

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr pms-ATORVASTATIN**

(comprimés d'atorvastatine calcique)

Atorvastatine à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg

RÉGULATEUR DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

**PHARMASCIENCE INC.**  
6111 Royalmount Ave., Suite 100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

Date de révision: 30 juin 2016

Numéro de contrôle : 195540

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMIAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	42
TOXICOLOGIE .....	46
RÉFÉRENCES .....	49
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>53</b>

## **Pr pms-ATORVASTATIN**

Comprimés d'atorvastatine calcique

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

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux</b>
Orale	Comprimés : atorvastatine à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg	amidon prégelatinisé, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycérine, glycolate d'amidon sodique, hydroxyethyl cellulose (seulement comprimés de 80 mg), hypromellose, laurylsulfate sodique, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc, triacétine et trométhamine.

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

pms-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) est indiqué comme adjuvant aux changements du mode de vie, y compris l'adoption d'une diète, pour réduire les taux trop élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL, de triglycérides (TG), 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 dysbétalipoprotéinémie (type III);
- l'hypertriglycéridémie (type IV) et;
- l'hypercholestérolémie familiale (homozygote et hétérozygote). En présence d'hypercholestérolémie familiale homozygote, pms-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;
- 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) de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote si, après l'essai d'une diète, le taux de C-LDL demeure :
  - a.  $\geq 4,9 \text{ mmol/L}$  (190 mg/dL); ou

- b.  $\geq 4,1$  mmol/L (160 mg/dL) en présence de l'un ou l'autre des éléments suivants :
- antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce;
  - au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaire chez l'enfant.

Avant d'instaurer le traitement par pms- ATORVASTATIN, il faut exclure les causes secondaires d'élévation des lipides plasmatiques (p. ex., diabète mal équilibré, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéinémies, maladie obstructive du foie et alcoolisme) et dresser un bilan lipidique pour mesurer le CT, le C-LDL, le C-HDL et les TG. Pour les patients dont le taux de TG est  $< 4,52$  mmol/L ( $< 400$  mg/dL), le taux de C-LDL peut être estimé au moyen de l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \text{C-LDL (mmol/L)} &= \text{CT} - [(0,37 \times (\text{TG}) + \text{C-HDL})] \\ \text{C-LDL (mg/dL)} &= \text{CT} - [(0,2 \times (\text{TG}) + \text{C-HDL})] \end{aligned}$$

Pour les patients dont le taux de TG est  $> 4,52$  mmol/L ( $> 400$  mg/dL), cette équation donne des résultats moins précis; les taux de C-LDL doivent alors être déterminés directement ou par ultracentrifugation.

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 pms- 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, Effets musculaires, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On observe le plus souvent l'hypertriglycéridémie chez les patients atteints d'un syndrome métabolique (obésité abpmisinale, 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).

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

pms-ATORVASTATIN est indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde chez l'adulte hypertendu n'accusant aucun signe clinique de maladie coronarienne, mais présentant au moins 3 autres facteurs de risque coronarien, notamment : âge égal ou supérieur à 55 ans, sexe masculin, tabagisme, diabète de type 2, hypertrophie ventriculaire gauche, certaines anomalies de l'ECG, microalbuminurie ou protéinurie, rapport CT/C-HDL égal ou supérieur à 6 et antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce.

pms-ATORVASTATIN est aussi indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez l'adulte atteint de diabète de type 2 et d'hypertension n'accusant aucun signe clinique de maladie coronarienne, mais présentant d'autres facteurs de risque, notamment : âge égal ou supérieur à 55 ans, rétinopathie, albuminurie ou tabagisme.

pms-ATORVASTATIN est indiqué pour réduire le risque d'infarctus du myocarde chez les patients présentant des signes cliniques de maladie coronarienne.

## CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à un des composants du produit (pour connaître la liste complète des ingrédients, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Hépatopathie évolutive ou élévations persistantes inexplicées du taux sérique de transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### Grossesse et allaitement :

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). pms-ATORVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on ait informé ces femmes des risques du traitement. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par pms-ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse devrait avoir un effet limité sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primitive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation chez la femme enceinte, Utilisation chez la femme qui allaite).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

### Interactions pharmacocinétiques

L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée à une myopathie grave, y compris une rhabdomyolyse, qui peut devenir plus fréquente si ces inhibiteurs sont administrés

en même temps que des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P450. L'atorvastatine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et peut, par conséquent, interagir avec des agents qui inhibent cette isoenzyme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, et 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 calcique.

**De rares cas de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobinurie ont été signalés en rapport avec l'atorvastatine calcique 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 inexplicables, surtout si ces signes sont accompagnés de malaises ou de fièvre. Il faut mesurer le taux de CK chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une myopathie. Il faut mettre un terme au traitement par l'atorvastatine en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie ou d'augmentation marquée du taux de CK.

**Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse :** À l'instar des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, pms-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 associé au traitement par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase augmente avec l'administration concomitante de médicaments qui interfèrent avec

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

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

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

**Le traitement par pms-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 grave, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, graves troubles métaboliques, endocrinien ou électrolytiques, et convulsions non maîtrisées).**

**Il faut mettre un terme au traitement par pms-ATORVASTATIN en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie ou d'augmentation marquée des taux de CK.**

### **Système cardiovasculaire**

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

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

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

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

### **Système endocrinien/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 surrénauliennes, 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 hypcholestérolémiant à des patients recevant d'autres médicaments (p. ex., kétéconazole, spironolactone ou cimétidine) susceptibles de réduire les concentrations d'hormones stéroïdiennes endogènes.

Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c ont été signalés avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en tant que classe. Dans certains cas où un risque élevé de diabète était présent, l'hyperglycémie a été suffisante pour faire évoluer les patients vers un état diabétique. Toutefois, les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur cette faible augmentation du risque. Une surveillance périodique de ces patients est recommandée.

#### **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 (voir RÉFÉRENCES).

#### **Patients atteints d'hypercholestérolémie grave**

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

## **Fonction hépatique/biliaire/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 calcique. Lorsque la dose d'atorvastatine calcique était réduite, ou lorsque le traitement était interrompu ou suspendu définitivement, les taux sériques de transaminases sont revenus aux valeurs prétraitements. Les augmentations n'ont en général pas été associées à l'apparition d'un ictère ou à d'autres signes ou symptômes cliniques. La plupart des patients ont poursuivi le traitement par une dose réduite d'atorvastatine calcique sans présenter de séquelles cliniques. **Si l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) montre des signes de progression, notamment en cas d'augmentation persistante à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, il faut réduire la dose de médicament ou cesser le traitement.**

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 des lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère surviennent au cours du traitement par pms-ATORVASTATIN, il faut rapidement interrompre l'administration du médicament. Si l'on ne peut attribuer ces effets à une autre cause, il faut éviter de reprendre le traitement.**

**À l'instar d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, pms-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 inexplicées des taux de transaminases constituent des contre-indications à l'utilisation de pms-ATORVASTATIN; le cas échéant, il faut mettre un terme au traitement.

