Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patients

[Pr]BIO-ATORVASTATIN

comprimés d'atorvastatine calcique

Pour utilisation orale

Comprimés ; 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg, d'atorvastatine

(sous forme d'atorvastatine calcique)

USP

RÉGULATEUR DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Saint-Léonard, Quebec
H1P3H8, Canada

Date d'autorisation :
2026-09-29

Numéro de contrôle : 502342

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 Mises en garde et précautions, Appareil locomoteur	09/2026

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de préparer la monographie de produit autorisé la plus récente ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... 4

1 INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques..... 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 8

4.5 Dose omise 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 9

7.1 Populations particulières..... 14

7.1.1 Femmes enceintes 14

7.1.2 Femmes qui allaitent 14

7.1.3 Enfants 15

7.1.4 Personnes âgées 15

8 EFFETS INDÉSIRABLES 16

8.1 Aperçu des effets indésirables 16

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... 16

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... 18
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation..... 19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 20
9.1 Interactions médicamenteuses graves..... 20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 20
9.3 Interactions médicament-comportement..... 21
9.4 Interactions médicament-médicament..... 21
9.5 Interactions médicament-aliment..... 33
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 33
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 33
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 33
10.1 Mode d'action 33
10.2 Pharmacodynamie..... 34
10.3 Pharmacocinétique..... 35
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 37
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 39
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 39
14 ÉTUDES CLINIQUES 40
14.1 Études cliniques, par indication..... 40
14.3 Études de biodisponibilité comparative..... 54
15 MICROBIOLOGIE..... 55
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 55
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN..... 58
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 59

Partie i : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Bio-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) est indiqué chez les adultes comme adjuvant aux changements du mode de vie, y compris l'adoption d'une diète, pour :

- réduire les taux trop élevés de CT, de C-LDL, de triglycérides, d'apolipoprotéine B (apo B) et le rapport cholestérol total (CT)/C-HDL de même que pour accroître le taux de C-HDL dans les cas d'hyperlipidémie et de dyslipidémie, y compris :
    - l'hypercholestérolémie primitive (type IIa);
    - l'hyperlipidémie combinée (ou mixte; type IIb), dont l'hyperlipidémie familiale combinée, indépendamment de la fraction lipidique en cause (cholestérol ou triglycérides);
    - la dysbêtalipoprotéinémie (type III);
    - l'hypertriglycéridémie (type IV); et
    - l'hypercholestérolémie familiale (homozygote et hétérozygote). En présence d'hypercholestérolémie familiale homozygote, Bio-ATORVASTATIN devrait être utilisé comme adjuvant à des traitements tels que l'aphérèse des LDL, ou en monothérapie si on ne peut avoir recours à ce type de traitement;
- prévenir la maladie cardiovasculaire et réduire le risque d'infarctus du myocarde dans les cas suivants :
    - chez les patients hypertendus n'accusant aucun signe clinique de maladie coronarienne, mais présentant au moins 3 autres facteurs de risque coronarien, notamment un âge égal ou supérieur à 55 ans, le sexe masculin, le tabagisme, le diabète de type 2, l'hypertrophie ventriculaire gauche, certaines anomalies de l'ECG, la microalbuminurie ou la protéinurie, un rapport cholestérol total/C-HDL égal ou supérieur à 6 et les antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce;
    - chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension n'accusant aucun signe clinique de maladie coronarienne, mais présentant d'autres facteurs de risque, notamment un âge égal ou supérieur à 55 ans, la rétinopathie, l'albuminurie ou le tabagisme. L'atorvastatine réduit aussi le risque d'AVC dans cette population;
    - chez les patients présentant des signes cliniques de maladie coronarienne.

1.1 Enfants

Enfants (de 10 à < 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé l'indication suivante dans cette population : comme adjuvant à une diète, afin de réduire les taux de CT, de C-LDL et d'apolipoprotéine B chez les garçons et les filles (après l'apparition des premières règles) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote si, après l'essai d'une diète, le taux de C-LDL demeure :

a. ≥ 4,9 mmol/L (190 mg/dL); ou

b. ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL), en présence d'antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ou d'au moins deux autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

(Voir 4.1 Considérations posologiques et 7.1.3 Enfants)

Enfants (< 10 ans) : L'efficacité et l'innocuité de l'atorvastatine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : À la lumière des données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'emploi de l'atorvastatine a été autorisé dans cette population pour toutes les indications (voir 1 INDICATIONS). Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2 Contre-indications

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

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- Hépatopathie évolutive ou élévations persistantes inexpliquées du taux sérique de transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).
- Grossesse et allaitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Femmes qui allaitent).
- Traitement associant des antiviraux contre le virus de l'hépatite C (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).
- Traitement associant la cyclosporine, un immunosuppresseur (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Avant de recevoir un traitement par Bio-ATORVASTATIN, 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 Bio-ATORVASTATIN, il convient d'exclure les causes secondaires des hausses des taux plasmatiques de lipides. Il faut également procéder à un bilan lipidique.
- On observe le plus souvent l'hypertriglycéridémie chez les patients atteints d'un syndrome métabolique (obésité abdominale, dyslipidémie athérogène [hypertriglycéridémie, présence de particules de LDL petites et denses et faible taux de C-HDL], insulinorésistance avec ou sans intolérance au glucose, hausse de la tension artérielle et présence de facteurs thrombogènes ou inflammatoires).
- Quand on prescrit un médicament, on doit veiller également à favoriser et à maintenir les changements du mode de vie à des fins thérapeutiques (réduction de l'apport en gras saturés et en cholestérol, perte de poids, augmentation de l'activité physique, augmentation de l'apport en fibres).
- La posologie de Bio-ATORVASTATIN 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 Bio-ATORVASTATIN modifiée, au besoin, d'après les taux cibles recommandés dans les directives.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

  La dose initiale recommandée de Bio-ATORVASTATIN 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. La gamme posologique de Bio-ATORVASTATIN est de 10 à 80 mg, 1 fois par jour. La réponse au traitement se manifeste dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement et atteint habituellement son maximum après 2 à 4 semaines. Cette réponse se maintient durant le traitement de longue durée. 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.

- Dyslipidémies sévères

  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 des doses plus élevées (jusqu'à 80 mg/jour) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Généralement, un traitement d'association avec un dérivé de l'acide fibrique doit être amorcé avec prudence après en avoir soupesé les risques et les bienfaits (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, et 9.4 Interactions médicament-médicament).

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

  La posologie initiale recommandée de Bio-ATORVASTATIN 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 1.1 Enfants et 14 ÉTUDES CLINIQUES). Il convient d'ajuster la posologie à intervalles de 4 semaines ou plus.

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

- Prévention de la maladie cardiovasculaire

  La posologie initiale recommandée de Bio-ATORVASTATIN pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde est de 10 mg par jour.

  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.

- Posologie dans l'insuffisance rénale

  Aux patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue ou d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min [< 0,5 mL/s]), il faut administrer la dose la plus faible de Bio-ATORVASTATIN (10 mg par jour) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

- Interruption du traitement

  Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par Bio-ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration du médicament (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

  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 réduire

la posologie ou cesser le traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Le traitement par Bio-ATORVASTATIN doit être interrompu temporairement ou définitivement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës et graves pouvant évoquer une myopathie ou qui présente un facteur de risque le prédisposant à l'insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex., septicémie, infection aiguë sévère, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques sévères, et convulsions non maîtrisées). Il faut mettre un terme au traitement par Bio-ATORVASTATIN en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie ou d'augmentation marquée des taux de créatinine kinase (CK) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur).

L'administration de Bio-ATORVASTATIN doit être interrompue définitivement si une hypersensibilité est soupçonnée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance).

Si on soupçonne une pneumopathie interstitielle, il faut interrompre l'administration de la statine (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Si des lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère surviennent au cours du traitement par Bio-ATORVASTATIN, il faut rapidement interrompre l'administration du médicament (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

4.4 Administration

Bio-ATORVASTATIN peut être administré à n'importe quel moment de la journée, mais le soir de préférence, avec ou sans aliments.

4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose à l'heure prévue, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins qu'il soit presque l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, le patient doit sauter la dose oubliée et prendre la suivante à l'heure prévue. Il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

5 Surdosage

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, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter sa clairance de manière significative (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Pour obtenir les renseignements les plus récents sur la gestion d'une surdose de médicament présumée, contacter votre centre antipoison de la région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et emballage

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : atorvastatine à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg (sous forme d'atorvastatine calcique)	Carbonate de calcium, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, talc et dioxyde de titane.

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

10 mg : Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe et pelliculé, portant sur une face la gravure « I10 » et rien sur l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30's, flacons de 100, 500 et de 1000 comprimés.

20 mg : Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe et pelliculé, portant sur une face la gravure « I20 » et rien sur l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30's, flacons de 100, 500 et de 1000 comprimés.

40 mg : Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe et pelliculé, portant sur une face la gravure « I40 » et rien sur l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30's, flacons de 100, 500 et de 1000 comprimés.

80 mg : Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe et pelliculé, portant sur une face la gravure « I80 » et rien sur l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30's et flacons de 100 et de 1000 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Il est important de demander aux patients de signaler à leur professionnel de la santé qu'ils ont déjà suivi un traitement par Bio-ATORVASTATIN ou un autre hypolipidémiant.

Appareil cardiovasculaire

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

La plus forte dose d'atorvastatine (80 mg) a été associée à un risque accru d'AVC hémorragique comparativement à un placebo dans une analyse a posteriori d'une étude clinique menée chez 4 731 patients ne souffrant pas de maladie coronarienne qui avaient subi un AVC ou un AIT au cours des six mois précédant le début de l'étude.

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.

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. Le taux de CoQ_{10} doit être mesuré lorsque l'état clinique du patient l'exige.

