

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrMYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique

Comprimés dosés à 5/10 mg, à 5/20 mg, à 5/40 mg et à 5/80 mg; à 10/10 mg, à 10/20 mg, à 10/40 mg et à 10/80 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique), pour la voie orale

Antihypertenseur/antiangineux et régulateur du métabolisme des lipides

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

Date d'autorisation initiale :
27 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 280422

© 2023 Mylan Pharmaceuticals ULC, une société Viatrix.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 Contre-indications	2021-04
7 Mises en garde et précautions, Appareil locomoteur	2022-04

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	21
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	22
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.3 Interactions médicament-comportement.....	26

9.4	Interactions médicament-médicament	26
9.5	Interactions médicament-aliment	38
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	39
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	39
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
10.1	Mode d'action.....	39
10.2	Pharmacodynamie	40
10.3	Pharmacocinétique.....	42
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	45
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	46
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	47
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	47
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	48
14.1	Essais cliniques par indication	48
15	MICROBIOLOGIE.....	56
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	56
17	MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	66
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	67

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN (bésylate d'amlopidine/atorvastatine calcique) est indiqué chez les patients pour qui un traitement tant par l'amlopidine que par l'atorvastatine est approprié, en particulier chez ceux qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire.

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN ne doit pas être prescrit comme traitement initial. La dose de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN doit être déterminée par l'ajustement individuel de chaque composant (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.1 Enfants

D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population. Toutefois, des études ont été menées dans cette même population pour évaluer l'amlopidine et l'atorvastatine administrées seules (*voir* [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (*voir* [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN (bésylate d'amlopidine/atorvastatine calcique) est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- les patients souffrant d'hypotension sévère (moins de 90 mmHg en systolique) et chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations persistantes et inexpliquées des taux de transaminases sériques à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- les femmes enceintes ou qui allaitent (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, 7.1.1 Femmes enceintes, 7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- les patients traités par des antiviraux contre le virus de l'hépatite C (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- les patients qui prennent de la cyclosporine, un immunosuppresseur (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est une association médicamenteuse composée de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique.
- MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN n'est pas destiné au traitement initial.
- La posologie de l'atorvastatine doit être individualisée en fonction des taux de C-LDL et de TG et du rapport CT/C-HDL avant le traitement, de manière à parvenir aux valeurs lipidiques recommandées au moyen de la plus faible dose nécessaire pour atteindre le taux de C-LDL souhaité. Les taux de lipides doivent être mesurés périodiquement et la posologie de l'atorvastatine modifiée, au besoin, d'après les taux cibles recommandés dans les directives.
- Avant de recevoir un traitement par l'atorvastatine, le patient doit être soumis à une diète hypocholestérolémiante standard, qui doit se poursuivre durant le traitement. Au besoin, un programme de réduction pondérale et d'exercice physique doit être établi.
- Avant d'entreprendre un traitement par l'atorvastatine, il convient d'exclure les causes secondaires des hausses des taux plasmatiques de lipides. Il faut également procéder à un bilan lipidique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN chez les adultes doit être individualisée en fonction de la tolérance du patient et de l'efficacité de chacun des composants, dont la dose doit être ajustée de la manière expliquée ci-dessous. MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est contre-indiqué chez les enfants.

Amlodipine

- Administration chez les adultes
Pour l'hypertension et l'angine de poitrine, la dose initiale recommandée de bésylate d'amlodipine est de 5 mg, une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter la dose après 1 ou 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 10 mg, 1 fois par jour.
- Administration chez les patients âgés et dans les cas de dysfonction rénale
La dose initiale recommandée chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux qui souffrent d'une dysfonction rénale est de 5 mg, une fois par jour. Au besoin, on peut augmenter progressivement la dose tout en surveillant de près l'état du malade ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale; 7.1.4 Personnes âgées](#)).
- Administration dans les cas de dysfonction hépatique
On n'a pas établi la posologie du médicament chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique. Quand on administre de l'amlodipine à ces patients, on doit régler soigneusement la posologie en augmentant graduellement la dose en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse au traitement. On devrait songer à la possibilité d'amorcer le traitement avec une dose de 2,5 mg, 1 fois par jour ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Atorvastatine

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

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

- Dyslipidémies sévères

Chez les patients souffrant de dyslipidémies sévères, y compris l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote et la dysbêtalipoprotéïnémie (type III), il peut être nécessaire d'administrer l'atorvastatine à des doses plus élevées (jusqu'à 80 mg/jour) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Prévention de la maladie cardiovasculaire

La dose initiale recommandée d'atorvastatine pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde est 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.

- Insuffisance rénale

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

- Interruption du traitement

Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé ([voir 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Si l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) montre des signes de progression, notamment en cas d'augmentation persistante à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, il faut prescrire un comprimé MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN à teneur moins élevée en atorvastatine ou cesser le traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Si des lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère surviennent au cours du traitement par MYLAN-AMLODIPINE/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 ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Il faut mettre un terme au traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie ou d'augmentation marquée des taux de CK ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

L'emploi concomitant de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et d'acide fusidique doit être évité; on conseille donc d'arrêter temporairement l'administration d'atorvastatine pendant un traitement par l'acide fusidique ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN doit être interrompu temporairement ou définitivement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës et graves pouvant évoquer une myopathie ou qui présente un facteur de risque le prédisposant à l'insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex., septicémie, infection aiguë sévère, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, sévères troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques, et convulsions non maîtrisées) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

Bien qu'à ce jour le syndrome d'hypersensibilité n'ait pas encore été décrit, l'administration de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN doit être interrompue définitivement si une hypersensibilité est soupçonnée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance](#)).

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

4.4 Administration

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

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN chez l'être humain.

Amlodipine

Symptômes

Le surdosage peut causer une vasodilatation périphérique excessive entraînant une hypotension marquée, qui peut se prolonger, et parfois, une tachycardie réflexe. Chez l'humain, les cas de surdosage par l'amlodipine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN sont rares. Le lavage gastrique peut parfois être utile. Chez des volontaires sains, l'administration de charbon dans les 2 heures suivant la prise de 10 mg d'amlodipine a ralenti la vitesse d'absorption de cette dernière. Un patient qui avait absorbé 70 mg d'amlodipine et une benzodiazépine est tombé en état de choc, lequel s'est montré réfractaire au traitement. Le patient est alors décédé. Chez un enfant de 19 mois qui avait absorbé 30 mg d'amlodipine (environ 2 mg/kg), on n'a observé aucun signe d'hypotension, sauf de la tachycardie (180 battements/min). On lui a administré du sirop d'ipéca 3 heures et demie après l'ingestion et on l'a gardé en observation (jusqu'au lendemain); on n'a noté aucune séquelle.

Traitement

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

Atorvastatine

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le surdosage par l'atorvastatine présente dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN. En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique et les mesures de soutien nécessaires. Étant donné la forte capacité de liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'hémodialyse augmente de manière significative la clairance du médicament.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés (bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique) : 5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg et 5/80 mg; 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg	Carbonate de calcium, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, polysorbate 80, hydroxypropylcellulose, eau purifiée, gel de silice colloïdale (anhydre), stéarate de magnésium, blanc Opadry ^{MD} II 85F28751 ou bleu Opadry ^{MD} II 85F10919. ^{MD} Marque déposée de Colorcon

Les comprimés MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN (bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique) se distinguent par leur couleur/taille et portent l'inscription « Pfizer » sur un côté et un code unique sur l'autre. Les comprimés MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN sont conçus pour l'administration par voie orale d'une association de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique et sont offerts en doses de : 5 mg/10 mg (blancs), 5 mg/20 mg (blancs), 5 mg/40 mg (blancs), 5 mg/80 mg (blancs), 10 mg/10 mg (bleus), 10 mg/20 mg (bleus), 10 mg/40 mg (bleus) et 10 mg/80 mg (bleus).