## **Observations ophtalmologiques**

### **Effet sur le cristallin**

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

## **Fonction rénale**

### **Insuffisance rénale**

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine calcique 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 d'atorvastatine calcique (10 mg par jour) à ces patients, par mesure de précaution et jusqu'à ce que de plus amples essais soient effectués en présence de maladie rénale. Il est recommandé d'administrer avec prudence la dose la plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min [ $< 0,5 \text{ mL/s}$ ]) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Consulter

également POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

### **Sensibilité/résistance**

#### **Hypersensibilité**

Un syndrome apparent d'hypersensibilité a été signalé avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ce syndrome était défini par au moins une des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème angioneurotique, syndrome de type lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélique, vascularite, purpura, 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, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë, érythème polymorphe, incluant le syndrome de Stevens-Johnson. Bien qu'à ce jour le syndrome d'hypersensibilité n'ait pas encore été décrit, l'administration de pms-ATORVASTATIN doit être interrompue définitivement si une hypersensibilité est soupçonnée.

### **Populations particulières**

**Utilisation chez la femme enceinte : pms-ATORVASTATIN est contre-indiqué au cours de la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).**

L'utilisation d'atorvastatine calcique au cours de la grossesse n'a pas été documentée. L'atorvastatine ne devrait être administrée aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on ait informé ces femmes des risques du traitement. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par l'atorvastatine, 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 foetus. 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 foetale chez le rat et le lapin. L'exposition des mères à de fortes doses d'atorvastatine a entraîné un retard dans le développement des rats et a réduit la survie postnatale. Chez le rat, le passage transplacentaire a été confirmé.

**Utilisation chez la femme qui allaite :** Chez la rate, les concentrations d'atorvastatine dans le lait sont comparables à celles du produit dans le plasma. On ignore si le produit est excrété dans le lait chez la femme. Étant donné le risque d'effets indésirables chez le nouveau-né, les femmes qui prennent de l'atorvastatine ne doivent pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Utilisation chez l'enfant :** On a évalué l'innocuité et l'efficacité d'atorvastatine chez des patients de 10 à 17 ans (n = 140) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dans le cadre d'un essai comparatif de 6 mois mené auprès de garçons adolescents et de filles ayant déjà eu leurs premières règles. Dans l'ensemble, les marges d'innocuité et de tolérabilité observées étaient semblables dans le groupe traité par l'atorvastatine calcique et dans le groupe placebo. Les doses supérieures à 20 mg n'ont pas été étudiées chez cette population de

patients.

L'innocuité et l'efficacité d'atorvastatine calcique chez l'enfant n'ont pas été déterminées en contexte de prévention de l'infarctus du myocarde.

L'atorvastatine calcique 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 PHARMACOLOGIE, ESSAIS CLINIQUES, EFFETS INDÉSIRABLES, patients pédiatriques et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants [de 10 à 17 ans]).

Il importe de recommander une méthode contraceptive efficace aux adolescentes qui prennent pms-ATORVASTATIN (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation chez la femme enceinte).

L'atorvastatine calcique n'a fait l'objet d'aucune étude clinique comparative auprès d'enfants prépubères ou âgés de moins de 10 ans.

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

**Utilisation chez la personne âgée :** D'après les données cliniques accumulées auprès d'adultes âgés de 70 ans ou plus (N = 221) avec des doses d'atorvastatine calcique 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 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain, et RÉFÉRENCES).

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

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

Le tableau 1 ci-après donne la liste des effets indésirables qui sont survenus à une fréquence supérieure ou égale à 1% chez les participants aux études cliniques sur l'atorvastatine calcique comparatives avec placebo et dont le lien avec le traitement était possible, probable ou certain.

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

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

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

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

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

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

**Troubles gastro-intestinaux :** malaises abdominaux, éructations

**Troubles hépatobiliaires :** hépatite, cholostase

**Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs :** fatigue musculaire, douleur au cou

**Troubles psychiatriques :** cauchemars

**Réactions cutanées et sous-cutanées :** urticaire

**Troubles oculaires :** vision trouble

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

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

**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 l'atorvastatine calcique), on a observé des marges d'innocuité et de tolérabilité semblables dans le groupe traité par l'atorvastatine calcique à 10 ou 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 PHARMACOLOGIE, ESSAIS CLINIQUES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation chez l'enfant).

**Modifications des résultats des épreuves de laboratoire et effets indésirables**

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.

**Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

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

**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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

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

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

On a rapporté des **cas isolés** de gynécomastie, de thrombocytopénie, d'arthralgie, de réactions allergiques (y compris : urticaire, angio-oedème (œdème angioneurotique), anaphylaxie et urticaire bulleuse [érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse]), de fatigue, de myosite, de 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 et de dysgueusie.

### **Observations ophthalmologiques :** voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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

Les effets indésirables suivants ont été associés à certaines statines :

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

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

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

**Traitements concomitants par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides :** Selon les rapports de pharmacovigilance, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) administrée à des doses visant la régulation lipidique peuvent accroître le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires;

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, tableau 2 – Interactions médicament-médicament établis ou possibles

**Interactions avec le cytochrome P450 :** L'atorvastatine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Il existe un risque d'interaction lorsque l'atorvastatine calcique est administrée en concomitance avec des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, comme le jus de pamplemousse, certains antibiotiques macrolides (y compris l'érythromycine et la clarithromycine), les immunosuppresseurs (cyclosporine), les antifongiques azolés (c.-à-d. itraconazole, kéroconazole), les inhibiteurs de la protéase ou la nelfazadone, un antidépresseur. L'administration concomitante de ces agents peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on administre de l'atorvastatine en association avec ces agents médicinaux et une évaluation clinique appropriée est recommandée pour que la plus faible dose nécessaire d'atorvastatine soit employée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, Effets musculaires, Insuffisance rénale, Fonction endocrinienne; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES , Intéractions médicament-médicament, tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles; et RÉFÉRENCES).

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

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

### **Interactions médicament-médicament**

Les interactions décrites dans le tableau ci-après sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées). Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

**Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom	Effet	Commentaire
Chélateurs des acides biliaires	<p><u>Patients atteints d'HC légère ou modérée :</u> La réduction du C-LDL était plus ↑ (-45%) lorsque l'atorvastatine calcique 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 calcique et -22% avec le colestipol).</p> <p><u>Patients atteints d'HC grave :</u> La réduction du C-LDL était similaire (-53%) lorsque l'atorvastatine calcique à 40 mg était administrée en concomitance avec le colestipol à 20 g et lorsque l'atorvastatine calcique à 80 mg était administrée seule. Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine calcique étaient plus ↓</p>	Lorsque l'atorvastatine calcique 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 calcique.

