibition de la croissance, ptosis, diminution des mouvements spontanés. À 16 et à 32 mg/kg/jour : l'ensemble des effets sur le poids cardiaque, la hausse de la diurèse, l'équilibre des électrolytes et les surrénales a été comparable à celui observé après l'étude de 6 mois ci-dessous. On a noté aussi une hausse de l'azote uréique sanguin à 16 mg/kg/jour chez les mâles et à 32 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	0 2 7 21	16 M 16 F	3 mois suivis d'une période de retrait de 1 mois	À 21 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance, hausse de l'azote uréique sanguin, hausse de la diurèse, effet sur l'équilibre électrolytique et sur les surrénales semblable à celui observé dans l'étude de 6 mois ci-dessous. Post mortem, on a noté aussi une dilatation de l'intestin grêle sans lésions morphologiques. À 7 mg/kg/jour : altération de l'excrétion urinaire des électrolytes. Aucun effet relié au médicament à la fin de la période de retrait de 1 mois.
Rat	Orale (gavage)	0 2,5 5 10	20 M 20 F	6 mois	À toutes les doses : effets rénaux : hausse de la diurèse et/ou de l'excrétion de Na-K-Cl, baisse de la concentration plasmatique de Na-K et/ou de Ca-Cl et hausse de l'urée; post mortem : hausse du poids du cœur. À 10 mg/kg/jour : effets rénaux : hausse du poids des reins. Histopathologie : épaississement de la zone glomérulée à 5 et à 10 mg/kg/jour.
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	1,4 7 18	30 M 30 F	12mois	(Après 6 mois, 5 animaux sacrifiés par sexe et par groupe) Mortalité : 3 rats (2 mâles et 1 femelle) à 18 mg/kg/jour. À 18 mg/kg/jour : ptyalisme, inhibition de la croissance; effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes et baisse du taux sérique des électrolytes; hausse de l'azote uréique sanguin. À 7 mg/kg/jour : inhibition de la croissance (mâles); effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes. Post mortem : hausse du poids des surrénales (à 18 mg/kg), hausse du poids relatif du cœur (18 et 7 mg/kg), dilatation de l'intestin grêle sans altération morphologique (18 mg/kg). Histopathologie – observation principale : hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg).

ESPÈCES	VOIE D'ADM	DOSE base mg/kg/jour	Nbr d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
Chien	Orale (gavage)	0,5 à 4	2 M 2 F	10 jours	Étude supplémentaire avec hausse graduelle de la dose (0,5 mg/kg/jour) À 4 mg/kg : mort de tous les chiens (4/4) précédée chez 3 chiens d'une baisse de la tension artérielle systolique, de bradycardie, de troubles du rythme et de la conduction. Les signes comprenaient le blêmissement, l'hypothermie et la prostration. Histopathologie : foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, les muscles papillaires et les oreillettes; congestion et/ou œdème de plusieurs organes (soit la paroi du tube digestif et de la vésicule biliaire et des tissus environnants et du tissu conjonctif entourant les 2 reins).
Chien	orale	0 0,25 0,5 1	3 M 3 F	6 mois	À toutes les doses : hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (non proportionnelle à la dose); baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque. À 1 mg/kg/jour – pathologie : hausse du poids relatif du cœur chez 4 chiens sur 6; on a noté une lésion inflammatoire de la paroi de l'oreillette droite que l'on a attribuée aux fortes variations hémodynamiques.
Chien	orale	0 0,125 0,25 0,5	4 M 4 F	12 mois	À 0,5 mg/kg/jour : baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque; hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles). À 0,5 mg/kg/jour – pathologie : lésions inflammatoires de la paroi de l'oreillette droite chez 1 chien sur 8, comme dans l'étude de 6 mois ci-dessus et hyperplasie gingivale diffuse.