Comprimés MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN		
Format du conditionnement	Teneur des comprimés (bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique)	Inscription
Flacon de 90 comprimés	5 mg/40 mg	CDT 054
Flacon de 90 comprimés	5 mg/80 mg	CDT 058
Flacon de 90 comprimés	10 mg/40 mg	CDT 104
Flacon de 90 comprimés	10 mg/80 mg	CDT 108
Flacon de 90 comprimés	5 mg/10 mg	CDT 051
Flacon de 90 comprimés	5 mg/20 mg	CDT 052
Flacon de 90 comprimés	10 mg/10 mg	CDT 101
Flacon de 90 comprimés	10 mg/20 mg	CDT 102

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est offert dans des flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant un dessiccant. Chaque flacon, pourvu d'une fermeture à l'épreuve des enfants, renferme 90 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Appareil cardiovasculaire

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

La plus forte dose d'atorvastatine (80 mg) a été associée à un risque accru d'AVC hémorragique comparativement à un placebo dans une analyse a posteriori d'une étude clinique menée chez 4731 patients ne souffrant pas de maladie coronarienne qui avaient subi un AVC ou un AIT au cours des six mois précédant le début de l'étude. Les patients qui présentaient un AVC hémorragique lors de l'admission à l'étude semblaient exposés à un risque plus élevé de récurrence. Il faut évaluer avec soin le risque d'AVC hémorragique avant d'amorcer un traitement par l'atorvastatine chez les patients ayant subi depuis peu (1-6 mois) un AVC ou un AIT.

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

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

Obstacle à l'éjection (sténose aortique)

On doit faire preuve de prudence quand on administre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN en présence d'un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche (sténose aortique).

Administration aux patients atteints d'insuffisance cardiaque

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

Fait important, dans un essai comparatif avec placebo sur le traitement de longue durée par l'amlodipine mené auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes III et IV de la NYHA), la fréquence des signalements d'œdème pulmonaire a été plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe placebo.

Hypotension

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

Effet sur le taux d'ubiquinone (CoQ₁₀)

Des diminutions significatives des taux circulants d'ubiquinone ont été observées chez des patients traités par l'atorvastatine ou par d'autres statines. On ignore quelles sont les conséquences cliniques d'une éventuelle carence prolongée en ubiquinone provoquée par les statines. Il a été rapporté qu'une diminution du taux d'ubiquinone myocardique pourrait déclencher une insuffisance cardiaque dans les cas limites. Le taux de CoQ₁₀ doit être mesuré lorsque l'état clinique du patient l'exige.

Retrait des bêtabloquants

L'amlodipine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN n'assure aucune protection contre les dangers du retrait brusque d'un bêtabloquant. Un tel retrait doit donc se faire graduellement.

Œdème périphérique

À l'issue des essais cliniques, l'effet indésirable le plus courant avec l'administration d'amlodipine qui compose MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN a été un œdème périphérique léger ou modéré (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). La fréquence de l'œdème périphérique s'est révélée proportionnelle à la dose; elle variait de 3,0 à 10,8 % dans la gamme posologique de 5 à 10 mg. On doit prendre soin de distinguer l'œdème périphérique des effets de l'aggravation d'un dysfonctionnement du ventricule gauche.

Effet sur la lipoprotéine A [Lp(a)]

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

Patients atteints d'hypercholestérolémie sévère

Les doses plus élevées (80 mg par jour) qui sont nécessaires chez certains patients qui présentent une hypercholestérolémie sévère (y compris une hypercholestérolémie familiale) sont associées à une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN. La prudence est donc de mise chez les patients qui présentent aussi une insuffisance rénale sévère, qui sont âgés ou qui suivent un traitement concomitant par la digoxine ou des inhibiteurs de la CYP3A4 ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Fonction endocrinienne

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

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

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Effets hépatiques

Lors d'études cliniques sur l'atorvastatine qui compose MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, des augmentations persistantes des taux sériques de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale se sont produites chez < 1 % des patients traités. Lorsque la dose de l'atorvastatine était réduite, ou lorsque le traitement était interrompu ou suspendu définitivement, les taux sériques de transaminases sont revenus aux valeurs prétraitement. Les augmentations n'ont en général pas été associées à l'apparition d'un ictère ou à d'autres signes ou symptômes cliniques. La plupart des patients ont poursuivi le traitement par une dose réduite d'atorvastatine sans présenter de séquelles cliniques.

La fonction hépatique doit être évaluée avant l'amorce du traitement, puis réévaluée par la suite selon l'état clinique du patient. De rares cas d'insuffisance hépatique, mortelle ou non, ont été rapportés au cours de traitements par des statines, y compris l'atorvastatine, après la commercialisation du produit.

À l'instar d'autres produits contenant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, MYLAN-AMLODIPINE/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 évolutive ou des élévations inexpliquées des taux de transaminases constituent des contre-indications à l'emploi de l'atorvastatine; le cas échéant, il faut mettre un terme au traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN.

On ne dispose pas d'études valables sur l'administration du médicament en présence d'une dysfonction hépatique; par ailleurs, on n'a pas établi la posologie appropriée en pareil cas. Après avoir administré une dose unique de 5 mg d'amlodipine qui compose MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN à un nombre restreint de patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, on a observé une prolongation de la demi-vie de l'amlodipine ([voir 10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, on devrait faire preuve de prudence quand on administre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et surveiller les patients de près. Il peut être indiqué d'administrer une dose initiale à teneur plus faible en amlodipine ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Appareil locomoteur

Interactions pharmacocinétiques

L'emploi des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme celui d'autres agents hypolipémiants, a été associé à une myopathie sévère, y compris une rhabdomyolyse, qui peut devenir plus fréquente si ces inhibiteurs sont administrés en même temps que des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P450. L'atorvastatine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et peut, par conséquent, interagir avec des agents qui inhibent cette isoenzyme ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions avec le cytochrome P450](#)).

Effets musculaires

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

De rares cas de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobinurie ont été signalés en rapport avec l'atorvastatine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

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

Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse : À l'instar des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, en raison de sa fraction atorvastatine, doit

être prescrit avec prudence aux patients présentant des facteurs les prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :

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

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente avec l'administration concomitante de médicaments qui accroissent la concentration de l'atorvastatine dans l'organisme par inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 ou de protéines transporteuses ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions pharmacocinétiques](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

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

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

Fonction visuelle

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

Fonction rénale

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et l'efficacité de ce médicament pour réduire le taux de C-LDL chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sont comparables à celles qui ont été observées chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale de gravité inconnue, il faut administrer la dose la plus faible d'atorvastatine (10 mg par jour) à ces patients, par mesure de précaution et jusqu'à ce que de plus amples essais soient effectués en présence de maladie rénale. Il est aussi recommandé

d'administrer avec prudence la dose la plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min [$< 0,5$ mL/s]) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#); [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Emploi concomitant avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4

L'administration de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN avec des médicaments qui entraînent une forte inhibition de la CYP3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique d'amlodipine et des effets indésirables graves ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Une telle association est à éviter.