Nom	Effet	Commentaire
	<p>(~ 26%) lorsque l'atorvastatine calcique à 40 mg était administrée en concomitance avec le colestipol à 20 g, que lorsque l'atorvastatine calcique à 40 mg était administrée seule.</p> <p>Toutefois, la monothérapie par l'atorvastatine calcique a entraîné une réduction plus efficace des taux de TG, dans les 2 cas d'hypercholestérolémie, que le traitement d'association avec le colestipol.</p>	
Dérivés de l'acide fibrique (gemfibrozil, fénofibrate, bédafibrate) et niacine (acide nicotinique)	↑ du risque de myopathie pendant le traitement par d'autres agents de cette classe, y compris l'atorvastatine .	Le traitement concomitant par l'atorvastatine calcique et le gemfibrozil est à éviter. Les bienfaits et les risques d'un traitement associant l'atorvastatine calcique et le fénofibrate, le bédafibrate ou la niacine doivent être examinés avec soin; il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, et RÉFÉRENCES).
Anticoagulants coumariniques	Aucun effet d'importance clinique sur le temps de prothrombine.	L'atorvastatine calcique n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur le temps de prothrombine lorsqu'elle a été administrée à des patients soumis à un traitement prolongé par la warfarine (voir RÉFÉRENCES).
Digoxine	<p>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 de l'atorvastatine calcique par jour.</p> <p>Les concentrations plasmatiques de digoxine à l'état d'équilibre ont ↑ d'environ 20% à la suite de l'administration de 0,25 mg de digoxine et de 80 mg de l'atorvastatine calcique par jour (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain).</p>	Les patients traités par la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.
<u>Antihypertenseurs :</u> Amlodipine	<p>Chez des sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'atorvastatine calcique n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine calcique et de 10 mg d'amlopipine à l'état d'équilibre. Aucune variation apparente de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.</p> <p>Chez des volontaires sains, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg</p>	<p>Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain.</p> <p>Une surveillance étroite est requise.</p>

Nom	Effet	Commentaire
Quinapril	d'amlopipine et de 80 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la C <sub>max</sub> ni le T <sub>max</sub> de l'atorvastatine.  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.	
Contraceptifs oraux et hormonothérapie substitutive	↑ d'environ 30% et 20%, respectivement, des concentrations plasmatiques (ASC) de noréthindrone et d'éthinylestradiol après l'administration concomitante de l'atorvastatine calcique et d'un contraceptif oral contenant 1 mg de noréthindrone et 35 mcg d'éthinylestradiol.  Lors d'études cliniques, l'atorvastatine calcique a été utilisée conjointement à une estrogénothérapie substitutive sans provoquer, pour autant qu'on le sache à ce jour, d'interactions indésirables d'importance clinique.	Ces effets doivent être pris en considération au moment de choisir un contraceptif oral.
Antiacides	↓ d'environ 35% des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine après l'administration d'antiacides à base d'aluminium et de magnésium, p. ex., la suspension Maalox <sup>MD</sup> TC.  Aucun effet n'a été observé sur la réduction du taux de C-LDL; les antiacides pourraient modifier l'effet hypotriglycéridémiant de l'atorvastatine.	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec des antiacides.
Cimétidine	Aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine calcique ni sur son efficacité pour abaisser le taux de C-LDL.  ↓ de 34 à 26% de l'effet hypotriglycéridémiant de l'atorvastatine calcique.	On doit tenir compte de cette baisse de l'effet hypotriglycéridémiant lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec la cimétidine.
Chlorhydrate de diltiazem	À l'état d'équilibre, le diltiazem augmente d'environ 50% l'exposition à une dose unique d'atorvastatine, d'après l'ASC <sub>0-t</sub> (où t = moment du dernier prélèvement).	
Antipyrine	L'atorvastatine calcique n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine.	L'antipyrine a été utilisée comme modèle non spécifique pour les médicaments métabolisés par le système enzymatique microsomial du foie (cytochrome P450).  Les interactions avec d'autres médicaments métabolisés par ces mêmes isoenzymes sont peu probables.

Nom	Effet	Commentaire
Antibiotiques macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine)	Chez des adultes sains, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine n'ont pas été significativement modifiées par l'administration concomitante d'atorvastatine calcique (10 mg, 1 f.p.j.) et d'azithromycine (500 mg, 1 f.p.j.).	Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain.
La clarithromycine et l'érythromycine sont toutes deux des inhibiteurs de la CYP 3A4.	↑ d'environ 40% et 80%, respectivement, des concentrations plasmatiques d'atorvastatine lors de l'administration d'atorvastatine (10 mg, 1 f.p.j.) et d'érythromycine (500 mg, 4 f.p.j.) et de clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.).	
Inhibiteurs de la protéase (mésylate de nelfinavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, télaprévir, bocéprévir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, fosamprénavir)	<p>↑ 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.). ↑ de 74 % de l'ASC et ↑ de 122 % de la C<sub>max</sub>.</p> <p>↑ de l'ASC (5,9 fois plus élevée) et de la C<sub>max</sub> (4,7 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 20 mg, 1 f.p.j. et de l'association lopinavir à 400 mg et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j.*.</p> <p>↑ de l'ASC (8,4 fois plus élevée) et de la C<sub>max</sub> (7,6 fois plus élevée) lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours. L'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours*.</p> <p>↑ de l'ASC (6,9 fois plus élevée) et de la C<sub>max</sub> (9,6 fois plus élevée) lors de l'administration d'une dose unique de 20 mg d'atorvastatine et de télaprévir à 750 mg, toutes les 8 heures, pendant 10 jours*.</p> <p>↑ de l'ASC (2,3 fois plus élevée) et ↑ de la C<sub>max</sub> (2,66 fois plus élevée) 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.</p> <p>↑ de l'ASC (2,9 fois plus élevée) et de la C<sub>max</sub> (3,3 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association ritonavir à 400 mg, 2 f.p.j., pendant 15 jours et</p>	<p>La dose d'atorvastatine calcique administrée en concomitance avec le nelfinavir ne doit pas dépasser 40 mg par jour.</p> <p>On doit faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'atorvastatine calcique et de l'association lopinavir + ritonavir et employer la dose d'atorvastatine calcique la plus faible possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).</p> <p>L'emploi concomitant de l'atorvastatine calcique et de l'association tipranavir + ritonavir ou de l'atorvastatine calcique et du télaprévir doit être évité.</p> <p>La dose d'atorvastatine calcique administrée en concomitance avec le bocéprévir, l'association saquinavir + ritonavir, l'association darunavir + ritonavir, le fosamprénavir en monothérapie ou l'association fosamprénavir + ritonavir ne doit pas dépasser</p>

Nom	Effet	Commentaire
	<p>saquinavir à 400 mg, 2 f.p.j.*†.</p> <p>↑de l'ASC (2,4 fois plus élevée) et de la C<sub>max</sub> (1,3 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association darunavir à 300 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j. pendant 9 jours*.</p> <p>↑de l'ASC (1,5 fois plus élevée) et de la C<sub>max</sub> (1,8 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*.</p> <p>↑de l'ASC (1,3 fois plus élevée) et de la C<sub>max</sub> (3,0 fois plus élevée) lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*. L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours a eu les effets suivants sur la pharmacocinétique du fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours : ↓de l'ASC (0,27 moins élevée) et de la C<sub>max</sub> (0,18 fois moins élevée)*.</p> <p>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*.</p>	<p>20 mg par jour.</p> <p>† Lors de cette étude, la dose de l'association saquinavir + ritonavir n'était pas celle employée en clinique. L'augmentation de l'exposition à l'atorvastatine en clinique pourrait être plus élevée que celle observée dans le cadre de l'étude. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence et employer la dose la plus faible possible.</p>
Cyclosporine	L'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et de cyclosporine à 5,2 mg/kg/jour a multiplié par 7,7 l'exposition à l'atorvastatine.	<p>L'emploi concomitant doit être évité.</p> <p>Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain.</p>
Itraconazole	L'administration concomitante d'atorvastatine (20-40 mg) et d'itraconazole à 200 mg/jour a multiplié l'ASC de l'atorvastatine par 2,5 à 3,3.	<p>La dose d'atorvastatine calcique administrée en concomitance avec l'itraconazole ne doit pas dépasser 20 mg par jour (Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique chez l'humain).</p>
Éfavirenz	↓ de 41 % de l'ASC et ↓ de 1 % de la C <sub>max</sub> lors de l'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et d'éfavirenz à 600 mg par jour.	<p>On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec l'éfavirenz.</p>
Rifampine	<u>Administration concomitante*</u> :	En raison du double mode