Système endocrinien et métabolisme

Fonction endocrinienne

Comme les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase interfèrent avec 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 nombreuse. On ignore s'ils exercent des effets sur l'axe pituitaire-gonadique chez la femme en préménopause.

Les patients traités par l'atorvastatine 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'HbA_{1c} ont été signalés avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en tant que classe. Dans certains cas où un risque élevé de diabète était présent, l'hyperglycémie a été suffisante pour faire évoluer les patients vers un état diabétique. Toutefois, les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur cette faible augmentation du risque. Une surveillance périodique de ces patients est recommandée.

Effet sur la lipoprotéine A [Lp(a)]

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

Patients atteints d'hypercholestérolémie sévère

Les doses plus élevées (80 mg par jour) qui sont nécessaires chez certains patients qui présentent une hypercholestérolémie sévère (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 sévère, qui sont âgés ou qui suivent un traitement concomitant par la digoxine ou des inhibiteurs de la CYP 3A4 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 9.4 Interactions médicament-médicament et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Effets hépatiques

Dans les études cliniques, 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 par l'atorvastatine. Lorsque la dose d'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 ni 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.

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

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

Appareil locomoteur

Interactions pharmacocinétiques

L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée à une myopathie sévère, 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 est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et peut, par conséquent, interagir avec des agents qui inhibent cette isoenzyme (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

Effets musculaires

Des effets sur les muscles du squelette, tels que la myalgie, la myosite, la myopathie et, dans de rares cas, la rhabdomyolyse, ont été 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 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 enjoindre les patients de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées, surtout si ces signes sont accompagnés de malaise ou de fièvre. Il faut mesurer le taux de CK chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une myopathie.

Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse : À l'instar des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, Bio-ATORVASTATIN 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 augmente avec l'administration concomitante de médicaments qui augmentent la concentration de l'atorvastatine dans l'organisme par inhibition de l'isoenzyme CYP 3A4 ou de protéines transporteuses (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, et 9.4 Interactions médicament- médicament).

On sait que les patients qui présentent une atteinte rénale sont prédisposés à la rhabdomyolyse associée à l'administration d'inhibiteurs de l'HMG-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.

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

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

Myasthénie grave/myasthénie oculaire

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

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

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et l'efficacité de ce médicament dans la réduction du taux de C-LDL chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sont comparables à celles qui ont été observées chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue, il faut administrer la dose la plus faible de Bio-ATORVASTATIN (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 sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min [< 0,5 mL/s]) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Sensibilité et résistance

Un syndrome apparent d'hypersensibilité a été signalé avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ce syndrome était défini par au moins une des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème angioneurotique, syndrome de type lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélique, vascularite, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, présence d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, malaise, dyspnée, nécroépidermolyse bulleuse aiguë, érythème polymorphe, incluant le syndrome de Stevens-Johnson. À ce jour, le syndrome d'hypersensibilité n'a toutefois pas encore été décrit.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des constituants essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). Bio-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. 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 2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.1 Femmes enceintes).

Fertilité : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de l'atorvastatine sur la fertilité humaine. Les études non cliniques n'ont révélé aucun effet sur la fertilité animale (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Bio-ATORVASTATIN est contre-indiqué au cours de la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Les études cliniques n'ont fourni aucune donnée sur le degré d'exposition lors de la grossesse. L'utilisation de Bio-ATORVASTATIN au cours de la grossesse n'a pas été documentée.

Bio-ATORVASTATIN ne devrait 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 Bio-ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé.

Les données provenant d'études expérimentales sur les animaux démontrent que les inhibiteurs

de l'HMG-CoA réductase peuvent nuire au développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité et ne s'est pas révélée tératogène. Toutefois, à des doses toxiques pour la mère, on a observé une toxicité fœtale chez le rat et le lapin. L'exposition des mères à de fortes doses d'atorvastatine a entraîné un retard dans le développement des ratons et a réduit la survie postnatale. Chez le rat, le passage transplacentaire a été confirmé (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'atorvastatine est excrétée dans le lait chez la femme. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent. Étant donné le risque d'effets indésirables chez le nouveau-né, les femmes qui prennent Bio-ATORVASTATIN ne doivent pas allaiter (voir2 CONTRE-INDICATIONS). Chez la rate, les concentrations d'atorvastatine dans le lait sont comparables à celles du produit dans le plasma.

7.1.3 Enfants

Comme les marges d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine observées chez les enfants (de 10 à < 18 ans) sont généralement semblables à la marge d'innocuité connue de l'atorvastatine chez les adultes, des mises en garde similaires s'appliquent à cette population de patients. Il convient de surveiller tout particulièrement les taux d'enzymes hépatiques (ASAT/ALAT) et de créatine kinase ainsi que l'apparition d'effets indésirables d'intérêt (comme les céphalées ainsi que les troubles gastro-intestinaux, ostéomusculaires et du tissu conjonctif). Les doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées chez cette population de patients.

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.

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

Il importe de recommander une méthode contraceptive efficace aux adolescentes qui prennent Bio-ATORVASTATIN (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1 Femmes enceintes).

L'atorvastatine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique comparative auprès d'enfants prépubères ou âgés de moins de 10 ans. Un nombre limité de données ont été recueillies au sujet de cette population dans le cadre d'études sans insu non comparatives (voir 1.1 Enfants, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants, et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants).

On a évalué pendant 1 an le traitement par l'atorvastatine, à une posologie allant jusqu'à 80 mg/jour, auprès de 8 enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants).

7.1.4 Personnes âgées

D'après les données cliniques accumulées auprès d'adultes âgés de 70 ans ou plus (n = 221) avec des doses d'atorvastatine pouvant atteindre 80 mg par jour, l'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine chez cette population seraient 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 la plus faible (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

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

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

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 % des patients sous placebo.

Le tableau 1 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 1 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients dans les études cliniques comparatives avec placebo

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

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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

Dans le cadre d'un essai comparatif de 26 semaines, mené auprès de filles ayant déjà eu leurs premières règles et de garçons (n = 187; 140 patients ont reçu de l'atorvastatine), on a observé

des marges d'innocuité et de tolérabilité semblables dans le groupe traité par l'atorvastatine à 10 à 20 mg par jour et dans le groupe placebo. Les effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients ont été les suivants : douleurs abdominales, dépression et céphalées (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES et 7.1.3 Enfants).

Il est ressorti d'une étude sans insu non comparative d'une durée de 3 ans réalisée auprès d'enfants de 6 ans ou plus atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote que la croissance physique (taille, poids et indice de masse corporelle [IMC]) et la maturation sexuelle (stade de Tanner) semblaient correspondre à la tendance observée chez les enfants de la population générale lorsque l'atorvastatine était utilisée conformément aux indications. En cas de déviation manifeste du percentile de croissance, il y a lieu de rechercher une anomalie de la croissance. Les marges d'innocuité et de tolérabilité chez les enfants se rapprochaient de la marge d'innocuité connue de l'atorvastatine chez les adultes. Il convient de surveiller tout particulièrement les taux d'enzymes hépatiques (ASAT/ALAT) et de créatine kinase ainsi que l'apparition d'effets indésirables d'intérêt (comme les céphalées ainsi que les troubles gastro-intestinaux, ostéomusculaires et du tissu conjonctif).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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 moins de 1 % des participants aux essais comparatifs :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Troubles oculaires : vision trouble

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

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

Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholostase, ictère cholostatique

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

Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs : fatigue musculaire, douleur au cou, myopathie, myosite, crampes musculaires

Troubles neurologiques : neuropathie périphérique, paresthésie

Troubles psychiatriques : cauchemars

Réactions cutanées et sous-cutanées : alopécie, éruption cutanée, prurit, urticaire

Troubles de l'appareil génito-urinaire : dysfonction érectile

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

Données d'étude clinique : On considérait comme importante sur le plan clinique la modification des résultats des épreuves de laboratoire lorsque les élévations du taux d'enzymes hépatiques ou du taux de créatine kinase dépassaient respectivement de 3 fois et de 5 fois la limite supérieure de la normale. Au total, 8 sujets ont présenté une telle élévation durant la phase à double insu. L'incidence de patients chez qui on a observé des taux enzymatiques anormalement élevés (ASAT/ALAT et créatine kinase) était donc supérieure à 4 % (8/187).

Cinq patients du groupe traité par l'atorvastatine et 1 patient du groupe placebo ont présenté une élévation du taux de créatine kinase dépassant de 5 fois la limite supérieure de la normale durant la phase à double insu, et 2 des 5 sujets traités par l'atorvastatine ont présenté une élévation du taux de créatine kinase dépassant de 10 fois la limite supérieure de la normale.

On a observé une élévation d'importance clinique du taux d'ALAT chez 2 sujets.

Analyses de laboratoire : Des élévations des taux sériques de transaminases et de la glycémie ont été relevées lors des études cliniques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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 sévère avec ou sans rhabdomyolyse ont été rapportés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

On a rapporté des cas isolés de gynécomastie, de thrombocytopénie, d'arthralgie, de réactions allergiques (y compris : urticaire, angiœdème [œdème angioneurotique], anaphylaxie et urticaire bulleuse [érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse]), de fatigue, de myosite, de douleur dorsale, 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, de dysgueusie et de sarcome d'Ewing (chez l'enfant).

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

Appareil locomoteur : myasthénie grave.

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.

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Traitement concomitant par des antiviraux contre le virus de l'hépatite C (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)
- Traitement concomitant par la cyclosporine, un immunosuppresseur (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)
- Traitement concomitant par un inhibiteur de la protéase du VIH (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il est possible que les études sur les interactions pharmacocinétiques menées auprès de sujets en bonne santé ne permettent pas de déterminer le risque d'interaction médicamenteuse chez certains patients en raison des différentes maladies sous-jacentes possibles et de la diversité des médicaments pris en concomitance (voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'hypercholestérolémie sévère, et 7.1 Populations particulières).

Traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides : Selon les rapports de pharmacovigilance, un risque accru de myopathie peut être observé lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, et 9.4 Interactions médicament-médicament, tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles).

Interactions avec le cytochrome P450 : L'atorvastatine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du

cytochrome P450. Il existe un risque d'interaction lorsque Bio-ATORVASTATIN est administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de ces agents peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction endocrinienne, et 9.4 Interactions médicament-médicament, tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles).

Inhibiteurs des transporteurs : L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Une hépatopathie évolutive ou des élévations inexpliquées des taux de transaminases constituent des contre-indications à l'utilisation de Bio-ATORVASTATIN. Si un traitement visant une hépatopathie évolutive devient nécessaire pendant la prise de Bio-ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration de ce médicament (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 : L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peut entraîner des baisses variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.3 Interactions médicament-comportement

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, Bio-ATORVASTATIN doit être utilisé avec précaution chez les patients qui consomment de l'alcool en quantités substantielles et/ou qui ont des antécédents de maladie du foie. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont nettement supérieures chez les patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique chronique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Des études sans insu de pharmacocinétique, à l'état d'équilibre, portant sur la digoxine, ont été

effectuées auprès de sujets en bonne santé à des doses faibles et élevées d'atorvastatine. L'atorvastatine (10 mg ou 80 mg, 1 fois par jour; N = 11 et N = 12, respectivement) a été administrée du 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 le comportement pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre. Cependant, à la suite de l'administration concomitante avec 80 mg d'atorvastatine 1 fois par jour, une augmentation de l'ASC et de la C_{max} moyennes de la digoxine à l'état d'équilibre a été observée (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,15 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20). Les patients prenant de la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Les effets de l'amlodipine sur le comportement pharmacocinétique de l'atorvastatine ont été évalués à l'état d'équilibre lors d'une étude avec répartition aléatoire et permutation, sans insu, 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 le comportement 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 fait augmenter l'ASC de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20 seulement lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg).

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

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Effet	Commentaire
Antiacides	↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,66; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,67) après l'administration d'antiacides à base d'aluminium et de magnésium, p. ex., la suspension Maalox^{MD} TC. Aucun effet n'a été observé sur la réduction du taux de C-LDL; les antiacides pourraient modifier l'effet hypotriglycéridémiant de Bio-ATORVASTATIN.	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec des antiacides.
<u>Antihypertenseurs :</u> Amlodipine	Chez des sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'atorvastatine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de 80 mg de 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, la C_{max} ni le T_{max} de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,18; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,91).	Une surveillance étroite est requise.
Quinapril	L'administration de quinapril à 80 mg, 1 f.p.j., une fois la concentration à l'état d'équilibre, n'a pas influé sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine en comprimés à 10 mg, 1 f.p.j.	

Nom propre	Effet	Commentaire
Antipyrine	L'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine. Rapport des ASC de l'antipyrine : 1,03 et rapport des C_{max} de l'antipyrine : 0,89 à la suite de l'administration concomitante d'atorvastatine à 80 mg 1 f.p.j. et d'antipyrine à 600 mg en dose unique.	L'antipyrine a été utilisée comme modèle non spécifique pour les médicaments métabolisés par le système enzymatique microsomique du foie (cytochrome P450). Les interactions avec d'autres médicaments métabolisés par ces mêmes isoenzymes sont peu probables.
Chélateurs des acides biliaires	<u>Patients atteints d'HC légère ou modérée</u> : La réduction du C-LDL était plus ↑ (-45 %) lorsque l'atorvastatine à 10 mg était administrée en même temps que le colestipol à 20 g que lorsque ces 2 médicaments étaient administrés seuls (-35 % avec l'atorvastatine et -22 % avec le colestipol). <u>Patients atteints d'HC sévère</u> : La réduction du C-LDL était similaire (-53 %) lorsque l'atorvastatine à 40 mg était administrée en concomitance avec le colestipol à 20 g et lorsque l'atorvastatine à 80 mg était administrée seule. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine étaient plus ↓ (rapport de 0,74) lorsque l'atorvastatine à 40 mg était administrée en concomitance avec le colestipol à 20 g, que lorsque l'atorvastatine à 40 mg était administrée seule. Toutefois, la monothérapie par l'atorvastatine a entraîné une réduction plus efficace des taux de TG, dans les 2 cas	Lorsque Bio-ATORVASTATIN 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.

Nom propre	Effet	Commentaire
	d'hypercholestérolémie, que le traitement d'association avec le colestipol.	
Cimétidine	Aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,00; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,89) ni sur son efficacité pour abaisser le taux de C-LDL. ↓ de 34 à 26 % de l'effet hypotriglycéridémiant de l'atorvastatine.	On doit tenir compte de cette baisse de l'effet hypotriglycéridémiant lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec la cimétidine.
Colchicine	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été menée, des cas de myopathie associés à l'administration concomitante de ces deux agents ont été signalés.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de l'atorvastatine et de la colchicine en concomitance (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Anticoagulants coumariniques	Aucun effet d'importance clinique sur le temps de prothrombine.	L'atorvastatine n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur le temps de prothrombine lorsqu'il a été administré à des patients soumis à un traitement prolongé par la warfarine.
Cyclosporine	L'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et de cyclosporine à 5,2 mg/kg/jour a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,7; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 10,7).	L'emploi concomitant est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Digoxine	Chez des sujets en bonne santé, le comportement pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre n'a pas été significativement influencé par l'administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 10 mg d'atorvastatine par jour. Les concentrations plasmatiques de digoxine à l'état d'équilibre ont	Les patients prenant de la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Nom propre	Effet	Commentaire
	↑ (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,15; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20) à la suite de l'administration de 0,25 mg de digoxine et de 80 mg d'atorvastatine par jour.	
Chlorhydrate de diltiazem	À l'état d'équilibre, le diltiazem augmente d'environ 50 % l'exposition à une dose unique d'atorvastatine, d'après l'ASC_{0-t} (où t = moment du dernier prélèvement) (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,51; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,00).	
Éfavirenz	Rapport des ASC : 0,59 et rapport des C_{max} : 1,01 lors de l'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et d'éfavirenz à 600 mg par jour.	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec l'éfavirenz.
Dérivés de l'acide fibrique (gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate) et niacine (acide nicotinique)	↑ du risque de myopathie pendant le traitement par d'autres agents de cette classe, y compris l'atorvastatine. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,35 et des C_{max} de l'atorvastatine : 1,00 lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de gemfibrozil à 600 mg, 2 f.p.j. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,03 et des C_{max} de l'atorvastatine : 1,02 lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de fénobibrate à 160 mg, 2 f.p.j.	Le traitement concomitant par Bio-ATORVASTATIN et le gemfibrozil est à éviter. Les bienfaits et les risques d'un traitement associant Bio-ATORVASTATIN et le fénofibrate, le bézafibrate ou la niacine doivent être examinés avec soin; il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Acide fusidique	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'ait été menée, une	L'emploi concomitant d'atorvastatine et d'acide fusidique doit être évité.

Nom propre	Effet	Commentaire
	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.	Chez les patients pour qui l'emploi de l'acide fusidique à action générale est considéré comme essentiel, le traitement par les statines doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique. Le traitement par les statines peut être repris au moins sept jours après l'administration de la dernière dose d'acide fusidique. On doit aviser les patients de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent tout symptôme de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Inhibiteurs du VHC : Télaprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 7,9 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 10,6 lors de l'administration d'une dose unique de 20 mg d'atorvastatine et de télaprévir à 750 mg, toutes les 8 heures, pendant 10 jours*.	L'emploi concomitant de l'atorvastatine et de médicaments utilisés pour le traitement de l'hépatopathie évolutive, comme les inhibiteurs du VHC, est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Bocéprévir Glécaprévir/pibrentasvir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 2,7 lors de l'administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de bocéprévir à 800 mg, 3 f.p.j., pendant 7 jours. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 22,0 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours et de l'association	Cesser la prise de Bio-ATORVASTATIN si un traitement visant une hépatopathie évolutive devient nécessaire.

Nom propre	Effet	Commentaire
	glécaprévir à 400 mg, 1 f.p.j. et pibrentasvir à120 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours*.	
Elbasvir/grazoprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,95 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,3 lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association elbasvir à 50 mg, 1 f.p.j. et grazoprévir à 200 mg, 1 f.p.j., pendant 13 jours*.	
Siméprévir	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,12 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,70 lors de l'administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de siméprévir à 150 mg, 1 f.p.j., pendant 10 jours*.	
Lédipasvir/sofosbuvir	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'association lédipasvir/sofosbuvir n'ait été menée, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été signalés lors de l'administration concomitante de ces agents.	
Velpatasvir/sofosbuvir	L'administration concomitante d'atorvastatine à 40 mg et de l'association velpatasvir (100 mg)/sofosbuvir (400 mg) a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine par un facteur de 1,68 (C_{max}) et de 1,54 (ASC).	
Itraconazole	L'administration concomitante d'atorvastatine (20-40 mg) et d'itraconazole à 200 mg/jour a fait augmenter l'ASC de	La dose de Bio-ATORVASTATIN administrée en concomitance avec l'itraconazole ne doit pas dépasser 20 mg par jour.