MUTAGENÈSE

Étude	Espèce ou cellule	Dose	Voie d'adm.	Observations principales
Épreuve d'Ames (modifiée) Analyse quantitative sur gélose (AQG) et activation métabolique (AM) à l'aide de microsomes hépatiques	*Salmonella typhimurium* souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	10 – 0,02 mg/boîte de Pétri (AQG) 0,2 – 0,0005 mg/boîte de Pétri (AM)	*in vitro*	Aucun signe de mutations fréquentes.
Tests cytogénétiques *in vivo*	Moelle osseuse de souris	Dose unique de 20 mg/kg 10 mg/kg/jour durant 5 jours	*in vivo* p.o. s.c.	Aucun signe de cassure chromosomique ni d'effet mutagène.
Tests cytogénétiques *in vitro* Avec ou sans activation métabolique [enzymes microsomiques de foie de rat S-9]	Lymphocytes humains	Sans activation : 0,01 à 1000 µg/mL de milieu de culture Avec activation : 1,0 à 25 µg/mL de milieu de culture	*in vitro*	Sans activation : aucun signe de cassure chromosomique aux doses ≤ 1 µg/mL. Aux doses > 1 µg/mL, le produit a provoqué une inhibition mitotique. Activation : on n'a observé aucune activité clastique due au médicament aux doses ≤10 µg/mL. Aux doses plus élevées, il y a eu inhibition mitotique.
Analyse quantitative sur gélose (AQG) de l'urine de souris	Salmonella typhimurium Souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100	0, 1, 10 et 20 mg/kg	*in vivo* p.o.	Aucun cas d'excrétion d'un mutant.
Épreuve de mutation génétique L 5178Y/TK +/- avec ou sans fragment hépatique S-9.	cellules lymphomateuses de souris	1,2 – 38 µg/mL	*in vitro*	Aucun signe d'effet mutagène génétique.

CANCÉROGENÈSE

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

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/mg/kg/jour	N^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Fertilité					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	0 1,4 7 18	24 M + 24 F	mâles : 71 jours avant l'accouplement et durant celui-ci; femelles : 14 jours avant l'accouplement, durant celui-ci et jusqu'à 7 jours de gestation.	À 18 mg/kg : altération du gain de poids (femelles). Le médicament n'a eu aucun effet sur la copulation ni sur le taux de gravidité, ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.
Tératologie					
Rat (Charles River CD/SD)	orale (gavage)	0 2 5 10	20 F	du 6^{e} au 15^{e} jour après l'insémination; on a pratiqué une hystérectomie après 20 jours de gestation.	On n'a observé aucun effet.
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	3 7 18	34 F	du 7^{e} au 17^{e} jour après l'insémination; les 2/3 des femelles ont été sacrifiées après 21 jours de gestation; on a aussi observé la descendance F1.	Les femelles gravides mises à part, on n'a observé aucun effet. À 18 mg/kg : réduction de l'alimentation et du gain de poids.
Lapin (blanc japonais) étude japonaise	orale	3 7 18	18 ou 19 F	du 6^{e} au 18^{e} jour de gestation.	À 18 et 7 mg/kg : baisse du gain de poids maternel (18 mg/kg) et de l'alimentation (18 et 7 mg/kg). Aucun signe d'effet toxique sur les fœtus ni d'effet tératogène du médicament.
Effet périnatal et postnatal					
Rat (SD) étude japonaise	orale (gavage)	0 1,4 2,8 7,0	25 F	du 17^{e} jour de gestation jusqu'à 21 jours post-partum.	Comme celles de l'étude combinée sur la fertilité et l'effet périnatal ci-dessus; à la dose élevée (7 mg/kg/jour), on a observé des effets indésirables sur la parturition et sur le nombre de rejetons vivants à la naissance et 4 jours plus tard.

Atorvastatine

Toxicité aiguë

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

Tableau 12 – Études de toxicité aiguë (voie orale et intraveineuse) sur l'atorvastatine

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

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

Études sur la toxicité subaiguë et chronique

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

Tableau 13 – Organes cibles affectés par l'atorvastatine dans les études chez l'animal

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 effets nocifs observés au cours des études de toxicité à long terme chez le rat (52 semaines) et chez le chien (104 semaines).