Nom	Effet	Commentaire
	<p>Les rapports de l'ASC et de la C<sub>max</sub> sont de 1,12 et de 2,9, respectivement, lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour durant 7 jours, par rapport à l'administration d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg seule.</p> <p><u>Administration séparée*</u> :</p> <p>↓ de 80 % de l'ASC et ↓ de 40 % de la C<sub>max</sub> 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).</p>	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.
Acide fusidique	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'acide fusidique n'ait été menée, une rhabdomolyse 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.	<p>L'emploi concomitant d'atorvastatine et d'acide fusidique doit être évité.</p> <p>Chez les patients pour qui l'emploi de l'acide fusidique à action générale est considéré essentiel, le traitement par les statines doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique. Le traitement par les statines peut être repris au moins sept jours après l'administration de la dernière dose d'acide fusidique.</p> <p>On doit aviser les patients de consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent tout symptôme de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).</p>
Colchicine	Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été menée, des cas de myopathie associés à l'administration concomitante de ces deux agents ont été signalés.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de l'atorvastatine et de la colchicine en concomitance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).

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

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

### **Interactions médicament-aliment**

L'administration concomitante de jus de pamplemousse risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine calcique. Une consommation équivalant à 1,2 litre par jour a donné lieu à une ASC de l'atorvastatine 2,5 fois plus élevée. La consommation de jus de pamplemousse en quantité excessive n'est pas recommandée.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Avant de recevoir un traitement par pms-ATORVASTATIN, le patient doit être soumis à une diète hypocholestérolémiant 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 pms-ATORVASTATIN, il convient d'exclure les causes secondaires des hausses des taux plasmatiques de lipides. Il faut également procéder à un bilan lipidique.

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

La dose initiale recommandée de pms-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. L'intervalle posologique de pms-ATORVASTATIN est de 10 à 80 mg, 1 fois par jour. pms-ATORVASTATIN peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments, mais il doit être administré le soir de préférence. La réponse au traitement se manifeste dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement et atteint habituellement son maximum après 2 à 4 semaines. Cette réponse se maintient durant le traitement de longue durée. Le réglage de la posologie, s'il y a lieu, doit se faire à intervalles de 2 à 4 semaines. La dose maximale est de 80 mg par jour.

La posologie de pms-ATORVASTATIN doit être individualisée en fonction des taux de C-LDL, du rapport CT/C-HDL et/ou du taux de TG 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 pms-ATORVASTATIN modifiée, au besoin, d'après les taux cibles recommandés dans les directives.

#### **Dyslipidémies graves**

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

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

Dans cette population, la posologie initiale recommandée de pms-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 INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et PHARMACOLOGIE, ESSAIS CLINIQUES). Il convient d'ajuster la posologie à intervalles de 4 semaines ou plus.

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

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

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

#### **Traitement concomitant**

Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

#### **Posologie dans l'insuffisance rénale**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

### **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 EFFETS INDÉSIRABLES).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'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 calcique 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 calcique 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.

### **Pharmacodynamique**

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 calcique est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Il a été démontré que l'atorvastatine calcique 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 dysbétalipoprotéinémie.

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 calcique entraîne d'une part une baisse du taux de C-LDL et du nombre de particules de LDL, du taux de cholestérol des lipoprotéines de très faible densité (C-VLDL) et du taux sérique de 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 calcique 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 calcique réduit le taux de C-IDL et d'apolipoprotéine E (apo E) chez les patients atteints de dysbétalipoprotéinémie (type III).

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

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 para-hydroxylés 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 para-hydroxylés est équivalente à celle qui est observée avec l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité circulante inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs. Chez l'animal, le métabolite ortho-hydroxylé subit une glucuroconjugaison. L'atorvastatine et ses métabolites sont éliminés par excrétion biliaire.

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques comme la C<sub>max</sub>, l'ASC et la biodisponibilité de l'atorvastatine calcique 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 ESSAIS CLINIQUES, Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation chez l'enfant).

**Gériatrie :** Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont plus élevées (approximativement de 40% pour la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>, et de 10% inférieures pour l'ASC). Cependant, il n'existe pas de différence d'importance clinique dans la réduction du C-LDL entre les sexes.

**Race :** 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<sub>max</sub> 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 de l'atorvastatine calcique 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 rhabdomolyse ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale d'intensité indéterminée, on recommande d'administrer la plus faible dose de l'atorvastatine calcique (10 mg par jour), par mesure de prudence, d'ici à ce que l'on dispose de plus amples connaissances sur l'administration du médicament en présence d'une néphropathie. Des précautions similaires s'imposent en cas d'insuffisance rénale grave [clairance de la créatinine < 30 mL/min (< 0,5 mL/s)]; le traitement par l'atorvastatine doit être entrepris avec prudence et à la dose la plus faible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante stable, de 15 à 30 °C.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes posologiques

Les comprimés de pms-ATORVASTATIN à 10 mg sont blancs à blancs cassés, ovales, biconvexes pelliculés et portent l'inscription 10 d'un côté.

Les comprimés de pms-ATORVASTATIN à 20 mg sont blancs à blancs cassés, ovales, biconvexes pelliculés et portant l'inscription 20 d'un côté.

Les comprimés de pms-ATORVASTATIN à 40 mg sont blancs à blancs cassés, ovales, biconvexes pelliculés et portant l'inscription 40 d'un côté.

Les comprimés de pms-ATORVASTATIN à 80 mg sont blancs à blancs cassés, ovales, biconvexes pelliculés et portant l'inscription 80 d'un côté.

### Composition des comprimés

En plus de l'ingrédient actif, l'atorvastatine calcique, chaque comprimé à 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg contient : amidon prégelatinisé, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycérine, glycolate d'amidon sodique, hydroxyethyl cellulose (seulement comprimés de 80 mg), hypromellose, laurylsulfate sodique, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc, triacétine et trométhamine.

### **Conditionnement**

Les comprimés pelliculés de pms-ATORVASTATIN à 10 mg, 20 mg et 40 mg sont disponibles en bouteilles de 100 et 500 comprimés et en plaquettes d'aluminium alvéolées (chaque boîte contient 30 comprimés).

Les comprimés pelliculés de pms-ATORVASTATIN à 80 mg sont disponibles en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes d'aluminium alvéolées (chaque boîte contient 30 comprimés).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

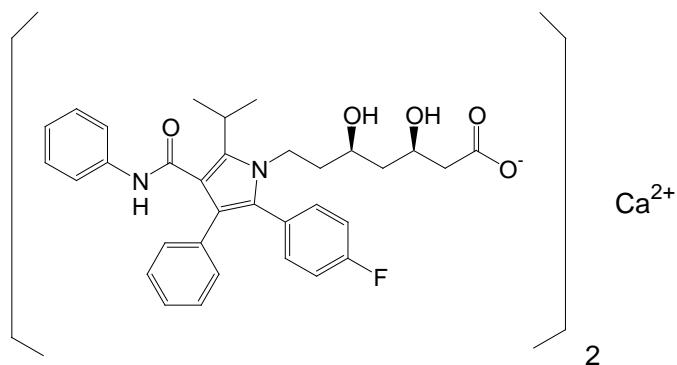
Nom propre : atorvastatine calcique

Nom chimique : [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorophényl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-méthylethyl)-3-phényl-4-[(phénylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-acide heptanoïque, sel calcique (2:1)

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

Masse moléculaire : 1155.34 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'atorvastatine calcique est une poudre amorphe blanche ou blanchâtre qui est soluble à 20°C dans l'eau à 0,4 mg/mL et dans le propylène-glycol à 0,9 mg/mL. Le pH de la solution aqueuse saturée est 6 - 8. Le pKa est 4,46. L'angle de rotation optique se situe entre -9,6° et -6,8° (calculé par rapport à la substance anhydre sans solvants résiduels). La substance a deux centres chiraux, qui sont positionnés à la chaîne heptanoate sur les atomes carboniques 3 et 5 respectivement. La configuration absolue de ces deux centres est R.