Les résultats d'une étude d'observation ont mis en évidence un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë chez les patients âgés (> 65 ans) lorsque l'amlodipine est administrée avec la clarithromycine comparativement à son emploi avec l'azithromycine (rapport de cotes pour l'amlodipine = 1,61; IC à 95 % : de 1,29 à 2,02).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des constituants essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on a informé ces femmes des risques du traitement. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse devrait avoir un effet limité sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primitive ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Sensibilité et résistance

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'atorvastatine est contre-indiquée au cours de la grossesse ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les études cliniques n'ont fourni aucune donnée sur le degré d'exposition lors de la grossesse. MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN ne devrait être administré aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on a informé ces femmes des risques du traitement. Si une patiente devient enceinte pendant le traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé.

Les données provenant d'études expérimentales sur les animaux démontrent que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent nuire au développement de l'embryon ou du fœtus. Chez le rat, le lapin

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

Même si l'amlodipine n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni chez le lapin, certains agents du groupe des dihydropyridines se sont révélés tératogènes chez l'animal. Chez le rat, on a observé que l'amlodipine prolonge la durée de la gestation et de la mise bas. Aucun signe d'altération de la fertilité n'a été observé chez les rats traités par l'amlodipine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de l'amlodipine à des femmes enceintes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Lors d'études menées chez l'humain, la dose quotidienne moyenne d'amlodipine administrée aux mères était de 6,0 mg et les concentrations moyennes d'amlodipine dans le lait et le plasma maternels étaient de 11,5 et de 15,5 ng/mL, respectivement. La médiane du rapport de la concentration lait/plasma de l'amlodipine s'élevait à 0,85. Étant donné que l'innocuité de l'amlodipine chez le nouveau-né n'a pas été établie, on déconseille d'administrer MYLAN-amlodipine aux mères qui allaitent. Il faut décider de cesser l'allaitement ou d'arrêter le traitement, en fonction de l'importance du médicament pour l'état de santé de la mère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez la rate, les concentrations d'atorvastatine dans le lait sont comparables à celles du produit dans le plasma. On ignore si l'atorvastatine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est excrétée dans le lait chez la femme. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent. Étant donné le risque d'effets indésirables chez le nouveau-né, les femmes qui prennent MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN ne doivent pas allaiter (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent.

7.1.3 Enfants

Enfants (de 0 à < 18 ans) : Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité de l'association amlodipine-atorvastatine chez les enfants. Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [1.1 Enfants](#)). Toutefois, des études ont été menées dans cette même population pour évaluer l'amlodipine et l'atorvastatine administrées seules (voir les paragraphes ci-dessous).

Amlodipine

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

Atorvastatine

Comme les marges d'innocuité et de tolérabilité de l'atorvastatine observées chez les enfants (de 10 à < 18 ans) sont généralement semblables à la marge d'innocuité connue de l'atorvastatine chez les adultes, des mises en garde similaires s'appliquent à cette population de patients. Il convient de surveiller tout particulièrement les taux d'enzymes hépatiques (ASAT/ALAT) et de créatine kinase ainsi

que l'apparition d'effets indésirables d'intérêt (comme les céphalées ainsi que les troubles gastro-intestinaux, ostéomusculaires et du tissu conjonctif). Les doses > 20 mg n'ont pas été étudiées chez cette population de patients (*veuillez vous référer à la monographie de LIPITOR [atorvastatine]*).

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

7.1.4 Personnes âgées

Amlodipine

Chez les patients âgés (> 65 ans), la clairance de l'amlodipine diminue, ce qui entraîne une hausse de l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 40 à 60 %. En général, la dose d'amlodipine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, doit être choisie avec prudence chez un patient âgé, la dose initiale devant être la plus faible de la gamme posologique, de façon à tenir compte de la fréquence accrue d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence de maladies concomitantes ou de la prise simultanée d'autres médicaments (*voir [10.3 Pharmacocinétique](#)*). Lors des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables observés chez les patients âgés s'est révélée supérieure de 6 % environ à celle des patients plus jeunes (< 65 ans). Ces effets incluaient de l'œdème, des crampes musculaires et des étourdissements. On devrait donc faire preuve de prudence quand on administre l'amlodipine contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN à des personnes âgées. On recommande d'ajuster la posologie en conséquence (*voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)*).

Atorvastatine

D'après les données cliniques accumulées auprès d'adultes âgés de 70 ans ou plus (n = 221) sur des doses d'atorvastatine pouvant atteindre 80 mg par jour, l'innocuité et l'efficacité de l'atorvastatine chez cette population seraient comparables à celles observées chez les patients âgés de moins de 70 ans. L'évaluation pharmacocinétique de l'atorvastatine chez les patients de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC. Par mesure de précaution, il faut administrer au départ la dose d'atorvastatine la plus faible contenue dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN (*voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques : Personnes âgées](#)*).

Les patients âgés peuvent être plus prédisposés à la myopathie (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires – Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse](#)*).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Amlodipine

L'effet indésirable le plus grave associé à l'amlodipine de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est l'hypotension (y compris la syncope) en particulier en cas d'importante surdose (*voir [5 SURDOSAGE](#)*). Les effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours des essais comparatifs avec placebo et pouvant être associés au traitement par l'amlodipine étaient les suivants : œdème (9,4 %), céphalées (8,0 %), fatigue (4,5 %), étourdissements (3,8 %) et nausées (3,4 %) (*voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)*).

Atorvastatine

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Avec l'amlodipine/atorvastatine

L'innocuité de l'amlodipine/atorvastatine (bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique) a été évaluée lors de 2 études à double insu comparatives avec placebo chez 1092 patients traités pour une hypertension et une dyslipidémie concomitantes. Lors de ces études, on n'a observé aucun effet indésirable imprévu propre à cette association. Les effets indésirables ont été limités à ceux qui étaient déjà connus pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine.

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

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

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

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

AML = amlodipine

ATO = atorvastatine

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

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

Lors de cet essai clinique comparatif, les pourcentages d'abandons de traitement dus à des effets indésirables ont été sensiblement les mêmes chez les patients prenant l'amlodipine et l'atorvastatine en concomitance (5,6 %) que chez ceux qui ont reçu un placebo (4,5 %), l'amlodipine seulement (5,4 %) ou l'atorvastatine seulement (4,1 %). Un seul sujet a cessé son traitement à cause de résultats de laboratoire anormaux. Les principaux effets indésirables ayant mené au retrait de l'étude dans les groupes sous traitement d'association ont été l'œdème périphérique (1,5 %) et les céphalées (1,4 %); ces effets n'ont cependant pas entraîné plus d'abandons dans ces groupes que chez les sujets ayant reçu l'amlodipine ou l'atorvastatine en monothérapie lors de cette étude.

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

Amlodipine

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

Hypertension

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

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

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

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

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

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

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

Appareil locomoteur : crampes musculaires (0,5 %)

Fonctions mentales : somnolence (1,4 %)

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

Angine de poitrine

Dans les essais cliniques comparatifs où l'on a administré l'amlodipine à 909 angineux, on a rapporté des effets indésirables chez 30,5 % des patients. Ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 0,6 % des patients. Les effets les plus fréquents ont été l'œdème (9,9 %) et les céphalées (7,8 %).