Tableau 14 – Effets nocifs de l'atorvastatine dans les études à long terme

Espèces/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 une période de sevrage de 12 semaines (64e semaine), et non observé après 104 semaines de traitement.
ND = Non déterminée

Les résultats des études de toxicité à long terme indiquent que, à l'instar d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'atorvastatine a le foie comme principal organe cible. Cela n'a rien d'étonnant, étant donné que le foie est le principal siège des effets médicamenteux de l'atorvastatine et est le plus exposé au médicament administré par voie orale. Les études menées chez le rat et le chien ont mis en évidence une diminution des modifications hépatiques au fil du temps (les effets étaient moins prononcés au terme des 52 ou 104 semaines de l'étude), ce qui semble indiquer qu'il se produit une réponse adaptative au médicament.

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

Études de cancérogenèse et de mutagenèse

L'atorvastatine ne s'est pas révélée cancérogène chez le rat à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg

par jour administrées pendant 2 ans. La dose de 100 mg/kg par jour est 63 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (80 mg, soit 1,6 mg/kg pour un sujet de 50 kg), avec une ASC (0 à 24 heures) de 8 à 16 fois plus élevée.

L'atorvastatine a été administrée à des souris aux doses de 100, 200 ou 400 mg/kg par jour pendant 2 ans. La dose de 400 mg/kg a entraîné une augmentation de l'incidence de l'adénome hépatocellulaire chez les mâles et du carcinome hépatocellulaire chez les femelles. Cette dose représente 250 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg, et une exposition systémique d'après l'ASC (0 à 24 heures) de 6 à 11 fois plus élevée. Aucune preuve d'une augmentation de l'incidence de tumeurs liée au traitement n'a été présentée aux doses les plus faibles de 100 et 200 mg/kg par jour (c.-à-d. jusqu'à 125 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg et une exposition systémique d'après l'ASC [0 à 24 heures] 3 fois plus élevée).

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

Études sur la reproduction et la tératogenèse

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

Chez le chien, l'administration d'atorvastatine pendant 2 ans à des doses de 10, 40 ou 120 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable sur les spermatozoïdes et les paramètres du sperme, ni sur l'histopathologie des organes reproducteurs. L'atorvastatine ne s'est révélée tératogène ni chez le rat, ni chez le lapin.

RÉFÉRENCES

Bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique

1. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al*. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58

Amlodipine

1. Abernethy DR, Gutkowska J, Lambert MD. Amlodipine in elderly hypertensive patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S67-71.

2. Bernink PJLM, de Weerd P, ten Cate FJ, Remme WJ, Barth J, Enthoven R, Haagen FDM, Holwerda NJ, Klomps HC, *et al.* An 8-week double-blind study of amlodipine and diltiazem in patients with stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 1):S53-6.

3. Burris JF, Ames RP, Applegate WB, Ram CVS, Davidov ME, Mroczek WJ. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 1 2(Suppl 7): S98-102.

4. Cappuccio FP, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DRJ, Buckley MG, Miller MA, MacGregor GA. Effects of amlodipine on urinary sodium excretion, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide and blood pressure in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1991;5:115-19.

5. Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, Johnson BF, Reeves RL, Wombolt DG. A randomized placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate systemic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S103-6.

6. Gandhi, Sonja, et al. Calcium-Channel Blocker – Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. JAMA 310.23 (2013): 2544-2553. 7

7. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:154-7.

8. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1 988; 62:5 18-22.

9.Hosie J, Bremner AD, Fell PJ, James IGV, Saul PA, Taylor SH. Comparison of early side effects with amlodipine and nifedipine retard in hypertension. *Cardiology* 1992;80(Suppl 1):54-9.

10. Klein W, Mitrovic V, Neuss H, Schlepper M, Cocco G, Prager G, Fitscha P, Meisner W. A 6-week double-blind comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina pectoris receiving concomitant beta-blocker therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 1):S50-2.

11. Lopez LM, Thorman AD, Mehta JL. Effects of amlodipine on blood pressure, heart rate, catecholamines, lipids and responses to adrenergic stimulus. *Am J Cardiol* 1990;66:1269- 71.

12. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(Suppl 7):S89-93.

13. Lund-Johansen P, Omvik P, White W, Digranes O, Helland B, Jordal O, Stray T. Longterm haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. *J Hypertens* 1990;8(12):1129-36.

14. Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22(1):22-31.

15. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1991 ;41 (3):478-505.