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude comparative, randomisée, à dose unique, à trois-bras semi-réitérée et à double-insu sur la biodisponibilité de pms-ATORVASTATIN et de Lipitor a été réalisée chez un total de 47 volontaires en bonne santé, dont 24 hommes et 23 femmes, dans des conditions de jeûne. Chaque produit a été administré sous forme d'une dose de 1 x 80 mg. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Atorvastatine (1 x 80 mg) à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)
--

Paramètre	Essai*	Référence**	Rapport de moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	126,87 142,05 (49,44)	121,78 137,31 (56,30)	104,19	96,69 – 112,28
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	131,20 146,20(48,46)	127,09 142,43 (54,59)	103,24	96,41 – 110,54
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	32,86 39,31 (57,76)	36,39 39,90 (46,22)	90,28	79,34 – 102,73
T <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	1,80 (52,61)	1,04 (68,14)		
T <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	7,77 (46,87)	9,22 (42,84)		

\* pms-ATORVASTATIN (atorvastatine calcique) (fabriqué pour Pharmascience Inc.).

\*\* Lipitor (fabriqué par Pfizer Canada Inc. et acheté au Canada).

§ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

€ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

### Hypercholestérolémie

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

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 de l'atorvastatine calcique 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)<sup>a</sup>**

Dose de l'atorvastatine calcique (mg par jour)	N	CT	C-LDL	apo B	TG	C-HDL
Placebo	21	+4	+4	+3	+10	-3
10	22	-29	-39	-32	-19	+6
20	20	-33	-43	-35	-26	+9
40	21	-37	-50	-42	-29	+6
80	23	-45	-60	-50	-37	+5

<sup>a</sup> 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 < 0,9 mmol/L (fréquent en cas de syndrome métabolique) (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE), l'atorvastatine a fait augmenter le taux de C-HDL de 7 à 14%. Ces variations se sont révélées indépendantes de la dose administrée. L'atorvastatine a aussi fait baisser les rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C non-HDL/C-HDL de façon proportionnelle à la dose (tableau 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<sup>a</sup> du taux de C-HDL, des rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C non-HDL/C-HDL et du taux de C-HDL initial ≤ 0,9 mmol/L chez des patients<sup>b</sup> atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson)**

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

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

<sup>b</sup>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 de l'atorvastatine calcique ( $p < 0,01$ )

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

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

**Tableau 5 - Efficacité de l'atorvastatine chez des patients hypertriglycéridémiques  
(variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)**

Dose de l'atorvastatine calcique (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<sup>a</sup>  
(variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)**

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

<sup>a</sup>Données combinées

Au cours d'une étude pilote menée auprès de 8 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, l'atorvastatine calcique 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 calcique 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 calcique 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 grave 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 calcique 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 de l'atorvastatine calcique était réglée à intervalles de 4 semaines jusqu'à ≤ 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 grave  
(Variation moyenne en pourcentage après 8 semaines)**

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

<sup>a</sup> 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 calcique (80 mg par jour) a été comparée au traitement d'association par le colestipol (10 g, 2 fois par jour) et l'atorvastatine calcique (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 calcique a entraîné une réduction plus marquée des triglycérides que l'association atorvastatine calcique-colestipol (tableau 9).

**Tableau 9 - Efficacité de l'atorvastatine chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (variation moyenne en pourcentage après 52 semaines)**

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

<sup>a</sup> Différence significative comparativement à l'association atorvastatine calcique-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 l'atorvastatine chez des patients atteints d'HF hétérozygote et des patients non atteints d'HF<sup>†</sup> (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)**

Paramètre lipidique	Phénotype	Atorvastatine calcique	
		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)

<sup>†</sup> 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 calcique 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 de l'atorvastatine chez des patients atteints d'HFC et des patients non atteints d'HFC<sup>†a</sup> (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)**

Paramètre lipidique	Atorvastatine calcique 10 mg par jour	
	HFC (n = 78-84)	Non atteints d'HFC (n = 1084-1224)
CT	-26%	-27%
C-LDL	-34%	-36%
TG	-21%	-17%
C-HDL	+8%	+7%
Apo B	-26%	-28%
C-VLDL	-25%	-18%
Rapport C non-HDL/C-HDL	-36%	-37%
Rapport C-LDL/apo B	-9%	-11%

<sup>†</sup> Données provenant de plusieurs études.

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

Au cours d'une étude sans insu, avec permutation et répartition aléatoire, menée auprès de patients atteints de dysbétalipoprotéinémie (type III), l'atorvastatine calcique à 80 mg par jour a provoqué une réduction significativement supérieure des lipides sériques, par rapport à l'atorvastatine calcique à 10 mg par jour ou au gemfibrozil à 1200 mg par jour (tableau 12).

**Tableau 12 - Efficacité de l'atorvastatine chez des patients atteints d'hyperlipoprotéinémie de type III (dysbétalipoprotéinémie familiale)**  
**(Variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)**

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

<sup>a</sup>

Différence 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 calcique (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 de l'atorvastatine calcique chez des patients atteints de diabète de type 2 (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)**

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

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 calcique 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 de l'atorvastatine calcique avaient atteint les taux cibles de C-LDL. Après 52 semaines, l'efficacité de l'atorvastatine calcique (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 calcique a été évalué au cours d'études cliniques comparatives avec la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine. Pour obtenir des renseignements concernant les résultats de ces études, consulter les RÉFÉRENCES.

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 calcique à 10 mg par jour a été comparée à la monothérapie par l'estradol à 1 mg par jour et au traitement d'association par l'atorvastatine calcique à 10 mg par jour et par l'estradol à 1 mg par jour (tableau 14). La monothérapie par l'atorvastatine calcique 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'estradol à 1 mg/jour. Pour le traitement d'association (atorvastatine calcique 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 calcique. Toutefois, les taux de C-HDL étaient significativement plus élevés avec le traitement d'association qu'avec la monothérapie par l'atorvastatine calcique. Les taux de TG étaient plus bas avec la monothérapie par l'atorvastatine calcique qu'avec le traitement d'association. Le type et la fréquence des effets indésirables du traitement d'association (atorvastatine calcique plus estradiol) étaient comparables à ceux de la monothérapie par l'estradol.

**Tableau 14 - Efficacité de l'atorvastatine calcique chez des femmes ménopausées  
(Variation moyenne en pourcentage après 52 semaines)**

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

<sup>a</sup>Différence significative avec la monothérapie par l'atorvastatine calcique ( $p < 0,05$ ); 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 calcique 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 calcique s'est avérée supérieure à celle de la niacine (tableau 15).