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

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

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

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

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

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

Appareil locomoteur : crampes musculaires (1,0 %)

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

Appareil respiratoire : dyspnée (1,1 %)

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

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

Atorvastatine

Dyslipidémie

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

Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence supérieure ou égale à 1 % chez les participants aux études cliniques comparatives contre placebo sur l'atorvastatine et dont le lien avec le traitement était possible, probable ou certain sont présentés ci-dessous :

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée (6,8 %; placebo 6,3 %), dyspepsie (4,6 %; placebo 4,3 %), nausées (4,0 %; placebo 3,5 %), constipation (3,9 %; placebo 4,3 %), flatulence (1,2 %; placebo 1,0 %)

Effets généraux ou réaction au point d'administration : asthénie (1,1 %; placebo 1,1 %)

Infections et infestation : rhinopharyngite (8,3 %; placebo 8,2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : perturbation du bilan hépatique* (4,1 %; placebo 2,0 %), hausse du taux de créatine kinase (1,9 %; placebo 1,8 %), hyperglycémie (5,9 %; placebo 5,5 %)

Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs : arthralgie (6,9 %; placebo 6,5 %), douleur aux membres (6,0 %; placebo 5,9 %), douleur ostéomusculaire (3,8 %; placebo 3,6 %), spasmes musculaires (3,6 %; placebo 3,0), myalgie (3,5 %; placebo 3,1 %), tuméfaction articulaire (1,3 %; placebo 1,2 %)

Troubles du système nerveux : céphalées (6,5 %; placebo 6,7 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur pharyngolaryngée (2,3 %; placebo 2,1 %), épistaxis (1,2 %; placebo 1,1 %)

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Amlodipine/Atorvastatine

Dans les études cliniques, aucun effet indésirable inattendu propre à l'association amlodipine et atorvastatine n'a été signalé, comparativement à l'amlodipine ou à l'atorvastatine en monothérapie. Les effets indésirables ont été limités à ceux qui étaient signalés pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine.

Amlodipine

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

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et hyperhidrose

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

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

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

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

Hématopoïèse : leucopénie, purpura et thrombopénie

Métabolisme et nutrition : hyperglycémie et soif

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrose, myalgie et crampes musculaires

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

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

Appareil respiratoire : dyspnée et épistaxis

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

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

Appareil urinaire : pollakiurie, troubles de la miction et nycturie

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

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

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

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

Atorvastatine

Les effets indésirables suivants ont également été signalés au cours des essais cliniques comparatifs contre placebo sur l'atorvastatine : crampes musculaires, myosite, fatigue musculaire, myopathie, paresthésie, neuropathie périphérique, pancréatite, hépatite, ictère cholestasique, cholestase, 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 moins de 1 % des participants aux essais comparatifs :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Troubles oculaires : vision trouble

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

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

Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholestase, ictère cholestasique

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

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

Troubles neurologiques : neuropathie périphérique, paresthésie

Troubles psychiatriques : cauchemars

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

Troubles de l'appareil génito-urinaire : dysfonction érectile

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Amlodipine

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

Atorvastatine

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

De rares cas de myopathie sévère avec ou sans rhabdomyolyse ont été rapportés ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

On a rapporté des cas isolés de gynécomastie, de thrombopénie, d'arthralgie, de réactions allergiques (y compris : urticaire, angio-œdème [œdème angioneurotique], anaphylaxie et urticaire bulleuse [érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse]), de fatigue, de myosite, de dorsalgie, de douleur thoracique, de malaise, d'étourdissements, d'amnésie, d'œdème périphérique, de gain pondéral, de douleur abdominale, d'insomnie, d'hypoesthésie, d'acouphènes, de rupture de tendon, de pancréatite, de dysgueusie et de sarcome d'Ewing (chez l'enfant).

Observations ophtalmologiques : [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#).

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

Les effets indésirables suivants ont été associés à certaines statines :

- Troubles du sommeil (insomnie et cauchemars)
- Troubles de l'humeur (dépression)
- Pneumopathie interstitielle (dans de très rares cas), particulièrement en contexte de traitement de longue durée

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Traitement concomitant par des antiviraux contre le virus de l'hépatite C ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par la cyclosporine ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par des inhibiteurs de la protéase du VIH ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#))

- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Traitement concomitant par la clarithromycine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il est possible que les études sur les interactions pharmacocinétiques menées auprès de sujets en bonne santé ne permettent pas de déterminer le risque d'interaction médicamenteuse chez certains patients en raison des différentes maladies sous-jacentes possibles et de la diversité des médicaments pris en concomitance (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'hypercholestérolémie sévère, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

Selon les données d'une étude sur les interactions entre des doses de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine chez des sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas modifiée lorsque ces agents sont administrés en concomitance.

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

Interactions avec le cytochrome P450

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

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

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

Amlodipine : Comme pour tout autre médicament, on doit faire preuve de prudence quand on traite des patients qui prennent déjà plusieurs autres médicaments. Les bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines subissent une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration d'amlodipine, un composant de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut avoir pour effet de modifier la biodisponibilité de l'amlodipine ou des autres médicaments. Quand on amorce ou que l'on interrompt l'administration concomitante d'amlodipine, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de la même manière, notamment ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir une concentration thérapeutique optimale dans le sang; cela est particulièrement important dans les cas d'atteinte rénale ou hépatique.

L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem et de 5 mg d'amlodipine à des patients âgés (de 69 à 87 ans) hypertendus a entraîné une hausse de 57 % de l'exposition générale à l'amlodipine. L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine à des volontaires en santé (âgés de 18 à 43 ans) a entraîné une augmentation de 22 % de l'exposition générale à l'amlodipine. De tels changements pharmacocinétiques peuvent être plus marqués chez les personnes âgées. Une surveillance étroite et un ajustement de la posologie peuvent être nécessaires. Les

inhibiteurs puissants de la CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem. Il faut donc faire preuve de prudence quand on administre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4 et il importe de surveiller le traitement.

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

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

Lors des essais cliniques, l'amlodipine a été administrée sans danger avec des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des dérivés nitrés à longue durée d'action, de la nitroglycérine sublinguale, de la digoxine, de la warfarine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques et des hypoglycémisants oraux.

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

Inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450

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

Inhibiteurs des transporteurs

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques ([voir 10.3 Pharmacocinétique](#)). Une hépatopathie évolutive ou des élévations inexplicables des taux de transaminases constituent des contre-indications à l'utilisation de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN. Si un traitement visant une hépatopathie évolutive devient nécessaire pendant la prise de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, il faut cesser l'administration de ce médicament ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides

Selon les rapports de pharmacovigilance, un risque accru de myopathie peut être observé lorsque ces médicaments sont administrés avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#); [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Atorvastatine

Des études sur les interactions pharmacocinétiques ont été effectuées chez des sujets sains avec 3 antibiotiques macrolides : l'érythromycine et la clarithromycine (tous deux des inhibiteurs de la CYP3A4) 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^{er} et 15^e jours, et 500 mg d'érythromycine, 4 fois par jour, du 8^e au 19^e jour. L'érythromycine a provoqué une augmentation de la C_{max} (rapport des C_{max} : 1,38) et de l'ASC (rapport des ASC : 1,33) de l'atorvastatine. Dans une deuxième étude, une dose de 10 mg d'atorvastatine a été administrée 1 fois par jour pendant 8 jours, et la clarithromycine (500 mg, 2 fois par jour) ou l'azithromycine (500 mg, 1 fois par jour) a été administrée en concomitance du 6^e au 8^e jour (n = 12/traitement). L'administration concomitante de clarithromycine a provoqué une augmentation de l'ASC (rapport des ASC : 1,82) et de la C_{max} (rapport des C_{max} : 1,56) de l'atorvastatine. Toutefois, l'administration concomitante d'azithromycine n'a pas modifié de façon significative les taux plasmatiques d'atorvastatine.