16. Taylor SH. Amlodipine in post-infarction angina. *Cardiology* 1992;80(Suppl 1):26-30.

17. Taylor SH, Lee P, Jackson N, Cocco G. A double-blind, placebo-controlled, parallel dose- response study of amlodipine in stable exertional angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 1):S46-9.

18. Toupance O, Lavaud S, Canivet E, Bernaud C, Hotton JM, Chanard J. Antihypertensive effect of amlodipine and lack of interference with cyclosporine metabolism in renal transplant recipients. *Hypertension* 1994; 24(3):297-300.

19. Treatment of Mild Hypertension Research Group. The treatment of mild hypertension study: a randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med* 1991; 151:1413-23.

20. Varonne J, Investigators of Study AML-NY-86-002. The efficacy and safety of amlodipine in the treatment of mild and moderate essential hypertension in general practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(Suppl 1):S30-3.

21. Vetrovec G, Dailey S, Kay GN, Epstein A, Plumb V. Hemodynamic and electrophysiologic effects of amlodipine, a new long-acting calcium antagonist: preliminary observations. *Am Heart J* 1989;118(5Pt2):1 104-5.

Atorvastatine

1. Alaupovic P, Heinonen T, Shurzinske L, Black DM. Effect of a new HMG-Coa reductase inhibitor, atorvastatin, on lipids, apolipoproteins, and lipopotein particles in patients with elevated serum cholesterol and triglyceride levels. *Atherosclerosis* 1997; 133:123-133.

2. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, Keilson LM, Brown V, Miller VT, Shurzinske LJ, Black DM. Efficacy and Safety of a New HMG-CoA Reductase Inhibitor, Atorvastatin, in Patients With Hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996;275:128-133.

3. Bakker-Arkema RG, Nawrocki JM, Black DM. Safety profile of atorvastatin-treated patients with low LDL-cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2000; 149:123-129.

4. Barter PJ, Ryes KA. High-density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 121: 1-12

5. Bertolini S, Bitollo Bon G, Campbell LM, Farnier M. Langan J, Mahla G, Pauciullo P, Sirtori C, Egros F, Fayyad R, Nawrocki J. The efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 130:191-197.

6. Best JD, Nicholson GC, O'Neal DN, Kotowicz M, Tebbutt NC, Chan K-W, Sanders K. Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes, Nutrition and Metabolism* 1 996; 9:74-80.

7. Black DM. Atorvastatin: a step ahead for HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1995; 10:307-310.

8. Bocan TMA, Ferguson E, McNally W, *et al.* Hepatic and nonhepatic sterol synthesis and tissue distribution following administration of a liver selective HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981: comparison with selected HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 1992;1123:133-44.

9. Bocan TMA, Mazur MJ, Bak Mueller S, *et al.* Antiatherosclerotic activity of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cholesterol-fed rabbits: a biochemical and morphological evaluation. *Atherosclerosis* 1994;1 11:127-42.

10. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, *et al.* Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, and simvastatin. *JACC* 1998; 32(3):665-672.

11. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin following drug administration to normocholesterolemic subjects in morning and evening. *J Clin Pharmacol* 1996;36:604-609.

12. Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton-Craig I, Tallis G, Best J, West M, Sullivan D, Bracs P, Black D. A multicenter, double-blind, 1-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997;80:39-44.

13. Davidson MM, McKenny JM, Stein EA, Schrott HG, Bakker-Arkema RG, Fayyad R, Black DM, for the Atorvastatin Study Group I. Comparison of one year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1475-1481.

14. Davignon J. Atorvastatin: a statin with a large spectrum of action. *Atherosclerosis* 1997; 2(6):243-252.

15. Davignon J. Prospects for Drug Therapy for Hyperlipoproteinemia. *Diab Metab* 1995; 21:139-146.

16. Duell PB, Connor WE, Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998;8 1:368-369.

17. Edwards DJ, Bellevue FH, Woster PM. Identification of 6',7'-Dihydrobergamottin, a Cytochrome P-450 Inhibitor, in Grapefruit Juice. *Drug Metabolism and Disposition* 1996;24: 1287-90.

18. Gibson DM, Bron NJ, Richens A, Hounslow NJ, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of Age and Gender on Pharmacokinetics of Atorvastatin in Humans. *J Clin Pharmacol* 1996;36:242-246.