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

Nom propre	Effet	Commentaire
hormonothérapie substitutive	(ASC) de noréthindrone (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,28; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,23) et d'éthinylestradiol (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,19; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,30) après l'administration concomitante de d'atorvastatine et d'un contraceptif oral contenant 1 mg de noréthindrone et 35 µg d'éthinylestradiol. Lors d'études cliniques, l'atorvastatine a été utilisée conjointement à une œstrogénothérapie substitutive sans provoquer, pour autant qu'on le sache à ce jour, d'interactions indésirables d'importance clinique.	considération au moment de choisir un contraceptif oral.
Inhibiteurs de la protéase (mésylate de nelfinavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, fosamprénavir)	↑ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine lors de l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg, 1 f.p.j.) et de mésylate de nelfinavir (1250 mg, 2 f.p.j.). Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,74 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 2,2. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 5,9 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,7 lors de l'administration d'atorvastatine à 20 mg, 1 f.p.j. et de l'association lopinavir à 400 mg et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j. Rapport des ASC de	La dose de Bio-ATORVASTATIN administrée en concomitance avec le nelfinavir ne doit pas dépasser 40 mg par jour. On doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de Bio-ATORVASTATIN et de l'association lopinavir/ritonavir, et employer la dose de Bio-ATORVASTATIN la plus faible possible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires). L'emploi concomitant de Bio-ATORVASTATIN et de

Nom propre	Effet	Commentaire
	l'atorvastatine : 9,4 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 8,6 lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours. L'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,9 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,3 lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association ritonavir à 400 mg, 2 f.p.j. et saquinavir à 400 mg, 2 f.p.j., pendant 15 jours†. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,4 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 2,2 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association darunavir à 300 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j., pendant 9 jours. Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,5 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 2,8 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours.	l'association tipranavir/ritonavir ou de Bio-ATORVASTATIN et du télaprévir doit être évité. La dose de Bio-ATORVASTATIN administrée en concomitance avec l'association saquinavir/ritonavir, l'association darunavir/ritonavir, le fosamprénavir en monothérapie ou l'association fosamprénavir/ritonavir ne doit pas dépasser 20 mg par jour. † 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 serait probablement plus élevée que celle observée dans le cadre de l'étude. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence et employer la dose la plus faible possible.

Nom propre	Effet	Commentaire
	Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 4,0 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours. L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours a eu les effets suivants sur la pharmacocinétique du fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours : rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,73 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 0,82. L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours (rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,99; rapport des Cmax de l'atorvastatine : 0,94).	
Rifampine	<u>Administration concomitante :</u> Rapport des ASC : 1,12 et rapport des Cmax : 2,9 lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour durant 7 jours, par rapport à l'administration d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg seule. <u>Administration séparée :</u> Rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,20 et rapport des Cmax de l'atorvastatine : 0,60	En raison du double mode d'interaction de la rifampine (induction de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et inhibition du transporteur OATP1B1 qui assure le captage hépatique), on recommande l'administration simultanée de l'atorvastatine et de la rifampine, car l'administration de ces deux agents séparément a été associée à une réduction importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

Nom propre	Effet	Commentaire
	lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour (doses administrées séparément).	

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Bio-ATORVASTATIN peut être pris avec ou sans nourriture. Il ne faut pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse. L'administration concomitante de jus de pamplemousse risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine. Une consommation équivalant à 1,2 litre par jour a donné lieu à une augmentation de l'ASC (rapport des ASC pouvant atteindre 2,5) et de la C_{max} (rapport des C_{max} pouvant atteindre 1,17) de l'atorvastatine.

Dans le cas de la consommation de 240 mL de jus de pamplemousse avec de l'atorvastatine à 40 mg, le rapport des ASC a été de 1,37, et le rapport des C_{max}, de 1,16.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Bio-ATORVASTATIN 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 Bio-ATORVASTATIN et qui présente une douleur thoracique, il faut doser les fractions cardiaques et non cardiaques de ces enzymes.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

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.

10.2 Pharmacodynamie

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'il fait augmenter le taux de C-HDL chez les sujets ou les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote, de formes non familiales d'hypercholestérolémie, de dyslipidémie 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 utilisées (régime à faible teneur en matières grasses/cholestérol, dérivation iléale partielle ou traitement médicamenteux), un traitement efficace de l'hypercholestérolémie/la dyslipidémie a continuellement démontré 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 cholestérol des lipoprotéines de très faible densité (C-VLDL) et du taux sérique de TG, de même que du nombre de particules contenant des apolipoprotéines B; d'autre part, il 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 d'hyperlipidémie de type II, l'atorvastatine a atténué le dysfonctionnement endothélial. L'atorvastatine a amélioré de façon significative la dilatation de l'artère brachiale d'origine endothéliale, dilatation provoquée par hyperémie réactive et évaluée par échographie de l'artère brachiale ($p < 0,01$).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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. Les comprimés d'atorvastatine ont une biodisponibilité de 95 à 99 % comparativement aux solutions. 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
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.

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

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

Élimination
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 entérohépatique 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 est retrouvée dans l'urine après l'administration orale.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques comme la C_{max}, l'ASC et la biodisponibilité de l'atorvastatine chez les enfants (âgés de plus de 10 ans et de moins de 17 ans, après l'apparition des premières règles chez les filles) au cours de l'essai comparatif avec placebo d'une durée de 6 mois susmentionné (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants, et 7.1.3 Enfants).

Lors d'une étude ouverte de 8 semaines, des enfants (de 6 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dont le taux initial de C-LDL était ≥ 4 mmol/L ont

été traités par l'atorvastatine à 5 ou 10 mg en comprimés à croquer ou par l'atorvastatine à 10 ou 20 mg en comprimés pelliculés, 1 fois par jour, selon qu'ils étaient respectivement au stade 1 (n = 15) ou à un stade ≥ 2 (n = 24) de la classification de Tanner. D'après des analyses pharmacocinétiques populationnelles, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'atorvastatine varient surtout en fonction du poids corporel. En tenant compte d'une échelle allométrique en fonction du poids corporel, on a pu décrire les variations de la clairance orale apparente (CL/F) de l'atorvastatine chez les enfants.

Or, la CL/F des sujets qui présentaient un stade de Tanner ≥ 2 et qui pesaient 70 kg (covariables de référence) a semblé comparable à celle observée chez les adultes, mais on s'attend à ce que cette valeur soit relativement moins élevée chez un individu de poids plus faible. Des réductions systématiques des taux de C-LDL et de CT (de l'ordre de 40 % et de 30 %, respectivement, entre le début et la semaine 8 de l'étude) ont été observées sur l'éventail d'expositions simulées à l'atorvastatine et à l'o-hydroxyatorvastatine.

Personnes âgées : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont plus élevées (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 plus jeune. La réduction du C-LDL est toutefois comparable pour les 2 groupes d'âge.

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

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

Insuffisance hépatique : 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 : Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et son efficacité dans la réduction des 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 de Bio-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 sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min [< 0,5 mL/s]); le traitement par l'atorvastatine doit être entrepris avec prudence et à la dose la plus faible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

12 Particularités de manipulation du produit

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

Partie II : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : atorvastatine calcique

Nom chimique : Calcium (3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate trihydrate.

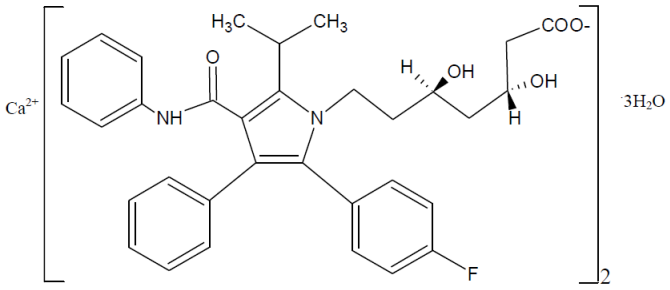
1H-Pyrrole-1-heptanoic acid, 2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-, calcium salt (2:1), trihydrate [R-(R*,R*)]

Calcium(βR,δR)-2-(p-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl) pyrrole-1-heptanoate (1:2), trihydrate

Formule moléculaire : $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}\bullet 3H_2O$

Masse moléculaire : 1209 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'atorvastatine calcique est une poudre cristalline blanche à blanchâtre. Librement soluble dans le méthanol, soluble dans le sulfoxyde de diméthyle, très légèrement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol.

Solubilité :

Milieu	Solubilité (mg/mL)	Solubilité (mg/250 mL)
HCl à 0,1N	0,017	4,250
HCl à 0,01N	0,24	6,000
HCl à 0,001N	0,08	20,000
Tampon d'acétate à pH 4,5	0,037	9,250
Tampon d'acétate à pH 5,5	0,128	32,000
Tampon d'acétate à pH 6,8	0,318	79,500
Eau purifiée	0,15	37,500

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques, par indication

Hypercholestérolémie primitive

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.

Hyperlipidémie combinée

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'hyperlipidémie combinée.

Dysbêtalipoprotéinémie

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'hyperlipidémie familiale combinée.

Hypertriglycéridémie

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 hypertriglycéridémiques (type IV). L'atorvastatine (10 à 80 mg par jour) a diminué les taux de TG de 25 à 56 % et de C-LDL de 23 à 40 %. On n'a pas évalué l'effet de l'atorvastatine dans les affections dont la principale anomalie est une hausse du taux de chylomicrons (taux de TG > 11 mmol/L), soit les types I et V.

Hypercholestérolémie familiale

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 familiale.

Prévention de la maladie cardiovasculaire

L'atorvastatine a diminué significativement le taux d'incidence des accidents coronariens (soit les accidents coronariens mortels soit les infarctus du myocarde non mortels). La réduction du risque était uniforme, peu importe l'âge des patients et la présence ou non de tabagisme, d'obésité, de diabète 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.

Dans 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 3). Une réponse thérapeutique était évidente dans les 2 semaines, et la réponse maximale était habituellement obtenue après 2 à 4 semaines.

Tableau 3 – 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 4). Chez des patients ayant un taux de C-HDL < 0,9mmol/L (fréquent en cas de syndrome métabolique) (voir 1 INDICATIONS), l'atorvastatine a fait augmenter le taux de C-HDL de 7 à 14 %. Ces variations se sont révélées indépendantes de la dose administrée. L'atorvastatine a aussi fait baisser les rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C non-HDL/C-HDL de façon proportionnelle à la dose (tableau 4). 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 4 – 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)

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 ($p < 0,05$)

Dans une autre étude multicentrique, comparative avec placebo, menée à double insu auprès de patients atteints d'hypertriglycéridémie, Bio-ATORVASTATIN a provoqué une réduction des triglycérides proportionnelle à la dose, sans donner lieu à une redistribution des triglycérides entre les diverses fractions lipoprotéiniques (tableau 5).