Des études ouvertes de pharmacocinétique, à l'état d'équilibre, portant sur la digoxine ont été effectuées auprès de sujets en bonne santé à des doses faibles et élevées d'atorvastatine. L'atorvastatine (10 mg ou 80 mg, 1 fois par jour; N = 11 et N = 12, respectivement) a été administrée du 1^{er} au 20^e jour et la digoxine (0,25 mg, 1 fois par jour) du 11^e au 20^e jour. À l'état d'équilibre, l'atorvastatine à 10 mg par jour n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre. Cependant, à la suite de l'administration concomitante avec 80 mg d'atorvastatine 1 fois par jour, des augmentations de l'ASC et la C_{max} de la digoxine à l'état d'équilibre ont été observées (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,15 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20). Les patients prenant de la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.

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

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

l'absorption, d'après l'ASC ou la C_{max} . Aucun changement significatif n'a été observé sur les plans de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

L'administration concomitante d'atorvastatine (20-40 mg) et d'itraconazole à 200 mg/jour a fait augmenter l'ASC de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 1,20 seulement lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg).

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

Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur la pharmacologie, veuillez consulter les monographies respectives de NORVASC et de LIPITOR.

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

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles*

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
Amlodipine		<p>↔ Chez des sujets en bonne santé, la pharmacocinétique de l'atorvastatine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de 80 mg d'atorvastatine et de 10 mg d'amlodipine à l'état d'équilibre. Aucune variation apparente de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.</p> <p>Chez des volontaires sains, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC, la C_{max} ni le T_{max} de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,18; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,91).</p>	Une surveillance étroite est requise.
Antiacides (à base d'aluminium et de magnésium)	↔ du devenir de l'amlodipine	<p>↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,66; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,67).</p> <p>↔ de la réduction de C-LDL</p>	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec des antiacides.

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
		- réduction possible de l'abaissement du taux de triglycérides	
Antipyrine		↔ de la PK de l'antipyrine Rapport des ASC de l'antipyrine : 1,03 et rapport des C _{max} de l'antipyrine : 0,89 à la suite de l'administration concomitante d'atorvastatine à 80 mg 1 f.p.j. et d'antipyrine à 600 mg en dose unique	L'antipyrine a été utilisée comme modèle non spécifique pour les médicaments métabolisés par le système enzymatique microsomique du foie (cytochrome P450). Les interactions avec d'autres médicaments métabolisés par ces mêmes isoenzymes sont peu probables.
Bêtabloquants	↑ possible de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants par l'amlodipine		Les patients doivent être suivis de près.
Chélateurs des acides biliaires		↓ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine (rapport de 0,74)	Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE Lorsque l'atorvastatine est administrée en même temps que le colestipol ou que toute autre résine, un intervalle d'au moins 2 heures doit être observé entre l'administration des 2 médicaments, car la résine risquerait de perturber l'absorption de l'atorvastatine.
Cimétidine	↔ de la PK de l'amlodipine	↔ de la concentration plasmatique d'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,00; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 0,89) ↔ de la réduction du C-LDL ↓ de l'effet hypotriglycéridémiant de 34 % à 26 %	On doit tenir compte de cette baisse de l'effet hypotriglycéridémiant lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec la cimétidine.
Clarithromycine	Chez les patients âgés (> 65 ans), l'administration		L'emploi concomitant doit être évité.

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
	concomitante d'amlodipine et de clarithromycine a été associée à un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë.		
Colchicine		Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et la colchicine n'ait été menée, des cas de myopathie associés à l'administration concomitante de ces deux agents ont été signalés.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de l'atorvastatine et de la colchicine en concomitance (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Cyclosporine	Les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'ont fait l'objet d'aucune étude chez des volontaires sains ou d'autres populations. Une étude prospective a par contre été réalisée chez des patients hypertendus qui ont subi une transplantation rénale (n = 11). Celle-ci a révélé une augmentation moyenne de 40 % de la concentration minimale de cyclosporine lors de son administration avec l'amlodipine.	L'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et de cyclosporine à 5,2 mg/kg/jour a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,7; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 10,7).	L'emploi concomitant est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Dantrolène	Chez des animaux, une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration concomitante de vérapamil et de		Étant donné le risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques telle l'amlodipine aux patients prédisposés à l'hyperthermie maligne ainsi que pour la prise en

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
	dantrolène par voie intraveineuse.		charge de l'hyperthermie maligne.
Digoxine	↔ des concentrations sériques de digoxine ou de la clairance rénale de la digoxine	↔ de la PK de la digoxine en cas d'administration concomitante avec l'atorvastatine à 10 mg par jour ↑ des concentrations de digoxine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,15; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,20) après la prise en concomitance d'atorvastatine à une dose de 80 mg par jour	Les patients traités par la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate.
Chlorhydrate de diltiazem	L'administration concomitante d'amlodipine et de diltiazem chez des patients âgés a entraîné une augmentation de 50 % de la concentration plasmatique de l'amlodipine.	À l'état d'équilibre, le diltiazem augmente d'environ 50 % l'exposition à une dose unique d'atorvastatine, d'après l'ASC _{0-t} (où t = moment du dernier prélèvement) (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,51; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,00).	
Éfavirenz		Rapport des ASC : 0,59 et rapport des C _{max} : 1,01 lors de l'administration concomitante d'atorvastatine à 10 mg et d'éfavirenz à 600 mg par jour	On doit tenir compte de cette baisse de l'exposition lorsqu'on prescrit l'atorvastatine en association avec l'éfavirenz.
Dérivés de l'acide fibrique (gemfibrozil, fénofibrate, bézafibrate) et niacine (acide nicotinique)		↑ du risque de myopathie pendant le traitement par d'autres agents de cette classe, y compris l'atorvastatine	Le traitement concomitant par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et le gemfibrozil est à éviter. Les bienfaits et les risques d'un traitement associant l'atorvastatine et le fénofibrate, le bézafibrate ou la niacine doivent être examinés avec soin; il faut envisager de réduire les doses de départ et d'entretien d'atorvastatine

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
			(voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Acide fusidique		Bien qu'aucune étude visant à établir les interactions entre l'atorvastatine présente dans MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et l'acide fusidique n'ait été menée, une rhabdomyolyse menant au décès a été rapportée chez des 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 de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et d'acide fusidique doit être évité.</p> <p>Chez les patients pour qui l'emploi d'acide fusidique à action générale est considéré comme essentiel, le traitement par les statines doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique. Le traitement par les statines peut être repris au moins sept jours après l'administration de la dernière dose d'acide fusidique.</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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).</p>
Inhibiteurs du VHC : Télaprévir		Rapport des ASC de l'atorvastatine : 7,9 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 10,6 lors de l'administration d'une dose unique de 20 mg d'atorvastatine et de télaprévir à 750 mg, toutes les 8 heures, pendant 10 jours*.	L'emploi concomitant de l'atorvastatine et de médicaments utilisés pour le traitement de l'hépatopathie évolutive, comme les inhibiteurs du VHC, est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
Bocéprévir		Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 2,7 lors de l'administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de bocéprévir à 800 mg, 3 f.p.j., pendant 7 jours.	INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Cesser la prise de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN si un traitement visant une hépatopathie évolutive devient nécessaire.
Glécaprévir/ pibrentasvir		Rapport des ASC de l'atorvastatine : 8,3 et rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 22,0 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours et de l'association glécaprévir à 400 mg, 1 f.p.j. et pibrentasvir à 120 mg, 1 f.p.j., pendant 7 jours*.	
Elbasvir/ grazoprévir		Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,95 et rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 4,3 lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association elbasvir à 50 mg, 1 f.p.j. et grazoprévir à 200 mg, 1 f.p.j., pendant 13 jours*.	
Siméprévir		Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,12 et rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,70 lors de l'administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine et de siméprévir à 150 mg, 1 f.p.j., pendant 10 jours*.	
Lédipasvir/ sofosbuvir		Bien qu'aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'atorvastatine et l'association lédipasvir/sofosbuvir n'ait été menée, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été signalés lors de	