19. Heinonen TM, Schrott H, McKenney JM, Sniderman AD, Broyles FE, Zavoral JH, Kivel K, Black DM. Atorvastatin, a New HMG-CoA Reductase Inhibitor as Monotherapy and Combined With Colestipol. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1996; 1(2): 117-122.

20. Heinonen TM, Stein E, Weiss SR, McKenney JM, Davidson M, Shurzinske L, Black DM. The lipid-lowering effects of atorvastatin, a new HMG CoA reductase inhibitor: results of a randomised, double-blind study. *Clin Ther* 1996;18(5):853-63.

21. Hermann, M. *et al*. Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients (lettres à la rédaction). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 76, n^{o} 4: 388-391 (octobre 2004).

22. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, *et al.* Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Card* 1998; 81:582-587.

23. Kantola T, Kivisto K, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics,* vol. 64, n^{o} 1: 58-65 (juillet 1998).

24. Laaskonen R, Ojala JP, Tikanen MJ, Himberg JJ. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:313-17.

25. Leiter L, Bhalla P. Atorvastatin calcium: A new HMG-CoA reductase inhibitor. Can J Clin Pharmacol 1998;5(3):138-154.

26. März W, Wollschläger H, Klein G *et al.* Safety of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Atorvastatin Versus Simvastatin in a Coronary Heart Disease Population (the TARGET TANGIBLE Trial). *Amer Jour Card* 1999; 84:7-13.

27. Marais AD, Firth JC, Bateman M, Jones J, Mountney J, Martens C. Atorvastatin: an effective lipid lowering agent in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 18(8):1527-1531.

28. Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundaresen P. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 68 n^{o} 4: 391-400 (octobre 2000).

29. McPherson R, Angus C, Murray P, Genest Jr. J, for the WATCH Investigators. Efficacy of Atorvastatin in Achieving National Cholesterol Education Program LDL-Cholesterol Targets in Women with Severe Dyslipidemia and CVD or Risk Factors for CVD: The Women's Atorvastatin Trial on Cholesterol (WATCH). *American Heart Journal* 2001; 141:949-56.

30. Naoumova RP, Marais AD, Mountney J, Firth JC, Rendell NB, Taylor GW, Thompson GR. Plasma mevalonic acid, an index of cholesterol synthesis in vivo, and responsiveness to HMG-CoA reductase inhibitors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;1 19:203-213.

31. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien P-J, Johnes PH, Haber HE, Black DM. Reduction of LDL-cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:678-682, 981-04.

32. Ooi T, Heinonen T, Alaupovich P, Davignon J, Leiter L, Lupien P, Sniderman A, Tan M, Tremblay G, Sorisky A, Shurzinske L, Black D. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with combined hyperlipidemia: Comparison with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(9):1793-1799.

33. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, for the AVERT Investigators. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *NEJM* 1999; 326:70-76.

34. Posvar E, Radulovic L, Cilla DD Jr, Whitfield LR, Sedman AJ. Single-dose tolerance and pharmacokinetics of atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:728-31.

35. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of Food on the Bioavailability of Atorvastatin, an HMG-CoA Reductase Inhibitor. J Clin Pharmacol 1995;35:990-994.

36. Scanu AM. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor. Trends Cardiovasc Med 1991;1: 294-99.

37. Sliskovic DR, Roth BD, Bocan TMA. Tissue selectivity of HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs News & Perspectives* 1992;5:517-33.

Stern R, Abel R, Gibson GL, Besserer J. Atorvastatin does not alter the anticoagulant activity of warfarin. J Clin Pharmacol 1997; 37:1062-1064.

39. Monographie de produit : Caduet® (comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique) (C.P, Pharmaceuticals International C.V., Pfizer Canada Inc., licensee, numéro de contrôle 190090, Date de révision :18 février 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

(comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN :

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est un produit qui contient deux ingrédients actifs : l'amlodipine et l'atorvastatine. Ce produit vous a été prescrit parce que votre médecin a jugé qu'il était approprié dans votre cas de prendre ces deux médicaments.