Tableau 5 – 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	+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 6).

Tableau 6 – Efficacité de l'atorvastatine en fonction des types de Fredrickson[a] (Variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

[a] Données combinées

Au cours d'une étude pilote menée auprès de 8 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, l'atorvastatine à 80 mg/jour a produit une réduction moyenne de 30 % du taux de C-LDL chez les patients qui n'étaient pas sous plasmaphérèse, et de 31 % chez ceux qui ont poursuivi la plasmaphérèse. Une baisse moyenne de 35 % du taux de C-LDL a été observée chez les patients qui présentaient une anomalie des récepteurs (n = 6), et de 19 % chez ceux qui présentaient un déficit en récepteurs (n = 2). Tous les patients ont aussi présenté une diminution des taux de CT et d'apo B, de même que des rapports C-LDL/C-HDL et C non-HDL/C-HDL (tableau 7).

Tableau 7 – Patients atteints d'HF homozygote (variation moyenne en pourcentage après 8 semaines)

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

Au cours d'une étude sans insu, l'atorvastatine a été administrée à des doses quotidiennes de 10 à 80 mg à 69 patients (âgés de 2 à 61 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et à 92 patients atteints d'hypercholestérolémie sévère et dont la réponse au traitement d'association à posologie maximale était inférieure ou égale à 15 %. La plupart des patients ont commencé le traitement par l'atorvastatine à la dose de 40 mg par jour, mais les patients très affaiblis ou très jeunes l'ont amorcé à la dose de 10 mg par jour. La dose d'atorvastatine était réglée à intervalles de 4 semaines jusqu'à $\leq$ 80 mg/jour. Chez les 69 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la réduction moyenne du C-LDL a été de 22 %. Le tableau 8 illustre la variation moyenne en pourcentage des paramètres lipidiques chez ces patients. En l'absence de récepteurs des LDL chez 2 patients, la réduction moyenne du C-LDL s'est chiffrée à 19 %. Chez 6 patients, la réponse au traitement s'est révélée inférieure à 10 %.

Tableau 8 – Patients atteints d'HF homozygote ou d'hypercholestérolémie réfractaire sévère (variation moyenne en pourcentage après 8 semaines)

Paramètre lipidique	Atorvastatine 80 mg par jour	
	HF homozygote (n = 69[a])	Hypercholestérolémie réfractaire sévère (n = 92)
CT	-21 %	-34 %
C-LDL	-22 %	-39 %
TG	-9 %	-29 %
C-HDL	+3 %	+6 %

[a] Données obtenues auprès de 68 patients

Au cours d'une étude menée auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la monothérapie par l'atorvastatine (80 mg par jour) a été comparée au traitement d'association par le colestipol (10 g, 2 fois par jour) et l'atorvastatine (40 mg par jour), pendant 1 an. Les 2 traitements ont produit des effets comparables sur le CT, le C-LDL, les triglycérides, le C-VLDL, l'apo B et le C-HDL; toutefois, la monothérapie par l'atorvastatine a entraîné une réduction plus marquée des triglycérides que l'association atorvastatine-colestipol (tableau 9).

Tableau 9 – Efficacité chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (variation moyenne en pourcentage après 52 semaines)

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

[a] Différence significative comparativement à l'association atorvastatine-colestipol ($p < 0,05$); analyse de covariance

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 Bio-ATORVASTATIN chez des patients atteints d'HF hétérozygote et des patients non atteints d'HF† (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

† Données 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 triglycérides et du rapport C non-HDL/C-HDL, et que cette réduction était comparable dans les 2 populations (tableau 11).

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

Paramètre lipidique	Atorvastatine 10 mg/jour	
	HFC (N = 78-84)	Non atteints d'HFC (N = 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)

Au cours d'une étude sans insu, avec permutation et répartition aléatoire, menée auprès de patients atteints de dysbêtalipoprotéinémie (type III), l'atorvastatine à 80 mg par jour a

provoqué une réduction significativement supérieure des lipides sériques, par rapport à l'atorvastatine à 10 mg par jour ou au gemfibrozil à 1200 mg par jour (tableau 12).

Tableau 12 – Efficacité chez des patients atteints d'hyperlipoprotéinémie de type III (dysbêtalipoprotéinémie familiale) (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

[a] Différence significative par rapport au gemfibrozil; $p < 0,05$ (analyse de variance)

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

Tableau 13 – Efficacité chez des patients atteints de diabète de type 2 (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

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 d'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.

Au cours d'une étude d'une durée de 1 an menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'hyperlipidémie primitive, la monothérapie par l'atorvastatine à 10 mg par jour a été comparée à la monothérapie par l'estradiol à 1 mg par jour et au traitement d'association par l'atorvastatine à 10 mg par jour et par l'estradiol à 1 mg par jour (tableau 14). La monothérapie par l'atorvastatine à 10 mg par jour a entraîné une réduction significativement plus importante des taux de CT, de C-LDL, de C-VLDL, de TG, d'apo B et du rapport C non-HDL/C-HDL que la monothérapie par l'estradiol à 1 mg/jour. Pour le traitement d'association (atorvastatine plus estradiol), la réduction des taux de CT, de C-LDL, de C-VLDL, de Lp(a), d'apo B et du rapport C non-HDL/C-HDL était comparable à celle obtenue avec la monothérapie par l'atorvastatine. Toutefois, les taux de C-HDL étaient significativement plus élevés avec le traitement d'association qu'avec la monothérapie par l'atorvastatine. Les taux de TG étaient plus bas avec la monothérapie par l'atorvastatine qu'avec le traitement d'association. Le type et la fréquence des effets indésirables du traitement d'association (atorvastatine plus estradiol) étaient comparables à ceux de la monothérapie par l'estradiol.

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

Paramètre lipidique	Atorvastatine 10 mg/jour (N=38)	Estradiol 1 mg/jour (N=16)	Atorvastatine à 10 mg/jour Plus Estradiol (1 mg/jour) (N=21)
CT	-29	-1[a]	-27
C-LDL	-40	-5[a]	-42
C-VLDL	-32	+13[a]	-20
C-HDL	+8	+11	+20[a]
TG	-27	+5[a]	-13[a]
Rapport C non-HDL/C-HDL	-43	-12[a]	-48
Apo B	-34	-3[a]	-34

[a] Différence significative avec la monothérapie par l'atorvastatine ($p < 0,05$); analyse de covariance

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

Tableau 15 – Comparaison de l'atorvastatine avec la niacine (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

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

Une étude comparative avec le fénofibrate menée auprès de patients souffrant d'hyperlipidémie combinée ou d'hypertriglycéridémie a montré que l'atorvastatine à 20 mg par jour offrait une réduction plus marquée des taux de C-LDL, d'apo B et de CT que le fénofibrate à 100 mg, 3 fois par jour. En outre, le traitement par l'atorvastatine a entraîné des réductions cliniquement significatives des taux de TG et de C-VLDL, ainsi que des hausses des taux de C-HDL, bien que ces modifications n'aient pas été aussi prononcées qu'avec le fénofibrate.

L'atorvastatine a réduit de manière plus substantielle le rapport C non-HDL/C-HDL, ce qui pourrait constituer un bon indice de son effet global sur la régulation des lipides. L'atorvastatine a en outre été mieux toléré que le fénofibrate (tableau 16).

Tableau 16 – Comparaison de l'atorvastatine avec le fénofibrate (variation moyenne en pourcentage après 24 semaines)

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

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

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants :

Dans le cadre d'une étude comparative avec placebo menée à double insu et suivie d'une phase sans insu, 187 filles (ayant déjà eu leurs premières règles) et garçons âgés de 10 à 17 ans (moyenne de 14,1 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFH) ou d'hypercholestérolémie sévère ont été répartis pour recevoir soit de l'atorvastatine (n = 140) soit un placebo (n = 47) pendant 26 semaines, après quoi ils ont tous reçu de l'atorvastatine pendant 26 semaines. Les critères d'admissibilité à l'étude étaient les suivants : 1) taux initial de C-LDL ≥ 4,9 mmol/L (190 mg/dL) ou 2) taux initial de C-LDL ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) et antécédents familiaux d'HFH ou maladie cardiovasculaire précoce avérée chez un parent du premier ou du deuxième degré.

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

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

Le taux de C-LDL initial moyen était de 5,7 mmol/L (218,6 mg/dL) (intervalle : 3,6-10,0 mmol/L [138,5-385,0 mg/dL]) dans le groupe traité par l'atorvastatine comparativement à 5,9 mmol/L (230,0 mg/dL) (intervalle : 4,1-8,4 mmol/L [160,0-324,5 mg/dL]) dans le groupe placebo. La posologie de l'atorvastatine était de 10 mg, 1 fois par jour, pendant les 4 premières semaines; la dose était portée à 20 mg, 1 fois par jour, si le taux de C-LDL demeurait > 3,4 mmol/L (130 mg/dL). Le nombre de patients sous atorvastatine chez qui il a fallu augmenter la dose à 20 mg après 4 semaines, durant la phase à double insu, était de 78 (55,7 %).

L'atorvastatine a abaissé significativement les taux plasmatiques de CT, de C-LDL, de triglycérides et d'apolipoprotéine B durant la phase à double insu de 26 semaines (voir les tableaux 17 et 18).