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
Velpatasvir/ sofosbuvir		l'administration concomitante de ces agents. L'administration concomitante d'atorvastatine à 40 mg et de l'association velpatasvir (100 mg)/sofosbuvir (400 mg) a fait augmenter l'exposition à l'atorvastatine par un facteur de 1,68 (C _{max}) et de 1,54 (ASC).	
Itraconazole		L'administration concomitante d'atorvastatine (20-40 mg) et d'itraconazole à 200 mg/jour a fait augmenter l'ASC de l'atorvastatine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,3; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,20 seulement lors de l'administration de la dose de 40 mg d'atorvastatine).	La dose d'atorvastatine de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN administrée en concomitance avec l'itraconazole ne doit pas dépasser 20 mg par jour.
Létermovir		L'administration concomitante d'atorvastatine (dose unique de 20 mg) et de létermovir (à 480 mg/jour) a entraîné une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine (rapport des ASC : 3,29; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 2,17).	La dose d'atorvastatine administrée en concomitance avec le létermovir ne doit pas dépasser 20 mg par jour. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour rechercher des effets indésirables associés aux statines comme une myopathie ou une rhabdomyolyse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).
Antibiotiques macrolides	L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine chez des patients jeunes a entraîné une augmentation de 22 % de la concentration plasmatique de l'amlodipine.	↑ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine par l'érythromycine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,33; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,38) et par la clarithromycine (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,82; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,56)	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires.

		Effet		Commentaire clinique
Dénomination commune	Amlodipine	Atorvastatine		
		↔ des concentrations plasmatiques d'atorvastatine avec l'azithromycine		
Inhibiteurs de la cible fonctionnelle de la rapamycine (mTOR)	Les inhibiteurs de la mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats de la CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur de la CYP3A. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la mTOR et d'amlodipine peut augmenter l'exposition à l'inhibiteur de la mTOR.			
Contraceptifs oraux et hormonothérapie substitutive		↑ de l'ASC de la noréthindrone (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,28; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,23) et de l'éthinylestradiol (rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,19; rapport des C _{max} de l'atorvastatine : 1,30)		Ces effets doivent être pris en considération au moment de choisir un contraceptif oral. Lors d'études cliniques, l'atorvastatine a été administrée conjointement avec une estrogénothérapie substitutive sans provoquer, pour autant qu'on le sache à ce jour, d'interactions indésirables d'importance clinique.
Inhibiteurs de la protéase (mésylate de nelfinavir, lopinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprénavir/ritonavir, fosamprénavir)		<p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 1,74 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 2,2 lors de l'administration concomitante de mésylate de nelfinavir (1250 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours)</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 5,9 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,7 lors de l'administration d'atorvastatine à 20 mg 1 f.p.j. et de l'association</p>		<p>La dose d'atorvastatine de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN 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 MYLAN-</p>

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
		<p>lopinavir à 400 mg et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j.</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,9 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,3 lors de l'administration d'atorvastatine à 40 mg 1 f.p.j. pendant 4 jours et de l'association ritonavir à 400 mg et saquinavir à 400 mg 2 f.p.j., pendant 15 jours[†]</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 9,4 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 8,6 lors de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine et de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours. L'administration d'une dose unique de 10 mg d'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'association tipranavir à 500 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 200 mg, 2 f.p.j., pendant 7 jours*</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 3,4 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 2,2 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association darunavir à</p>	<p>AMLODIPINE/ATORVASTATIN et de l'association lopinavir/ritonavir et employer la dose d'atorvastatine la plus faible possible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires).</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> <p>L'emploi concomitant de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et de l'association tipranavir/ritonavir ou de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN et du télaprévir doit être évité.</p> <p>La dose d'atorvastatine de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN administrée en concomitance avec</p>

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
		<p>300 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg 2 f.p.j., pendant 9 jours*.</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,5 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 2,8 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de l'association fosamprénavir à 700 mg, 2 f.p.j. et ritonavir à 100 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*.</p> <p>Rapport des ASC de l'atorvastatine : 2,3 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 4,0 lors de l'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours et de fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours*.</p> <p>L'administration d'atorvastatine à 10 mg, 1 f.p.j., pendant 4 jours a eu les effets suivants sur la pharmacocinétique du fosamprénavir à 1400 mg, 2 f.p.j., pendant 14 jours : rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,73 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,82.</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* (rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,99; rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,94).</p>	<p>l'association saquinavir/ritonavir, l'association darunavir/ritonavir, le fosamprénavir en monothérapie ou l'association fosamprénavir/ritonavir ne doit pas dépasser 20 mg par jour.</p>
Quinapril		↔ des propriétés PK de l'atorvastatine	

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
Rifampine		<p><u>Administration concomitante</u> : Les rapports de l'ASC et de la C_{max} sont de 1,12 et de 2,9, respectivement, lors de l'administration concomitante d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour durant 7 jours, par rapport à l'administration d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg seule.</p> <p><u>Administration séparée</u> : Rapport des ASC de l'atorvastatine : 0,20 et rapport des C_{max} de l'atorvastatine : 0,60 lors de l'administration d'une dose unique d'atorvastatine à 40 mg et de rifampine à 600 mg par jour (doses administrées séparément).</p>	En raison du double mode d'interaction de la rifampine (induction de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et inhibition du transporteur OATP1B1 qui assure le captage hépatique), on recommande l'administration simultanée de l'atorvastatine et de la rifampine, car l'administration de ces deux agents séparément a été associée à une réduction importante des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.
Sildénafil	↔ de l'ASC ou de la C _{max} de l'amlodipine réduction additionnelle moyenne de la TA systolique et diastolique mesurée en position couchée de 8 mmHg et de 7 mmHg, respectivement		
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	Possibilité d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem		Il faut faire preuve de prudence quand on administre l'amlodipine en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4 et il est nécessaire de surveiller le traitement. Un ajustement de la dose d'amlodipine peut aussi s'avérer nécessaire lors d'une telle association. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils

Dénomination commune	Effet		Commentaire clinique
	Amlodipine	Atorvastatine	
			présentent un œdème ou une enflure des membres inférieurs; un gain de poids soudain et inexplicable; de la difficulté à respirer; une douleur ou une oppression thoracique; ou une hypotension, qui se manifeste par des étourdissements, des évanouissements et des effets orthostatiques. Il faut éviter d'administrer l'amlodipine en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4.
Tacrolimus	Il se peut que la concentration sanguine de tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlodipine.		Afin d'éviter les effets toxiques du tacrolimus, il faut surveiller sa concentration sanguine et en ajuster la dose au besoin chez les patients qui prennent aussi de l'amlodipine.
Warfarine	↔ de l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine	↔ de l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine	

* Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur les interactions médicamenteuses, veuillez consulter les monographies respectives de NORVASC et de LIPITOR.