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN afin de maîtriser votre hypertension (haute pression) et/ou de prévenir les crises d'angine (douleur à la poitrine) et pour aider à abaisser votre taux de cholestérol ou le taux d'autres lipides (matières grasses) dans votre sang (comme les triglycérides). Même si votre taux de cholestérol est dans les limites de la normale, il se peut que votre médecin vous prescrive MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN si votre tension artérielle est élevée et que vous présentez d'autres facteurs de risque, afin d'empêcher la survenue d'une maladie cardiovasculaire, comme la crise cardiaque.

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN ne constitue qu'une partie du traitement que le médecin planifiera avec vous afin de vous aider à rester en bonne santé. Selon votre état de santé et votre mode de vie, le médecin peut recommander :

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

L'administration de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN chez l'enfant n'est pas recommandée.

Les effets de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN :

La portion amlodipine de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN appartient à une classe de médicaments appelés bloqueurs des canaux calciques. Les bloqueurs des canaux calciques, comme l'amlodipine, empêchent le calcium d'entrer dans les cellules du cœur et des vaisseaux sanguins. Ils favorisent ainsi le relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui réduit la tension artérielle et diminue l'effort fourni par le cœur.

La portion atorvastatine de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN appartient à la classe de médicaments connus sous le nom de « statines », et plus précisément appelés inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'HMG-CoA réductase est une enzyme qui participe à la régulation du cholestérol dans l'organisme. Associées à une diète et à un programme d'exercice, les statines aident à maîtriser la quantité de cholestérol produite par l'organisme. Des taux élevés de cholestérol et d'autres matières grasses dans le sang peuvent provoquer une maladie du cœur en bloquant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur en sang et en oxygène.

L'atorvastatine contribue à :

- abaisser le taux de cholestérol LDL (le « mauvais » cholestérol), de triglycérides et des autres lipides (matières grasses) présents dans le sang;
- augmenter le taux de cholestérol HDL (le « bon » cholestérol);
- diminuer le rapport cholestérol total /cholestérol HDL (rapport CT/C-HDL), c'est-à-dire le rapport entre le mauvais et le bon cholestérol.

Suivez les instructions de votre médecin à la lettre.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN :

Ne prenez pas MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN si :

- vous êtes allergique au bésylate d'amlodipine et/ou à l'atorvastatine calcique, à d'autres médicaments de la classe des dihydropyridines, comme la félodipine et la nifédipine, ou à un des ingrédients non médicinaux de la préparation (voir la section « Les ingrédients non médicinaux »).

- vous avez reçu un diagnostic d'hypotension, ou « basse pression » (tension artérielle systolique de moins de 90 mm Hg).

- vous souffrez d'une maladie du foie évolutive ou présentez des augmentations inexpliquées des taux d'enzymes hépatiques.

- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Les ingrédients médicinaux :
Le bésylate d'amlodipine et l'atorvastatine calcique.

Les ingrédients non médicinaux :
Cellulose microcristalline, silice colloïdal anhydre, croscarmellose de sodium, hydroxypropylcellulose, L-arginine, stéarate de magnésium, amidon prégélifié et carbonate de soude anhydre, blanc Opadry AMB OY-B-28920 ou bleu Opadry AMB 80W50829.

La présentation :
Les comprimés MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN sont offerts en 8 associations amlodipine/atorvastatine : 5 mg/10 mg, 5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg, 5 mg/80 mg, 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg. Les formes posologiques contenant 5 mg d'amlodipine sont présentées sous forme de comprimés pelliculés blancs, et celles qui renferment 10 mg d'amlodipine, sous forme de comprimés pelliculés bleus.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Vous devez signaler à votre médecin toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire qui surviendrait au cours du traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN.

Ne changez jamais la posologie de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, sauf sur avis du médecin.