Tableau 18 – Effets hypolipidémiants de l'atorvastatine chez les adolescents et les adolescentes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hypercholestérolémie sévère (variation moyenne, en pourcentage, entre le début et la fin de l'étude [analyse selon l'intention de traiter])

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

Le taux moyen de C-LDL obtenu était de 3,8 mmol/L (130,7 mg/dL) (intervalle : 1,8-6,3 mmol/L [70,0-242,0 mg/dL]) dans le groupe atorvastatine comparativement à 5,9 mmol/L (228,5 mg/dL) (intervalle : 3,9-10,0 mmol/L [152,0-385,0 mg/dL]) dans le groupe placebo durant la phase à double insu de 26 semaines. Les marges d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine à 10 et à 20 mg se sont révélées semblables à celles du placebo.

Dans le cadre de cette étude, on n'a constaté aucun effet du médicament sur la croissance ou la maturation sexuelle des garçons ou des filles, d'après une évaluation reposant sur la classification de Tanner menée pendant 26 semaines. La proportion des sujets qui sont passés à un stade de Tanner supérieur entre le début et la 26e semaine de la phase à double insu était semblable dans le groupe atorvastatine et le groupe placebo (28 % et 31 %, respectivement; p = 0,7). On n'a recueilli aucune donnée précise sur le cycle menstruel. L'atorvastatine n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques de LH, de FSH, de cortisol, de testostérone et de déhydroépiandrostérone. L'effet du traitement sur les fonctions cognitives n'a pas été évalué au cours de cette étude.

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

Prévention de la maladie cardiovasculaire

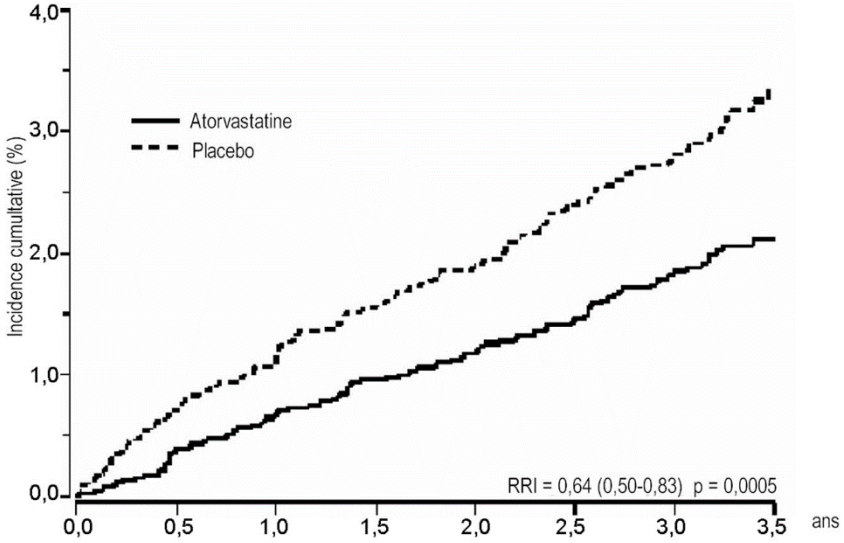
Au cours de l'essai ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), on a évalué l'effet de l'atorvastatine (atorvastatine calcique) relativement à la maladie coronarienne, mortelle ou non, auprès de 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans (moyenne de 63 ans) sans antécédents d'infarctus du myocarde et présentant un taux de CT égal ou inférieur à 6,5 mmol/L. Outre l'hypertension, tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque suivants : sexe masculin (81,1 %), âge égal ou supérieur à 55 ans (84,5 %), tabagisme (33,2 %), diabète (24,3 %), antécédents de maladie coronarienne chez un parent du premier degré (26 %), rapport CT/C-HDL égal ou supérieur à 6 (14,3 %), maladie vasculaire périphérique (5,1 %), hypertrophie ventriculaire gauche (14,4 %), antécédents d'accident vasculaire cérébral (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 : TA < 140/90 mmHg; pour les diabétiques : TA < 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 ont été comparables à ceux qu'on avait observés au cours des essais cliniques antérieurs.

L'atorvastatine a diminué significativement le 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 réduction du risque absolu (RRA) de 1,1 % et à une réduction du risque relatif (RRR) de 36 % (les taux d'incidence étant de 1,9 % avec

l'atorvastatine et de 3,0 % avec le placebo), p = 0,000 5 (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)



RRI = rapport des risques instantanés

Les investigateurs de l'essai CARDS (*Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study*) ont évalué les effets de l'atorvastatine sur les manifestations coronariennes et non coronariennes chez 2 838 hommes (68 %) et femmes (32 %), âgés de 40 à 75 ans, atteints de diabète de type 2 (selon les critères de l'OMS), ne présentant pas d'antécédents de maladie cardiovasculaire et ayant un taux de cholestérol LDL inférieur ou égal à 4,14 mmol/L et une triglycéridémie inférieure ou égale à 6,78 mmol/L. En plus d'être atteints de diabète de type 2, les patients présentaient au moins un des facteurs de risque de coronaropathie suivants : tabagisme (23 %), hypertension (80 %), rétinopathie (30 %), microalbuminurie (9 %) ou macroalbuminurie (3 %). Dans le cadre de cet essai multicentrique, comparatif avec placebo et mené à double insu afin d'évaluer la prévention primaire des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires mortelles et non mortelles, des patients atteints de diabète de type 2 et présentant un autre facteur de risque de coronaropathie ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 10 mg d'atorvastatine par jour (1429) ou un placebo (1 411) dans une proportion de 1:1.

La durée médiane du suivi a été de 3,9 ans. Le comité directeur de CARDS a mis fin à l'étude deux ans avant la date prévue, car des bienfaits significatifs avaient été observés avec le traitement par l'atorvastatine (p < 0,0005, unilatéral, en faveur de l'atorvastatine).

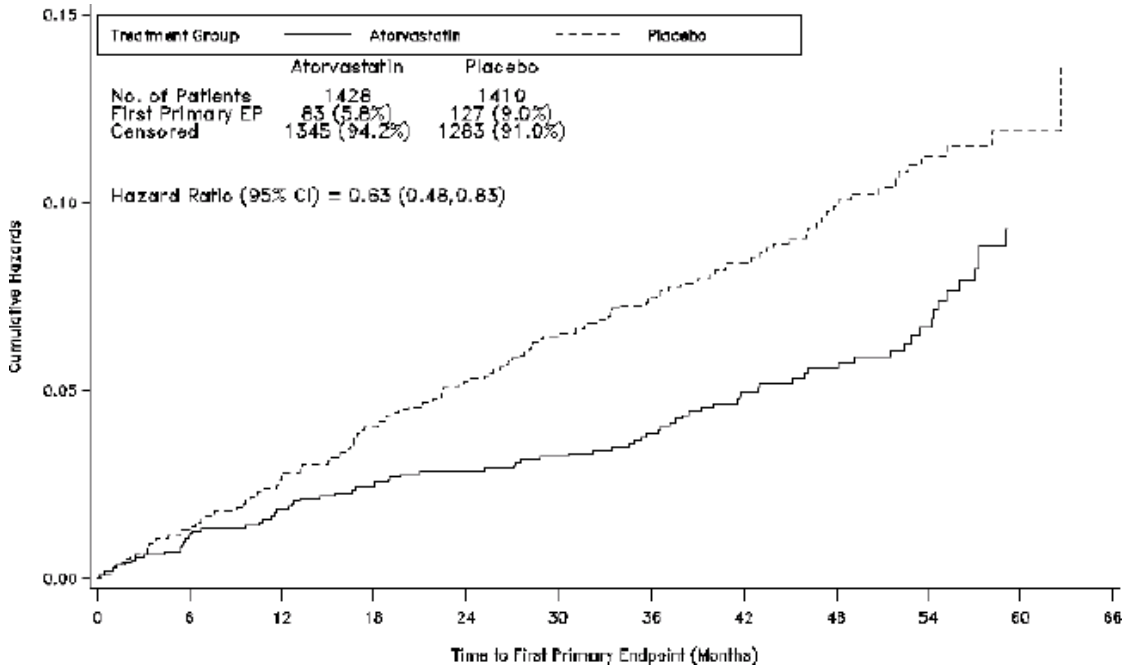
Au début de l'étude, les patients présentaient les caractéristiques suivantes : âge moyen : 62 ans; taux moyen d'HbA_{1c} : 7,7 %; taux médian de cholestérol LDL : 3,10 mmol/L; taux médian de

cholestérol total : 5,35 mmol/L; taux médian de TG : 1,70 mmol/L; taux médian de cholestérol HDL : 1,34 mmol/L.

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.

Le traitement par l'atorvastatine a été associé à une réduction du risque relatif statistiquement significative de 37 % ou une réduction du risque absolu de 3,2 % de survenue de complications cardiovasculaires graves. Les résultats d'une analyse d'efficacité ont montré que 83 patients (5,8 %) du groupe atorvastatine et 127 (9,0 %) du groupe placebo avaient subi une première manifestation décrite au paramètre principal. Une comparaison du temps écoulé avant la survenue d'une première manifestation chez les patients des deux groupes a permis d'établir un rapport des risques instantanés de 0,63 (IC à 95 % : 0,48 – 0,83; p = 0,001 en faveur de l'atorvastatine). Compte tenu d'une réduction du risque absolu de 3,2 %, le nombre de patients à traiter pendant un an pour prévenir un cas de manifestation du paramètre principal est de125. L'effet de l'atorvastatine était observable quels que soient l'âge, le sexe ou les taux lipidiques initiaux.

Figure 2 – Temps écoulé avant la survenue d'une première manifestation du paramètre principal



Les résultats d'une évaluation des complications cardiovasculaires prises séparément ont montré que l'atorvastatine réduit de façon significative le risque relatif d'AVC de 48 % (réduction du risque absolu de 1,3 %). On a recensé 21 cas d'AVC (1,5 %) dans le groupe atorvastatine vs 39 cas (2,8 %) dans le groupe placebo (RRI de 0,52; IC à 95 % : 0,31 – 0,89, p = 0,016). Le nombre de patients à traiter pendant un an pour prévenir un cas d'AVC est de 307.