**Tableau 15 - Comparaison de l'atorvastatine calcique avec la niacine  
(Variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)**

Paramètre	<u>Types IIa et IIb de Fredrickson</u>		<u>Type IV de Fredrickson</u>	
	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
Triglycérides	-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 calcique 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 calcique 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 calcique 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 calcique a en outre été mieux tolérée que le fénofibrate (tableau 16).

**Tableau 16 - Comparaison de l'atorvastatine calcique avec le fénofibrate  
(Variation moyenne en pourcentage après 24 semaines)**

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

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

#### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les 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 grave ont été répartis pour recevoir soit l'atorvastatine calcique ( $n = 140$ ) soit un placebo ( $n = 47$ ) pendant 26 semaines, après quoi ils ont tous reçu l'atorvastatine calcique pendant 26 semaines. Les critères d'admissibilité à l'étude étaient les suivants : 1) taux initial de C-LDL  $\geq 4,9$  mmol/L (190 mg/dL) ou 2) taux initial de C-LDL  $\geq 4,1$  mmol/L (160 mg/dL) et

antécédents familiaux d'HFH ou maladie cardiovasculaire précoce avérée chez un parent du premier ou du deuxième degré.

**Tableau 17 - Effet de l'atorvastatine calcique 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 calcique comparativement à 5,9 mmol/L (230,0 mg/dL) (intervalle : 4,1-8,4 mmol/L [160,0-324,5 mg/dL]) dans le groupe placebo. La posologie de l'atorvastatine calcique 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 l'atorvastatine calcique 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 grave (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 d'atorvastatine calcique comparativement à 5,9 mmol/L (228,5 mg/dL) (intervalle : 3,9-10,0 mmol/L [152,0-385,0 mg/dL]) dans le groupe placebo durant la phase à double insu de 26 semaines. Les marges d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine calcique 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 26<sup>e</sup> semaine de la phase à double insu était semblable dans le groupe d'atorvastatine calcique 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 calcique 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.

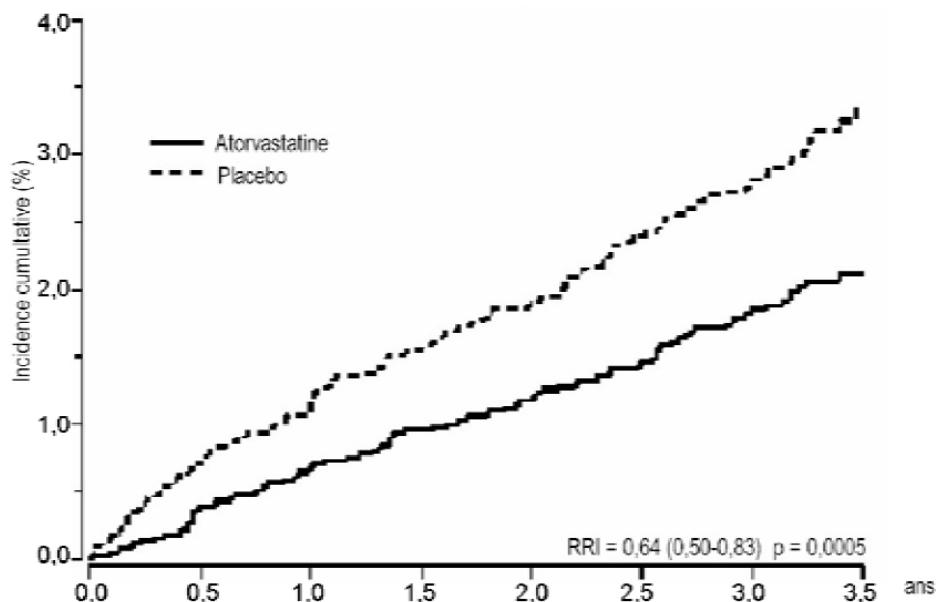
### **Prévention de la maladie cardiovasculaire**

Au cours de l'essai ASCOT (« Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial »), on a évalué l'effet de l'atorvastatine calcique relativement à la maladie coronarienne, mortelle ou non, auprès de 10305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans (moyenne de 63 ans) sans antécédents d'infarctus du myocarde et présentant un taux de CT égal ou inférieur à 6,5 mmol/L. Outre l'hypertension, tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque suivants : sexe masculin (81,1%), âge égal ou supérieur à 55 ans (84,5%), tabagisme (33,2%), diabète (24,3 %), antécédents de maladie coronarienne chez un parent du premier degré (26%), rapport CT/C-HDL égal ou supérieur à 6 (14,3%), 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 d'atorvastatine calcique 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 de l'atorvastatine calcique 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 d'atorvastatine calcique] et les infarctus du myocarde non mortels [108 dans le groupe placebo contre 60 dans le groupe d'atorvastatine calcique]), 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 calcique et de 3,0% avec le placebo), p = 0,0005 (voir la figure 1). Cette réduction du risque correspond à un nombre de patients à traiter de 311 par année. La réduction du risque était uniforme, peu importe l'âge des patients et la présence ou non de tabagisme, d'obésité ou d'une atteinte rénale. L'effet de l'atorvastatine calcique 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 calcique 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 calcique sur les manifestations coronariennes et non coronariennes chez 2838 hommes (68%) et femmes (32%), âgés de 40 à 75 ans, atteints de diabète de type 2 (selon les critères de l'OMS), ne présentant pas d'antécédents de maladie cardiovasculaire et ayant un taux de 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 de l'atorvastatine calcique par jour (1429) ou un placebo (1411) dans une proportion de 1:1.

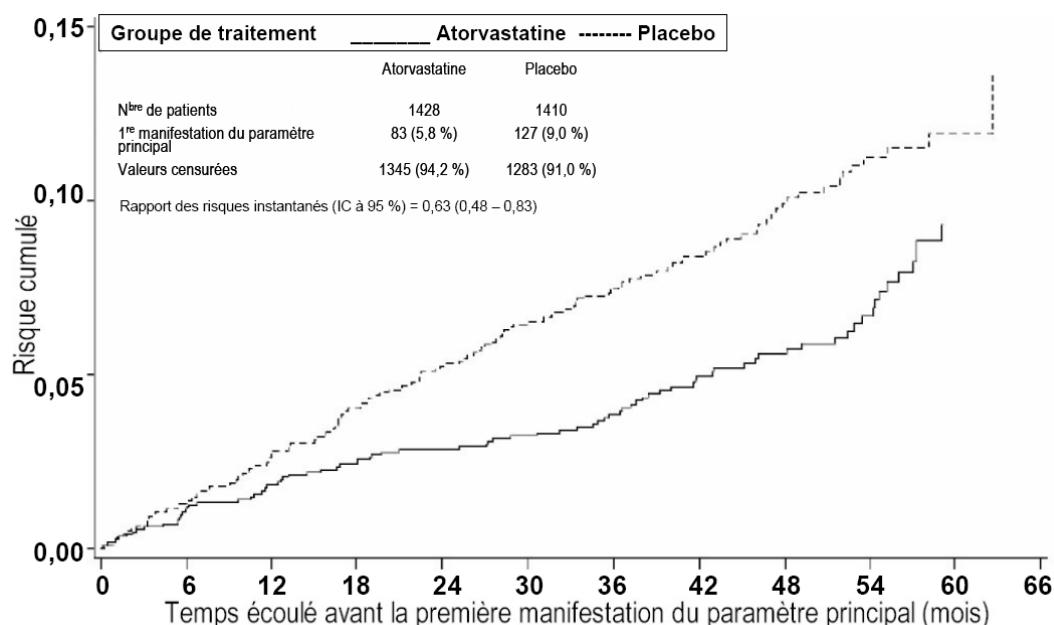
La durée médiane du suivi a été de 3,9 ans. Le comité directeur de CARDS a mis fin à l'étude deux ans avant la date prévue, car des bienfaits significatifs avaient été observés avec le traitement par l'atorvastatine calcique ( $p < 0,0005$ , unilatéral, en faveur de l'atorvastatine calcique).

