

# TORVACOL®

## DESCRIPTION

TORVACOL est la dénomination commerciale de l'Atorvastatine, un hypolipémiant inhibiteur de l'HMG Co-A réductase. Chaque comprimé de TORVACOL 10, 20 et 40 contient respectivement 10, 20 et 40 mg d'Atorvastatine sous forme calcique.

## COMPOSITION CHIMIQUE

L'Atorvastatine calcique est l'acide [R-(R\*,R\*)]-2-(4-Fluorophénylène)- $\beta$ , $\delta$ -dihydroxy-5-(1-méthyle-éthyle)-3-phényl-4-(phénylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoïque, sous forme calcique trihydratée (2:1).

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TORVACOL (Atorvastatine) est un inhibiteur compétitif du 3-hydroxy-3-méthyl-glutarylcoenzyme A (HMG Co-A) réductase. Cette enzyme catalyse la conversion de l'HMG Co-A en mévalonate, étape régulant la biosynthèse du cholestérol au niveau du foie. L'Atorvastatine accroît le nombre des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL. De plus, l'Atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre des particules de LDL. En conséquence, il réduit le cholestérol total (C-Total), le cholestérol-LDL et l'apolipoprotéine B qui favorisent l'athérosclérose et qui représentent des facteurs de risques des affections cardio-vasculaires. Il réduit aussi les précurseurs de LDL, les VLDL-C, les taux de triglycérides et produit une augmentation des HDL-C réduisant ainsi les risques cardio-vasculaires. L'Atorvastatine est rapidement absorbée, l'absorption est proportionnelle aux doses administrées. L'Atorvastatine a une faible biodisponibilité systémique en raison d'une dégradation présystémique (biodisponibilité absolue  $\approx$  12%). Le taux et l'importance de l'absorption diminuent lorsqu'il est pris avec des aliments mais la réduction des LDL-C reste la même. L'Atorvastatine est très fortement liée aux protéines (98%) et est largement métabolisée en métabolites actifs, probablement par le cytochrome P450 3A4. Elle est essentiellement éliminée par voie fécale (biliaire).

## INDICATIONS

- En complément d'un régime, pour réduire les taux élevés de C-total, LDL-C, apolipoprotéines B et triglycérides chez des patients ayant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale ou non) et une dyslipidémie mixte (Type IIa et IIb de Fredrickson).
- En complément d'un régime, pour traiter les patients ayant des taux élevés de triglycérides sériques (Type IV de Fredrickson).
- Traitement des patients ayant une dysbétalipoprotéïnémie primaire qui ne répond pas correctement au régime (Type III de Fredrickson).
- Associé à d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote afin de réduire le C-total et les LDL-C.
- Comme complément d'un régime pour réduire les taux du C-total, du LDL-C et de l'apolipoprotéine B chez des garçons et les filles post-pubertaires, âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote si après l'étude adaptée d'un traitement diététique les résultats sont les suivants :
  - LDL-C reste  $\geq$  190 mg/dl ; ou
  - LDL-C reste  $\geq$  160 mg/dl et s'il existe des antécédents familiaux d'affection cardiovasculaire précoce ou si deux facteurs de risque ou plus sont présents chez l'enfant.

## POSOLOGIE

### Dose usuelle chez l'adulte

- Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte : la posologie initiale recommandée est de 10 à 20 mg une fois par jour. Les patients qui nécessitent une réduction importante du LDL-C (plus de 45%) peuvent débuter à 40 mg une fois par jour. La posologie varie de 10 à 80 mg une fois par jour.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote : 10 à 80 mg par jour.

### Dose habituelle en pédiatrie

- Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez des patients âgés de 10 à 17 ans : la dose initiale recommandée est de 10 mg/jour ; la dose maximum recommandée est de 20 mg/jour.
- Huit enfants (âgés de plus de 9 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote (FH) ont été traités, pendant un an, avec l'Atorvastatine à des doses atteignant 80 mg par jour sans que ne soient rapportées ni anomalies cliniques ni biochimiques.

## Notes

- Après la mise en place du traitement ou un changement de posologie de TORVACOL, les concentrations lipidiques (LDL-C recommandée) doivent être dosées dans les 2 à 4 semaines et l'adaptation posologique sera faite en fonction.
- TORVACOL peut être prescrit en dose unique à tout moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. La dose maximale est de 80 mg par jour.
- TORVACOL peut être utilisée avec le colestipol ou la cholestyramine pour obtenir des effets hypolipémiants complémentaires.
- TORVACOL n'a pas été étudiée dans des études cliniques contrôlées incluant des patients âgés de moins de 10 ans.

## EFFETS INDESIRABLES

- Effets peu fréquents : douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie (brûlures d'estomac, indigestion, inconfort gastrique), flatulence (éructation, excès de gaz), éruption cutanée.
- Incidence faible : troubles musculaires, tels que crampes dans les jambes, myalgies (douleurs musculaires) non compliquées, myopathie et/ou rhabdomyolyse (fièvre, crampes musculaire, douleur, raideur ou faiblesse, fatigue inhabituelle, créatine kinase (CK) sérique  $>$  10 fois la limite supérieure de la normale) et myosite.

## UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE

La sécurité de l'Atorvastatine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Puisque les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase diminuent la synthèse du cholestérol et peut-être la synthèse d'autres substances biologiques actives dérivées du cholestérol, ils peuvent être à l'origine de lésions fœtales lorsqu'ils sont administrés à la femme enceinte. Donc les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase sont contre-indiqués durant la grossesse. L'Atorvastatine ne doit être administré à des femmes en âge de procréer que si une contraception est assurée. Catégorie Grossesse FDA : X.