Avant de prendre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, informez-en votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous souffrez de troubles de la thyroïde;
- vous avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC (accident ischémique transitoire);
- vous consommez régulièrement *au moins trois* verres de boissons alcoolisées par jour;
- vous prenez un autre médicament pour réduire le cholestérol, tel qu'un fibrate (gemfibrozil, fénofibrate), de la niacine ou de l'ézétimibe;
- vous prenez tout autre produit vendu avec ou sans ordonnance, surtout ceux qui sont énumérés dans la section « Interactions médicamenteuses »;
- vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires;
- vous avez déjà souffert de troubles musculaires (douleur, sensibilité) après avoir utilisé un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (« statine ») tel que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine;
- vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- vous êtes diabétique (car votre dose de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN pourrait nécessiter un ajustement);
- vous avez subi une intervention chirurgicale ou une lésion des tissus;
- vous faites des exercices physiques très intenses;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous souffrez d'hypotension grave (basse pression);
- vous avez déjà présenté une réaction allergique après avoir pris l'un des médicaments suivants :
  - amlodipine et autres dérivés
    -nifédipine
    -félodipine
  - atorvastatine ou autres dérivés
    -simvastatine
    -lovastatine
    -pravastatine
    -fluvastatine
    -rosuvastatine
- vous prenez de la cyclosporine
- vous prenez de l'acide fusidique

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

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN peut causer des douleurs ou une faiblesse musculaires qui ne disparaissent pas, même après l'arrêt du traitement.

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN peut causer des douleurs ou une faiblesse musculaires qui ne disparaissent pas, même après l'arrêt du traitement.

Grossesse :
Avant de prendre ce médicament, discutez des questions suivantes avec votre médecin :

- Si vous allaitez, vous ne devriez pas prendre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, car ce médicament peut passer dans le lait maternel.
- Les composés à base de cholestérol sont des éléments essentiels au développement du fœtus. Les médicaments pour réduire le cholestérol peuvent nuire au fœtus. Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, discutez avec votre médecin des risques de ce genre de traitement pour le fœtus et de l'importance des méthodes de contraception.
- Ce médicament ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte, cessez immédiatement de prendre ce médicament et consultez votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il existe un risqué d'interaction entre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et d'autres substances médicamenteuses.
Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, ainsi que les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce. Vous devez également leur dire si vous consommez de l'alcool.

Produits qui peuvent interagir avec MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN :

- corticostéroïdes (médicaments semblables à la cortisone);
- cyclosporine;
- gemfibrozil;
- fénofibrate;
- bézafibrate;
- niacine (acide nicotinique) à des doses visant la régulation lipidique;
- spironolactone;
- cimétidine;
- érythromycine, clarithromycine ou antifongiques azolés (kétoconazole ou itraconazole);
- néfazodone;
- sulfate d'indinavir, mésylate de nelfinavir, ritonavir, mésylate de saquinavir, association lopinavir-ritonavir; télaprévir, tipranavir, darunavir, fosamprénavir;
- acide fusidique;
- digoxine;
- diltiazem;
- éfavirenz, rifampine;
- sildénafil, qui peut faire baisser la tension artérielle;
- bêtabloquants (médicaments employés pour abaisser la tension artérielle);
- les antiacides (usage fréquent) et MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN doivent être pris à 2 heures d'intervalle;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*);
- jus de pamplemousse;
- colchicine

Certains médicaments en vente libre peuvent être dangereux pour vous ou interagir avec MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN exactement selon les directives de votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Avalez les comprimés MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN avec de l'eau.

Posologie habituelle : L'intervalle posologique de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN s'étend de 5 mg/10 mg à 10 mg/80 mg par jour. La dose quotidienne maximale de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est de 10/80 mg. MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est offert dans un large éventail de doses. Votre médecin choisira la dose qui vous convient le mieux. Il déterminera quelle quantité de chacun des composés il vous faut prendre en fonction de votre état de santé et de votre tolérance aux médicaments.

Suivez à la lettre les directives posologiques que vous a fournies votre médecin. Prenez une seule dose de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN par jour. Ne changez jamais la posologie, sauf sur avis du médecin. Vous pouvez prendre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN avec ou sans aliments. Idéalement, pour ne pas oublier de dose, vous devriez prendre votre médicament chaque jour à la même heure. Suivez le traitement que vous et votre médecin avez planifié quant au régime alimentaire, à l'exercice, à la perte de poids et à l'abandon du tabac.