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

L'administration de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN avec du jus de pamplemousse n'est pas recommandée en raison des effets possibles de ce dernier sur les propriétés de l'amlodipine et de l'atorvastatine.

Amlodipine : Selon les données publiées, le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques de certains bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines en inhibant le cytochrome P450.

L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse et d'une dose unique de 10 mg d'amlodipine par voie orale à 20 volontaires bien portants n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique de l'amlodipine. L'étude n'a toutefois pas permis d'évaluer l'effet du polymorphisme génétique de la CYP3A4, principale enzyme responsable de la biotransformation de l'amlodipine. Par conséquent, la prise concomitante d'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est pas recommandée, puisque cela peut entraîner une hausse de la biodisponibilité du médicament chez certains patients et ainsi augmenter ses effets hypotenseurs.

Atorvastatine : L'administration concomitante de jus de pamplemousse risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine. Une consommation équivalant à 1,2 litre par jour a donné lieu à une augmentation de l'ASC (rapport des ASC pouvant atteindre 2,5) et de la C_{max} (rapport des C_{max} pouvant atteindre 1,71) de l'atorvastatine. Dans le cas de la consommation de 240 mL de jus de pamplemousse avec de l'atorvastatine à 40 mg, le rapport des ASC a été de 1,37, et le rapport des C_{max} , de 1,16.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Effet antihypertenseur/antiangineux de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

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

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

Effet hypolipidémiant de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

Des études ont été menées afin d'évaluer les effets de l'administration unique quotidienne d'un placebo, de l'amlodipine en monothérapie, de l'atorvastatine en monothérapie et des 8 teneurs de l'association amlodipine-atorvastatine chez des patients atteints de dyslipidémie et d'hypertension concomitantes. Les analyses des résultats ont montré qu'il n'existait aucune différence globale entre l'effet sur la tension artérielle systolique de l'amlodipine employée en association avec l'atorvastatine et l'effet résultant de son administration en monothérapie. Les analyses ont aussi révélé que l'atorvastatine conserve le même effet global sur les taux de C-LDL qu'elle soit combinée à l'amlodipine ou administrée en monothérapie (*voir* [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Amlodipine

Hémodynamique

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

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

Chez des hypertendus ayant une fonction rénale normale, l'administration de doses thérapeutiques d'amlodipine a entraîné une baisse de la résistance vasculaire rénale et une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal efficace sans altérer la fraction de filtration.

Effets électrophysiologiques

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

Atorvastatine

Pharmacologie chez l'humain

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

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

Des études cliniques et épidémiologiques ont associé le risque de coronaropathie aux taux élevés de CT et de C-LDL et aux taux faibles de C-HDL. Ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines contribuent largement à l'apparition de la maladie. Comme les LDL, les lipoprotéines riches en cholestérol, dont les VLDL, les IDL et les remnants, peuvent favoriser l'athérosclérose. Des taux accrus de triglycérides plasmatiques font souvent partie d'une triade, comprenant aussi de faibles taux de C-HDL et la présence de petites particules de LDL, et sont fréquemment combinés à des facteurs de risque métaboliques non lipidiques de coronaropathie (syndrome métabolique). Des études cliniques ont aussi démontré que le taux sérique de triglycérides peut être un facteur de risque indépendant de coronaropathie. Le risque coronarien est particulièrement élevé si l'hypertriglycéridémie est due à une augmentation des IDL ou si elle est associée à une diminution du taux de C-HDL ou à une augmentation du taux de C-LDL. De plus, l'hypertriglycéridémie est associée à un accroissement du risque de pancréatite. Malgré l'existence de données cliniques épidémiologiques et préliminaires permettant d'associer de faibles taux de C-HDL et une triglycéridémie élevée à la coronaropathie et à l'athérosclérose, l'effet indépendant d'une élévation du taux de C-HDL ou d'un abaissement du taux de triglycérides sur le risque de mortalité et de morbidité par atteinte coronarienne ou vasculaire cérébrale n'a pas été démontré par des études prospectives et rigoureuses de l'issue. D'autres facteurs, comme les interactions entre les lipides/lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, contribuent également à la survenue de l'athérosclérose et à ses complications chez l'humain. Quelles que soient les méthodes d'intervention adoptées (régime à faible teneur en matières grasses/cholestérol, dérivation iléale partielle ou traitement médicamenteux), un traitement efficace de l'hypercholestérolémie/la dyslipidémie a invariablement entraîné une réduction du risque de coronaropathie.

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

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

amlodipine et la C_{max} (94 % [IC à 90 % : 85-104]) et l'ASC (105 % [IC à 90 % : 99-111]) pour la fraction atorvastatine, respectivement.

La biodisponibilité de l'amlodipine provenant du comprimé MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN n'a pas été modifiée par la prise de nourriture, comme le montrent la C_{max} et l'ASC. Les aliments réduisent la vitesse et le degré d'absorption de l'atorvastatine provenant du comprimé MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN d'environ 32 % et 11 %, respectivement. Des baisses similaires des concentrations plasmatiques ont été observées lorsque l'atorvastatine a été prise avec des aliments, sans réduction de l'effet sur les taux de C-LDL.

Amlodipine

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

Atorvastatine

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

Distribution

Amlodipine

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

Atorvastatine

Le volume de répartition moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. L'atorvastatine est liée à ≥ 98 % aux protéines plasmatiques. Le rapport sang/plasma d'environ 0,25 dénote une faible pénétration du médicament dans les hématies. Selon les observations effectuées chez le rat, l'atorvastatine pourrait être sécrétée dans le lait maternel humain (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

Métabolisme

Amlodipine

L'amlodipine subit une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. L'amlodipine est en grande partie transformée en métabolites inactifs (90 % environ) par le foie.

Atorvastatine

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

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

Élimination

Amlodipine

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

Atorvastatine

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

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Amlodipine

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

Atorvastatine

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

Sexe

Atorvastatine

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

Origine ethnique

Amlodipine

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée qui laissent croire que l'origine ethnique serait associée à des variations quant aux propriétés pharmacocinétiques, à l'innocuité ou à l'efficacité de l'amlodipine.

Atorvastatine

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

Insuffisance hépatique

Amlodipine

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

Atorvastatine

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

Insuffisance rénale

Amlodipine

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

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et son efficacité pour réduire les taux de C-LDL sont similaires chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée et chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, comme plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale d'intensité indéterminée, on recommande d'administrer la plus faible dose d'atorvastatine (10 mg par jour), par mesure de prudence, d'ici à ce que l'on dispose de plus amples connaissances sur l'administration du médicament en présence d'une néphropathie. Des précautions similaires s'imposent en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min [$< 0,5$ mL/s]); le traitement par l'atorvastatine doit être entrepris avec prudence et à la dose la plus faible ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculaires](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 25 °C (77 °F); l'écart permis est de 15 à 30 °C (de 59 à 86 °F). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

Dénomination commune

bésylate d'amlodipine/atorvastatine calcique

Forme physique

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est une poudre cristalline blanche à blanchâtre, composée de bésylate d'amlodipine, ayant une masse moléculaire de 567,11, et d'atorvastatine calcique, ayant une masse moléculaire de 1209,422.