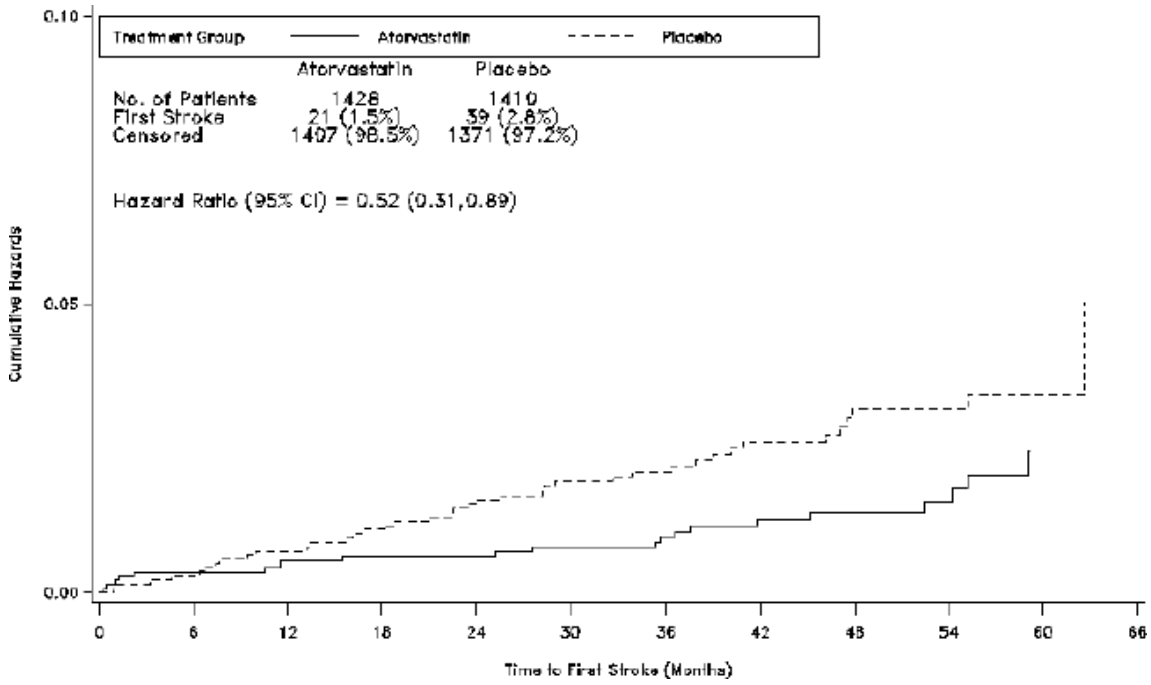


Figure 3 – Temps écoulé avant la survenue d'un premier AVC

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

Toutefois, on n'a constaté aucune réduction significative du temps écoulé avant la survenue d'un premier pontage coronarien, d'une première angioplastie coronarienne transluminale percutanée ou d'une autre intervention de revascularisation coronarienne, avant la survenue d'une première manifestation d'angine de poitrine instable ou avant le décès des suites d'une coronaropathie grave. On n'a pas non plus observé de réduction significative du temps écoulé avant le décès toutes causes confondues (61 décès dans le groupe atorvastatine vs 82 dans le groupe placebo; RRI 0,73; IC à 95 % : 0,52 – 1,01, p = 0,059) ou avant le décès de cause cardiovasculaire ou non cardiovasculaire.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée en insu auprès de 48 sujets adultes asiatiques, de sexe masculin, bien portants et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés Bio-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) à 80 mg (Biomed Pharma), par rapport aux comprimés LIPITOR® (atorvastatine calcique) à 80 mg, (Pfizer Canada Inc.) Le sommaire des données de biodisponibilité comparative provenant des 46 patients inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMANT LE DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Atorvastatine (1 x 80 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude[1]	Référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC_T (ng.h/mL)	340,2 376,22 (46,22)	364,76 410,54 (50,72)	93,3	86,6-100,4
ASC_I (ng.h/mL)	349,42 385,16 (45,59)	373,59 419,13 (50,04)	93,5	87,1-100,5
C_{max} (ng/mL)	84,65 96,06 (51,22)	101,18 114,77 (48,88)	83,7	73,7-94,9
T_{max}[3] (h)	1,13 (0,5-4)	0,75 (0,5-2,52)		
$T_{½}$[4] (h)	7,14 (57,36)	6,94 (64,99)		

[1] Comprimés Bio-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) à 80 mg (Biomed Pharma)
[2] Comprimés LIPITOR® (atorvastatine calcique) à 80 mg fabriqués par Pfizer Canada Inc.
[3] Exprimé unique en tant que valeur médiane (fourchette)
[4] Exprimé unique en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

La toxicité aiguë de l'atorvastatine administrée à des 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 19 – Études de toxicité aiguë (voie orale et intraveineuse) sur l'atorvastatine

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

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

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

Tableau 20 – 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 21 – Effets nocifs de l'atorvastatine dans les études à long terme

Espèce/résultats	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)
RAT		
Atypie hépatocellulaire	70	5
Hyperplasie des canaux biliaires[1]	125	70
Hyperacanthose gastrique non glandulaire	125	70
DOG		
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 déterminé

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.

Cancérogénicité :

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).

Génotoxicité :

L'atorvastatine ne s'est pas révélée mutagène ni clastogène lors de 4 épreuves *in vitro* avec ou sans activation métabolique ni lors d'un essai *in vivo*. 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 a donné des résultats négatifs lors du test du micronoyau de cellules de souris *in vivo*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

17 Monographies de produit de soutien

1. LIPITOR® (atorvastatine calcique), comprimés, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80mg, numéro de contrôle de la présentation 294009, monographie de produit, BGP Pharma ULC. Dernière révision : 2025-06-22.

Renseignements sur le médicament pour le patient

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

[Pr]Bio-ATORVASTATIN

Comprimés d'atorvastatine calcique

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

Mises en garde et précautions importantes

- Bio-ATORVASTATIN peut causer des troubles musculaires, tels qu'une :
  - **myalgie** (douleur musculaire)
  - **rhabdomyolyse** (dégradation des tissus musculaires)
  - **myopathie nécrosante auto-immune** (maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules musculaires)

  Ces troubles pourraient persister même après l'arrêt du traitement.
- Signalez immédiatement à votre professionnel de la santé toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire qui surviendrait pendant que vous prenez Bio-ATORVASTATIN.

Pour quoi utilise-t-on Bio-ATORVASTATIN?
Bio-ATORVASTATIN est utilisé en association avec des changements du mode de vie, y compris de l'alimentation, pour abaisser la quantité de cholestérol et d'autres matières grasses (telles que les triglycérides) présentes dans le sang chez :

- les adultes qui ont un taux de cholestérol sanguin élevé;
- les garçons et les filles (chez qui les règles sont amorcées) de 10 à moins de 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, trouble génétique caractérisé par un taux de cholestérol élevé transmis par l'un des parents. Ces enfants ont un taux de cholestérol élevé malgré une modification du régime alimentaire et présentent :
  - des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins) précoce; ou
  - au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire, établis par leur professionnel de la santé.

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

- sont atteints de maladie coronarienne, affection où les artères du cœur deviennent trop étroites pour apporter suffisamment de sang au cœur. Elle est causée par l'accumulation de plaques (dépôts graisseux) sur les parois internes des artères.
- font de l'hypertension (« haute pression ») et ne montrent aucun signe de maladie coronarienne, mais présentent au moins trois facteurs de risque coronarien, établis par leur professionnel de la santé.

Enfin, Bio-ATORVASTATIN est utilisé pour réduire le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les adultes qui :

- sont atteints d'un diabète de type 2 et ne montrent aucun signe de maladie coronarienne, mais présentent d'autres facteurs de risque coronarien, établis par leur professionnel de la santé.

Bio-ATORVASTATIN fait partie du traitement que votre professionnel de la santé, ou celui de votre enfant, planifiera avec vous afin de vous aider, ou d'aider votre enfant, à rester en bonne santé. Selon votre état de santé et votre mode de vie, ou ceux de votre enfant, le professionnel de la santé pourrait recommander :

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

Suivez les instructions du professionnel de la santé à la lettre.

Comment Bio-ATORVASTATIN agit-il?

Bio-ATORVASTATIN fait partie d'une classe de médicaments connus sous le nom de « statines », et plus précisément appelés « inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ». Les statines bloquent l'action de l'HMG-CoA réductase, une enzyme qui participe à la fabrication de cholestérol dans le foie. Associé à des changements du mode de vie, Bio-ATORVASTATIN aide à maîtriser la quantité de cholestérol présente dans le sang.

Bio-ATORVASTATIN contribue à :

- abaisser le taux de cholestérol LDL (le « mauvais » cholestérol), de triglycérides et des autres 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.

Voilà qui a pour effet de diminuer le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral chez les adultes qui :

- présentent plusieurs facteurs de risque de problèmes cardiovasculaires;
- présentent une maladie coronarienne.

Quels sont les ingrédients de Bio-ATORVASTATIN?

Ingrédient médicinal : atorvastatine calcique

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

Bio-ATORVASTATIN se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :
Comprimés dosés à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique).

N'utilisez pas Bio-ATORVASTATIN si vous ou votre enfant :

- êtes allergique à l'atorvastatine calcique, à tout autre ingrédient de Bio-ATORVASTATIN ou à l'une des composantes de son emballage;
- avez une maladie du foie ou présentez une élévation des enzymes hépatiques d'origine indéterminée;
- êtes enceinte ou croyez l'être;
- allaitez;
- prenez des médicaments qui servent à traiter l'hépatite C, comme le télaprévir, le bocéprévir, l'association glécaprévir/pibrentasvir, l'association elbasvir/grazoprévir, le siméprévir, l'association velpatasvir/sofosbuvir ou l'association lédipasvir/sofosbuvir;
- prenez de la cyclosporine, un médicament utilisé pour diminuer la réponse du système immunitaire.