Il est important de savoir que les effets d'un taux élevé de cholestérol et de l'hypertension ne deviennent évidents qu'au fil du temps ou après une manifestation grave, comme une crise cardiaque. Vous et votre médecin surveillerez votre taux de cholestérol et votre tension artérielle afin de les abaisser et de les maintenir dans un intervalle sûr. Voici quelques conseils importants :

- Présentez-vous à toutes les visites de suivi prévues par votre médecin. Il est important de subir toutes les épreuves de laboratoire demandées par votre médecin. Ces épreuves permettront de surveiller votre état de santé général, par exemple le fonctionnement de vos reins et de votre foie, et le taux de sucre dans votre sang.
- Il est important que vous preniez tout votre médicament et que vous fassiez renouveler votre ordonnance à temps afin de ne pas sauter de dose.
- Ne consommez pas trop d'alcool pendant votre traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN. Vérifiez avec votre médecin quelle est la quantité maximale permise dans votre cas.
- Si vous tombez malade, devez subir une intervention chirurgicale ou avez besoin d'un autre traitement médical en plus de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, informez votre médecin ou votre pharmacien que vous prenez MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN.
- Si vous devez prendre d'autres médicaments (vendus avec ou sans ordonnance) pendant votre traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Si vous devez consulter un autre médecin pour quelque raison que ce soit, vous devez l'informer que vous prenez MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre comprimé à l'heure habituelle, prenez-le dès que vous vous en rendez compte, à moins que ce ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, communiquez sans tarder avec votre médecin, une infirmière, un pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

En plus de l'action recherchée, tout médicament peut causer des effets indésirables. MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est généralement bien toléré. Toutefois, consultez sans tarder votre médecin ou votre pharmacien si l'un des effets suivants persiste ou devient incommodant :

- douleurs au ventre ou maux d'estomac, vomissements, perte d'appétit et incapacité de manger, malaise, rots;
- flatulence, constipation, diarrhée;
- maux de tête, douleurs au cou;
- fièvre;
- perte de cheveux;
- éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons;
- insomnie (difficulté à dormir), étourdissements, fatigue, cauchemars;
- dysfonction érectile (difficulté à obtenir ou à garder une érection);
- vision brouillée, tintement d'oreilles.

Effets secondaires possibles associés à certaines statines :

- Problèmes respiratoires – Toux persistante, essoufflement ou fièvre
- Troubles de l'humeur – Dépression
- Troubles de la mémoire, confusion et perte de mémoire

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Enflure des chevilles	√		
Rare	Pancréatite (douleur intense dans le haut du ventre qui s'étend dans le dos)		√	
	Douleur musculaire qu'on ne peut expliquer		√	
	Crampes, sensibilité ou faiblesse musculaires		√	
	Faiblesse générale, en particulier si vous ne vous sentez pas bien		√	
	Urine brunâtre ou de couleur anormale		√	
	Augmentation de la fréquence, de la gravité et de la durée de l'angine de poitrine (douleurs à la poitrine)		√	
	Basse pression : Étourdissements, qu'ils soient ressentis ou non au moment de se lever après avoir été en position assise ou couchée	√		
	Changement du rythme cardiaque		√	
	Engourdissements ou picotements dans les mains ou les doigts	√		
	Essoufflement		√	
	Troubles de la vision		√	
	Jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	causée par une maladie appelé l'*hépatite* (inflammation du foie)			
Inconnu	Augmentation du taux de sucre dans le sang : besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la faim et de la soif	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C (température ambiante). Protégez-le de la chaleur et de l'humidité en évitant de le laisser dans la salle de bain ou dans la cuisine, par exemple.

Gardez toujours ce médicament hors de la portée des enfants.

Signalement des effets secondaires
Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignments liés à l'innocuité des produits.
3 façons de signaler :

- **Faire une déclaration en ligne au MedEffet;**
- **Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou**
- **Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :**
  - **Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789**
  - **Adresse postale :**
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 0701E
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

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

Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veuillez noter que tous les renseignements contenus dans ce document sont d'ordre général. Votre médecin et votre pharmacien sont vos principales sources d'information lorsqu'il est question de votre santé et des médicaments que vous prenez. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions relatives à votre santé, aux médicaments que vous prenez ou aux renseignements fournis dans ce dépliant.

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : 14 avril 2016