Au début de l'étude, les patients présentaient les caractéristiques suivantes : âge moyen : 62 ans; taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> : 7,7%; taux médian de 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 de l'atorvastatine calcique sur les taux lipidiques se sont révélés comparables à ceux qu'on avait observés au cours des essais cliniques antérieurs.

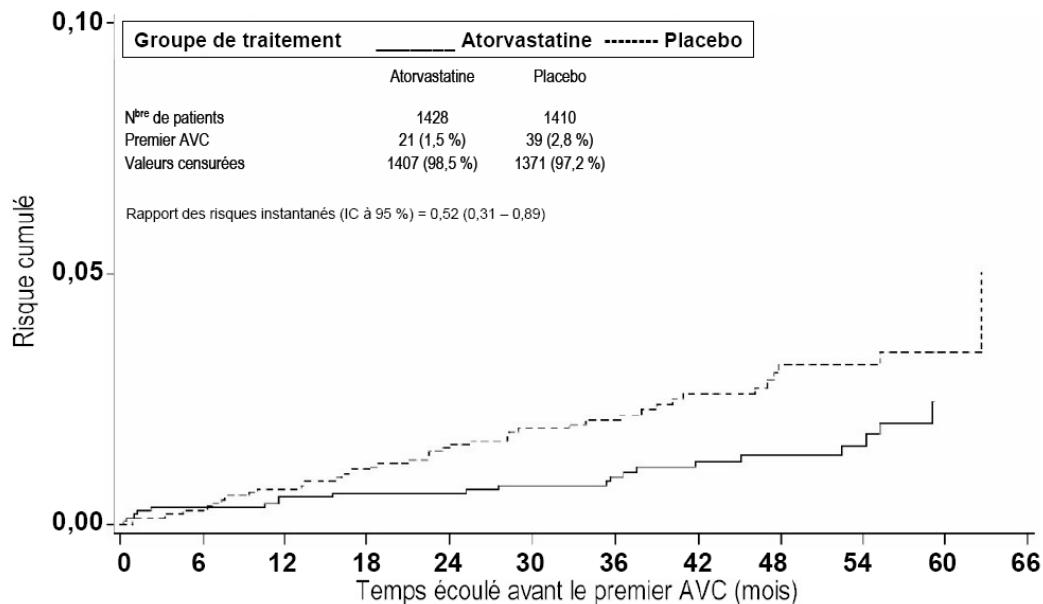
Le traitement par l'atorvastatine calcique a été associé à une réduction du risque relatif statistiquement significative de 37% ou une réduction du risque absolu de 3,2% de survenue de complications cardiovasculaires graves. Les résultats d'une analyse d'efficacité ont montré que 83 patients (5,8%) du groupe d'atorvastatine calcique 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 calcique). 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 de 125. L'effet de l'atorvastatine calcique 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 calcique 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 d'atorvastatine calcique 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 l'atorvastatine calcique 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 d'atorvastatine calcique 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.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### (I) Pharmacologie chez l'humain

#### Pharmacocinétique chez l'humain

Des études sur les interactions pharmacocinétiques ont été effectuées chez des sujets sains avec 3 antibiotiques macrolides : l'érythromycine et la clarithromycine (tous 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

1<sup>er</sup> et 15<sup>e</sup> jours, et 500 mg d'érithromycine, 4 fois par jour, du 8<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour. L'érithromycine a provoqué une augmentation d'environ 40% de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'atorvastatine. Dans une deuxième étude, une dose de 10 mg d'atorvastatine a été administrée 1 fois par jour pendant 8 jours, et la clarithromycine (500 mg, 2 fois par jour) ou l'azithromycine (500 mg, 1 fois par jour) ont été administrées en concomitance du 6<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> jour (n = 12/traitement). L'administration concomitante de clarithromycine a provoqué une augmentation d'environ 80% de l'ASC et d'environ 50% de la C<sub>max</sub> 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 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour et la digoxine (0,25 mg, 1 fois par jour) du 11<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> 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 15% et de 20%, respectivement, a été observée pour l'ASC et la C<sub>max</sub> de la digoxine à l'état d'équilibre. Les patients prenant de la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Les effets de l'amiodipine 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'amiodipine (10 mg, 1 fois par jour) ou un placebo, du 1<sup>er</sup> au 8<sup>e</sup> jour. Après une période de sevrage de 14 jours, l'autre association a été administrée du 22<sup>e</sup> au 29<sup>e</sup> jour. À l'état d'équilibre, l'administration concomitante de doses maximales d'atorvastatine et d'amiodipine 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 1<sup>er</sup> au 14<sup>e</sup> jour, et une dose de quinapril (80 mg), 1 fois par jour, du 1<sup>er</sup> au 7<sup>e</sup> jour ou du 8<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour. Comparativement à celui de l'atorvastatine administrée seule, le T<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>. Aucun changement significatif n'a été observé sur les plans de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

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

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

## **(II) Pharmacologie chez l'animal**

Le pouvoir hypolipidémiant de l'atorvastatine a été évalué sur des animaux

normocholestérolémiques, dans des modèles d'hypercholestérolémie provoquée par l'alimentation et dans un modèle de déficience en récepteurs des LDL.

Chez des souris déficientes en récepteurs des LDL, l'administration d'atorvastatine pendant 2 semaines à des doses de 10 à 300 mg/kg a provoqué une baisse de 14 à 49% des taux de CT et de C-LDL. Chez des rats nourris à la moulée, on a observé une réduction des taux plasmatiques de cholestérol lorsque l'atorvastatine a été administrée avec la nourriture ou par gavage. Chez des cobayes nourris à la moulée, un modèle dans lequel les LDL constituent la principale fraction lipoprotéinique, l'administration d'atorvastatine aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg par jour par gavage pendant 2 semaines a provoqué une diminution proportionnelle à la dose de 34 à 57% du taux plasmatique de CT.

La capacité de l'atorvastatine d'abaisser les taux de CT et de cholestérol associé aux lipoprotéines a également été évaluée dans 2 modèles d'hypercholestérolémie chez le lapin. Dans le modèle des lapins atteints d'hypercholestérolémie endogène (dans lequel la plus grande partie du cholestérol plasmatique est transportée par les LDL), l'administration d'atorvastatine avec l'alimentation aux doses de 1, 3 et 10 mg/kg pendant 6 à 7 semaines a produit une réduction de 38 à 54% du taux plasmatique de CT. L'efficacité de l'atorvastatine était due à une diminution de 56 % et de 47%, respectivement, de la production de LDL et d'apo B. Dans le modèle du lapin soumis à un régime riche en cholestérol (dans lequel l'hypercholestérolémie résulte principalement de l'accumulation de VLDL à composante bêta), l'atorvastatine a été administrée à raison de 2,5 mg/kg avec un régime comprenant 0,5% de cholestérol, 3% d'huile d'arachide et 3% d'huile de noix de coco pendant 2 semaines. Au terme du traitement, on a observé une réduction de 35, 44 et 21%, respectivement, des taux plasmatiques de CT, de C-VLDL et de C-LDL.