Consultez votre professionnel de la santé, ou celui de votre enfant, avant que vous ou votre enfant ne preniez Bio-ATORVASTATIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez-le de tous vos problèmes et états de santé ou de ceux de votre enfant, notamment si vous ou votre enfant :

- avez déjà pris des médicaments pour réduire le taux de cholestérol, dont les suivants :
  - statines telles que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine;
  - fibrates tels que le gemfibrozil, le fénofibrate ou le bézafibrate;
  - niacine (acide nicotinique);
- avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC;
- prenez actuellement d'autres médicaments;
- avez des problèmes aux reins ou au foie;
- avez plus de 65 ans;
- consommez régulièrement **au moins 3** boissons alcoolisées par jour;
- avez des antécédents familiaux de troubles musculaires;
- avez déjà souffert de troubles musculaires (douleur, sensibilité) après avoir utilisé un médicament tel que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine;
- avez des problèmes de thyroïde;
- faites des exercices physiques très intenses;
- êtes diabétique;
- avez subi une intervention chirurgicale ou une lésion des tissus;
- vous sentez frêle ou fragile.

Autres mises en garde à connaître :

Bio-ATORVASTATIN peut causer de graves effets secondaires, dont les suivants :

- **Hyperglycémie** (taux élevé de sucre dans le sang)
  - L'hyperglycémie peut entraîner l'apparition d'un diabète de type 2.
  - Votre professionnel de la santé mesurera votre glycémie (taux de sucre dans le sang) régulièrement et pourrait ajuster votre dose en cours de traitement.

- Si vous êtes atteint de diabète, surveillez étroitement votre glycémie pendant votre traitement par Bio-ATORVASTATIN, et signalez tout résultat anormal à votre professionnel de la santé.

- **Insuffisance hépatique** (grave dysfonctionnement du foie)
- **Réaction allergique**

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires graves.

Grossesse :

- Bio-ATORVASTATIN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car il peut nuire à l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé discutera de ces risques avec vous.
- Si vous êtes capable de devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous demandera d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant votre traitement par Bio-ATORVASTATIN.
- Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant votre traitement, cessez de prendre Bio-ATORVASTATIN et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

Allaitement :

- On ne sait pas si Bio-ATORVASTATIN peut passer dans le lait maternel et nuire au bébé qui est allaité. Par conséquent, la prise de Bio-ATORVASTATIN **n'est pas** recommandée pendant l'allaitement.
- Discutez avec votre professionnel de la santé des autres moyens de nourrir votre bébé pendant votre traitement par Bio-ATORVASTATIN.

Suivi et examens : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer des analyses sanguines avant d'amorcer le traitement par Bio-ATORVASTATIN et de façon régulière pendant votre traitement. Ces analyses servent à :

- mesurer le taux de CoQ10 (un antioxydant) dans votre sang;
- mesurer le taux de cholestérol et d'autres matières grasses dans votre sang;
- vérifier que votre foie et vos muscles fonctionnent correctement;
- mesurer le taux de glucose (sucre) dans votre sang.

Tout dépendant des résultats de ces analyses, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose de Bio-ATORVASTATIN, suspendre temporairement votre traitement ou l'arrêter de façon définitive.

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

Interactions médicamenteuses graves

Il ne faut pas prendre Bio-ATORVASTATIN avec :

- des médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C, comme le télaprévir, le bocéprévir, l'association glécaprévir/pibrentasvir, l'association elbasvir/grazoprévir, le siméprévir, l'association lédipasvir/sofosbuvir ou l'association velpatasvir/sofosbuvir;
- la cyclosporine, un médicament utilisé pour diminuer la réponse du système immunitaire.

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

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

La prise de Bio-ATORVASTATIN avec ces médicaments peut entraîner de graves interactions. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Bio-ATORVASTATIN :

- les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol sanguin, dont la niacine (acide nicotinique), les fibrates comme le gemfibrozil, le fénofibrate et le bézafibrate et les chélateurs des acides biliaires comme la cholestyramine et le colestipol;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine, l'acide fusidique et la rifampine;
- le létermovir, utilisé pour traiter l'infection virale par le cytomégalovirus (CMV);
- l'itraconazole et le kétoconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques;
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression;
- la digoxine, utilisée pour traiter les troubles cardiaques;
- l'amlodipine, le quinapril et le diltiazem, utilisés pour traiter l'hypertension et d'autres troubles cardiaques;
- les antiacides, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (l'indigestion);
- la cimétidine, utilisée pour traiter les ulcères de l'estomac et des intestins;
- la colchicine, utilisée pour traiter la goutte;
- les contraceptifs oraux (« la pilule »);
- les traitements hormonaux;
- le jus de pamplemousse.

Comment prendre Bio-ATORVASTATIN?

Prenez Bio-ATORVASTATIN :

- selon les directives exactes de votre professionnel de la santé;
- une fois par jour;
- de préférence le soir;
- avec ou sans aliments. Cependant, évitez le jus de pamplemousse pendant votre traitement; il fait augmenter la quantité de Bio-ATORVASTATIN dans votre sang, ce qui accroît le risque d'effets secondaires.

Suivez attentivement toutes les recommandations de votre professionnel de la santé au sujet de l'alimentation, de l'exercice et de la perte de poids.

Dose habituelle :

Votre dose de Bio-ATORVASTATIN a été prescrite en fonction de votre état et/ou de votre taux de cholestérol sanguin. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose selon votre réponse à Bio-ATORVASTATIN.

Pour abaisser le taux de cholestérol sanguin

Adultes :

- La dose initiale recommandée est de 10 mg ou de 20 mg, 1 fois par jour, selon la réduction du taux de cholestérol que l'on souhaite obtenir.
- Chez les patients ayant besoin d'une forte réduction du taux de cholestérol (supérieure à 45 %), le traitement peut être amorcé à la dose de 40 mg, 1 fois par jour.
- Les doses de Bio-ATORVASTATIN peuvent être de 10 à 80 mg, 1 fois par jour.
- La dose maximale est de 80 mg par jour.

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

- La dose initiale recommandée est de 10 mg, 1 fois par jour.
- La dose maximale est de 20 mg par jour.

Pour réduire le risque de crise cardiaque et d'AVC

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

Surdose :

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

Dose omise :
Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez l'oubli. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment prévu. Ne doublez pas la dose suivante pour compenser l'oubli.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Bio-ATORVASTATIN?
Lorsque vous ou votre enfant prenez Bio-ATORVASTATIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, dites-le à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Diarrhée
- Douleur ou gêne abdominale
- Nausées
- Vomissements
- Flatulence (gaz)
- Mal de gorge ou congestion nasale
- Saignements de nez
- Étourdissements
- Perte de mémoire ou confusion
- Perte de sensation dans une partie du corps
- Picotements ou douleur dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- Cauchemars
- Difficulté à s'endormir
- Perte de cheveux
- Éruption cutanée ou démangeaisons
- Douleur articulaire
- Impuissance (difficulté à obtenir et à garder une érection)
- Gynécomastie (développement des seins chez l'homme)

Comme Bio-ATORVASTATIN peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
PEU FRÉQUENT			
Cholestase (diminution de la sécrétion de bile dans le foie) : jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), urine foncée, selles pâles		✓	
RARE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension artérielle; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Douleur à la poitrine			✓
Insuffisance hépatique (grave dysfonctionnement du foie) :			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), tendance à saigner facilement, enflure de l'abdomen, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma			
Troubles musculaires : - **Myalgie** (douleur musculaire) : courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquées - **Rhabdomyolyse** (dégradation des tissus musculaires) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur du thé) - **Myopathie nécrosante auto-immune** (maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules musculaires) : faiblesse musculaire de plus en plus marquée des avant-bras, des cuisses, des hanches, des épaules, du cou et du dos; difficulté à se lever d'une position assise, à monter un escalier ou à lever les bras au-dessus de la tête; chutes et difficulté à se relever d'une chute; sensation de fatigue généralisée Ces troubles musculaires peuvent s'accompagner de fièvre ou d'un malaise généralisé.		✓ ✓	✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher			✓
Rupture d'un tendon : bruit de claquement au moment de la blessure, impression d'avoir reçu un coup de pied dans le mollet, mollet très douloureux, difficulté à marcher, incapacité à se tenir sur le bout du pied de la jambe blessée, enflure du			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
mollet, ecchymose (bleu) sur le mollet			
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang) : tendance à faire des bleus ou à saigner plus longtemps lors d'une blessure, fatigue, faiblesse			✓
TRÈS RARE			
Sarcome d'Ewing chez l'enfant (tumeur qui se forme dans les os ou les tissus mous) : bosse, douleur, enflure ou sensibilité près de la tumeur, douleur osseuse, fracture inexpliquée d'un os, fatigue, fièvre inexpliquée, perte de poids		✓	
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau		✓	
Pneumopathie interstitielle (maladie caractérisée par l'inflammation et la cicatrisation anormale du tissu pulmonaire) : essoufflement au repos qui s'aggrave à l'effort, toux sèche			✓
INCONNU			
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements de l'appétit ou du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, des rassemblements, de la famille et des amis, baisse de la libido (désir sexuel), pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous souffrez déjà de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.		✓	
Hyperglycémie : (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision brouillée, fatigue	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

Pour en savoir plus sur Bio-ATORVASTATIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de base de données de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données), ou en contactant Biomed Pharma : info@biomed-pharma.ca ou +1 (888) 731-6703

Le présent feuillet a été rédigé par Biomed Pharma.

Date d'autorisation : 2026-09-29