## UTILISATION PENDANT L'ALLAITEMENT

L'Atorvastatine passe dans le lait des ratte allaitantes. On ne sait pas s'il passe dans le lait maternel humain. Les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase sont contre-indiqués chez les femmes qui allaitent car l'inhibition de la synthèse du cholestérol peut entraîner des effets secondaires graves chez le nouveau-né.

## INTERFERENCE AVEC LES TESTS CLINIQUES ET LABORATOIRE

- L'Atorvastatine peut augmenter le taux de transaminases sériques. Il est donc recommandé de vérifier la fonction hépatique avant de commencer le traitement et après 6 et 12 semaines de traitement ou lors d'une augmentation du taux, puis régulièrement (tous les 6 mois).
- L'Atorvastatine peut augmenter le taux de CK sériques. Des dosages périodiques de la CK plasmatique sont recommandés chez les patients présentant une douleur musculaire, une raideur ou une faiblesse musculaire durant le traitement ou chez les patients qui reçoivent avec l'Atorvastatine, des antifongiques azolés, de l'érythromycine, la gemfibrozil, la cyclosporine ou la niacine. L'Atorvastatine doit être interrompue si des élévations marquées apparaissent.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- L'utilisation de l'Atorvastatine avec des antifongiques azolés, de l'érythromycine, des dérivés de l'acide fibrique, la cyclosporine ou la niacine (acide nicotinique) peut majorer le risque de myopathie.
- L'administration concomitante d'Atorvastatine avec la digoxine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine à l'état d'équilibre de 20%. Les taux de digoxine doivent être surveillés.
- L'administration concomitante d'Atorvastatine avec un contraceptif oral conduit à une augmentation des valeurs de l'ASC respectivement de 20% et de 30% pour la norethindrone et l'éthynyl-estradiol. Ces augmentations doivent être prises en compte lors du choix d'un contraceptif oral.
- Une élévation des valeurs des transaminases peut survenir en cas de consommation importante d'alcool.
- Les jus de pamplemousse en grande quantité se sont avérés interférer avec le métabolisme de l'Atorvastatine provoquant une augmentation du  $C_{max}$  et de l'ASC. Il est recommandé que l'Atorvastatine ne soit pas administré avec de grandes quantités de jus de pamplemousse.

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'Atorvastatine.
- Affection hépatique évolutive incluant les affections hépatiques alcooliques chroniques, l'affection Index Childs-Pugh de grade A ou B, et les élévations prolongées et inexplicables des valeurs des transaminases (l'Atorvastatine peut potentiellement s'accumuler).
- Grossesse et lactation.

## MISES EN GARDE

Le bénéfice-risque doit être évalué dans les circonstances médicales suivantes :

- Perturbations électrolytiques, endocriniennes ou métaboliques sévères, hypotension, infection aiguë sévère, épilepsie non contrôlée, traumatisme ou intervention chirurgicale majeure. Ces situations peuvent prédisposer le patient à développer une insuffisance rénale, secondaire à une rhabdomyolyse. L'Atorvastatine devrait être arrêtée ou temporairement interrompue.
- Chez les patients ayant des antécédents d'affection hépatique, des élévations des valeurs des transaminases peuvent survenir.

## SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage en Atorvastatine. Le traitement du surdosage devra être symptomatique et faire appel aux mesures de support. En raison de son importante liaison aux protéines plasmatiques il est vraisemblable que l'Atorvastatine ne puisse être significativement éliminée par hémodialyse.

## PRECAUTIONS

- Un ajustement de la posologie chez les patients insuffisants rénaux n'est pas nécessaire puisque l'Atorvastatine ne subit pas une excréation rénale conséquente.
- Le traitement par l'Atorvastatine doit être interrompu en cas d'élévation marquée des taux de la CK ou si une myopathie est diagnostiquée ou suspectée. Il faut doser le taux de la CK chez tous les patients qui développent un signe ou symptôme quel qu'il soit, suggérant une myopathie. Si une augmentation significative de la CK persiste, il est recommandé de réduire la dose ou d'arrêter l'Atorvastatine.

## PRESENTATION

- |  |                 |
|--|-----------------|
| <input type="checkbox"/> Boîtes de 30 comprimés sous blister de <b>TORVACOL 10</b> . | Reg. No. 131/03 |
| <input type="checkbox"/> Boîtes de 30 comprimés sous blister de <b>TORVACOL 20</b> . | Reg. No. 129/03 |
| <input type="checkbox"/> Boîtes de 30 comprimés sous blister de <b>TORVACOL 40</b> . | Reg. No. 97/04  |
| <input type="checkbox"/> Boîtes de 14 comprimés sous blister de <b>TORVACOL 40</b> . | Reg. No. 97/04  |
- Conditionnements pour usage hospitalier de différentes présentations.  
Conserver conformément aux conditions spécifiées sur le conditionnement.

## TABLEAU A

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le conditionnement.

## CECI EST UN MEDICAMENT

- Un médicament est un produit qui affecte votre santé et toute consommation non conforme aux instructions présente des dangers.
- Suivez strictement les recommandations de votre médecin, le mode d'emploi et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.
- Le médecin et le pharmacien sont des experts en matière de médecine.
- N'interrompez pas, de vous-même, la durée du traitement qui vous a été prescrit.
- Ne renouvelez pas la même ordonnance sans consulter votre médecin.
- Gardez les médicaments hors de portée des enfants.

CONSEIL DES MINISTRES ARABES DE LA SANTE  
SYNDICAT DES PHARMACIENS ARABES

Issu en Avril 2003

Des informations sur la prescription disponibles sur demande



LA COMPAGNIE PHARMACEUTIQUE JORDANIENNE, S.A.  
B.P. 94, NAOR 11710, JORDANIE