Chez des chiens sensibilisés à la cholestyramine, l'administration par voie orale d'atorvastatine à des doses de 0,3 à 10 mg/kg pendant 3 semaines a produit une réduction proportionnelle à la dose de 15 à 41% du taux plasmatique de CT. Chez des porcs miniatures soumis à un régime riche en cholestérol (400 mg/jour) dont 34% des calories provenaient des graisses, l'administration pendant 3 semaines de 3 mg/kg d'atorvastatine en capsules de gélatine a provoqué une réduction de 15% et de 27%, respectivement, des taux plasmatiques de CT et de C-LDL. Ces réductions ont été associées à une baisse de 23 à 29% des taux plasmatiques de VLDL et d'apo B-LDL et de la taille du capital d'apo B, ainsi qu'à une diminution de 21 et 26%, respectivement, du taux de production de l'apo B-VLDL et de l'apo B-LDL.

L'atorvastatine administrée aux doses de 10, 30, 100 et 300 mg/kg a entraîné une réduction atteignant 39% des taux plasmatiques de TG chez des souris mâles et femelles déficientes en récepteurs des LDL. Ces effets n'étaient pas proportionnels à la dose ni associés aux modifications du taux de production des TG. Administrée avec la nourriture à la dose de 100 mg/kg à des rats nourris à la moulée, l'atorvastatine a fait baisser de 30% le taux plasmatique de TG. Cependant, la réduction du taux de TG était de 33 et 75%, respectivement, lorsqu'elle a été administrée par gavage aux doses de 25 et 100 mg/kg. Chez le rat nourri au saccharose, un modèle d'hypertriglycéridémie due à une production accrue de TG-LDL l'atorvastatine a réduit les taux plasmatiques de TG de 26 à 53% à des doses de 1 à 30 mg/kg, et a provoqué des taux de sécrétion de TG de 43 et 66%, respectivement, aux doses de 10 et 30 mg/kg. Des modifications

des taux plasmatiques de TG ont également été observées chez des cobayes, des lapins et des porcs miniatures.

Dans des cellules de la lignée hépatocytaire humaine HEP-G2 intactes traitées par des oléates, l'atorvastatine a réduit de 21% la sécrétion d'apo B provoquée par les oléates, et de 25% la teneur intracellulaire en apo B. L'atorvastatine a augmenté la dégradation intracellulaire d'apo B et perturbé la translocation de l'apo B dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE) dans des cellules HEP-G2 perméabilisées; cet effet a été associé à une baisse de la quantité de particules d'apo B présentes dans la fraction microsomique.

À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique à des rats, l'atorvastatine a inhibé la synthèse des stérols (mesurée par l'incorporation de  $^{14}\text{C}$ -acétate dans les lipides). La dose d'atorvastatine qui a inhibé de 50% la synthèse des stérols ( $\text{DE}_{50}$ ) variait de 0,61 à 3,4 mg/kg. La durée de l'inhibition était comparable à celle qui a été observée avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, l'atorvastatine a provoqué une inhibition de la synthèse des stérols plus persistante, de 34% en moyenne dans les 8 premières heures après l'administration. L'atorvastatine et ses métabolites avaient sensiblement le même pouvoir inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (mesuré par l'incorporation d'HMG-CoA radiomarquée dans le mévalonate).

#### Potentiel antiathérogène de l'atorvastatine

Le potentiel antiathérogène de l'atorvastatine a été déterminé dans des modèles de progression et de régression des lésions athéroscléreuses chez le lapin. Dans tous ces modèles, les lésions athéroscléreuses étaient provoquées par une hypercholestérolémie combinée à une dénudation répétée de l'endothélium artériel.

Le développement des lésions athéroscléreuses a été évalué dans l'aorte thoracique et dans l'artère ilio-fémorale dénudée de façon répétée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande hypercholestérolémiques. Les lapins étaient soumis à un régime comprenant 0,5% de cholestérol, 3% d'huile d'arachide et 3% d'huile de noix de coco, administré pendant 8 semaines seul ou avec 2,5 mg/kg d'atorvastatine, de lovastatine, de pravastatine ou de simvastatine. Le traitement est resté sans effet sur le contenu lipidique de l'artère ilio-fémorale. Toutefois, l'atorvastatine a entraîné une baisse significative de la teneur de l'aorte thoracique en esters du cholestérol (55%) et en cholestérol libre (45%). Elle a également entraîné une réduction significative (69%) de la surface de section transversale de la lésion ilio-fémorale, de même qu'une baisse de 71% du contenu en monocytes-macrophages. Dans l'aorte thoracique descendante, qui est le siège de lésions athéroscléreuses spontanées provoquées par le régime alimentaire, l'atorvastatine a réduit de manière significative le pourcentage de lésions athéroscléreuses macroscopiques.

La capacité de l'atorvastatine de freiner le développement des lésions athéroscléreuses complexes et de stimuler la régression d'une lésion riche en lipides a été démontrée dans un autre modèle d'athérosclérose chez le lapin. Lors d'une première phase d'induction lésionnelle de 15 semaines, les animaux ont été soumis à un régime comprenant 0,5% de cholestérol, 3% d'huile d'arachide, 3% d'huile de noix de coco (9 semaines), puis à un régime comprenant 0% de cholestérol, 3% d'huile d'arachide et 3% d'huile de noix de coco (6 semaines) afin de normaliser les taux plasmatiques de cholestérol dans tous les groupes de traitement. L'administration d'atorvastatine

(5 mg/kg pendant 8 semaines) avec l'alimentation à base de moulée riche en graisses a réduit de 27 à 41% la teneur en esters du cholestérol de l'artère ilio-fémorale et de l'aorte thoracique, sans modifier l'étendue macroscopique des lésions de l'aorte thoracique ni le nombre de plaques fibreuses. L'atorvastatine a également réduit de 37% la teneur en esters du cholestérol de l'artère ilio-fémorale comparativement aux teneurs avant le traitement (la différence a été déterminée en autopsiant un groupe d'animaux avant qu'ils n'aient reçu le traitement). L'analyse morphométrique de l'artère ilio-fémorale a révélé que l'atorvastatine avait réduit de 40% la surface de section transversale des lésions et de 60% le contenu en monocytes-macrophages.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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	Aucune mort
Souris	Mâle/femelle	IV	0,4 à 4	Aucune mort
Rat	Mâle/femelle	Orale	200 à 5000	Aucune mort
Rat	Mâle/femelle	IV	0,4 à 4	Aucune mort
Chien	Mâle/femelle	Orale	10 à 400	Aucune mort
Chien	Mâle/femelle	IV	0,4 à 4	Aucune mort

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

### Études sur la toxicité subaiguë et chronique

Le tableau suivant énumère les organes cibles affectés par l'atorvastatine dans les études de toxicité avec des doses multiples chez le rat (2 à 52 semaines) et chez le chien (2 à 104 semaines). 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**

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

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

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

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

ND = Non déterminé

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

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

### **Études de cancérogenèse et de mutagenèse**

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

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

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

### **Études sur la reproduction et la tératogenèse**

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