Substance pharmaceutique

Composant amlodipine de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

Dénomination commune

bésylate d'amlodipine

Nom chimique

benzosulfonate de 3-éthyl-5-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridinedicarboxylate

Formule moléculaire

$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

Formule développée



Masse moléculaire

567,1

Forme physique

Le bésylate d'amlodipine est une poudre cristalline blanche.

Solubilité

Le bésylate d'amlodipine est légèrement soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol.

Point de fusion (et de décomposition) : 203 °C. pKa = 9,02 à 23,5 °C.

Composant atorvastatine de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

Dénomination commune

atorvastatine calcique

Nom chimique

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

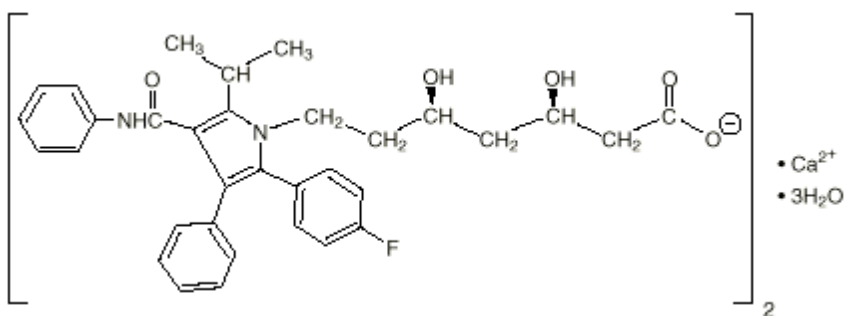
Formule moléculaire

(C₃₃H₃₄FN₂O₅)₂Ca•3H₂O

Masse moléculaire

1209,42

Formule développée



Forme physique

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

Solubilité

L'atorvastatine calcique est pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses de pH ≤ 4.

L'atorvastatine calcique est très légèrement soluble dans l'eau distillée, dans un tampon phosphate et acétonitrile à pH 7,4, légèrement soluble dans l'éthanol, et complètement soluble dans le méthanol.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Hypertension et dyslipidémie

Lors d'une étude à double insu, comparative avec placebo, un total de 1660 patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie concomitantes ont reçu, 1 fois par jour, une des 8 associations de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique (5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg, 5/80 mg, 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg ou 10/80 mg), de l'amlodipine employée seule (5 mg ou 10 mg), de l'atorvastatine employée seule (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou un placebo. Après 8 semaines, toutes les associations d'amlodipine et d'atorvastatine ont entraîné des réductions liées à la dose et statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS) et du taux de C-LDL par rapport au placebo, sans modification globale de l'effet de l'un ou l'autre des composants sur la TAS et le taux de C-LDL.

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

Amlodipine/atorvastatine

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

Lors d'une étude à double insu, comparative avec placebo, un total de 1660 patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie concomitantes ont reçu, 1 fois par jour, une des 8 associations de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique (5/10 mg, 5/20 mg, 5/40 mg, 5/80 mg, 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg ou 10/80 mg), de l'amlodipine employée seule (5 mg ou 10 mg), de l'atorvastatine employée seule (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou un placebo. Après 8 semaines, toutes les associations d'amlodipine et d'atorvastatine ont entraîné des réductions liées à la dose et statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS) et du taux de C-LDL par rapport au placebo, sans modification globale de l'effet de l'un ou l'autre des composants sur la TAS et le taux de C-LDL (tableau 3).

Tableau 3 – Analyse d'efficacité primaire : Efficacité des traitements d'association pour réduire la TAS et les taux de C-LDL

Efficacité des traitements d'association pour réduire la tension artérielle systolique						
Paramètre/analyse		Placebo	ATO à 10 mg	ATO à 20 mg	ATO à 40 mg	ATO à 80 mg
Placebo	Variation moyenne (MC) en mmHg	-2,9	-4,3	-6,1	-6,2	-6,6
AML à 5 mg	Variation moyenne (MC) en mmHg	-12,6	-13,6	-15,3	-12,8	-12,6
	IC à 95 %		-12,3/-6,3	-12,2/-6,2	-9,7/-3,6	-9,0/-3,0
AML à 10 mg	Variation moyenne (MC) en mmHg	-16,5	-15,9	-16	-16,5	-17,5
	IC à 95 %		-14,6/-8,5	-12,9/-6,8	-13,3/-7,2	-14,0/-7,9

Efficacité des traitements d'association pour réduire les taux de C-LDL						
Paramètre/analyse		Placebo	ATO à 10 mg	ATO à 20 mg	ATO à 40 mg	ATO à 80 mg
Placebo	Variation moyenne (MC) en %	-1,2	-33,5	-39,5	-43,1	-47

AML à 5 mg	Variation moyenne (MC) en %	-0,1	-39	-42,2	-44,9	-48,2
	IC à 95 %		-42,9/-34,9	-46,2/-38,2	-48,8/-40,8	-52,2/-44,2
AML à 10 mg	Variation moyenne (MC) en %	-2,6	-36,6	-38,6	-43,2	-49,2
	IC à 95 %		-38,1/-30,0	-40,0/-32,0	-44,6/-36,7	-50,6/-42,6

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

Lors d'une étude à double insu comparative avec placebo, un total de 847 patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie concomitantes ont pris, 1 fois par jour, un placebo, l'amlodipine à 5 mg, l'atorvastatine à 10 mg ou l'association d'amlodipine à 5 mg et d'atorvastatine à 10 mg. L'objectif principal de l'étude était de déterminer le pourcentage de patients recevant l'association amlodipine-atorvastatine qui atteignaient les valeurs cibles du JNC VI et du NCEP III par rapport aux patients traités par l'atorvastatine, l'amlodipine et un placebo seulement. Les résultats obtenus après 8 semaines sont résumés au tableau 4. Le nombre de patients dont la TA et le taux de C-LDL ont été abaissés jusqu'aux valeurs cibles a été significativement plus élevé (45,5 %) dans le groupe traité par l'association amlodipine-atorvastatine que dans les groupes affectés à l'amlodipine ou à l'atorvastatine en monothérapie.

Tableau 4 – Paramètres d'évaluation de l'efficacité obtenus lors de l'étude comparative avec placebo sur l'amlodipine/atorvastatine chez des patients atteints d'hypertension et de dyslipidémie

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

ATO : atorvastatine; AML : amlodipine; C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de faible densité; TAS : tension artérielle systolique

^{**} $p < 0,001$ vs amlodipine

[†] $p < 0,001$ vs atorvastatine

⁺ $p < 0,001$ vs atorvastatine et p non sign. vs amlodipine

^a $p = 0,07$ vs atorvastatine et $< 0,001$ vs amlodipine

VALEURS INITIALES : taux de C-LDL = 163,5 mg/dL; TAS = 146,9 mmHg

* Les cibles tensionnelles du JNC VII pour cette population concordent avec celles du JNC VI

Amlodipine

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

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

Atorvastatine

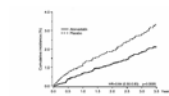
Prévention de la maladie cardiovasculaire

Au cours de l'essai ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), on a évalué l'effet de l'atorvastatine calcique relativement à la maladie coronarienne, mortelle ou non, auprès de 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans (moyenne de 63 ans) sans antécédents d'infarctus du myocarde et présentant un taux de CT \leq 6,5 mmol/L. Outre l'hypertension, tous les patients présentaient au moins 3 des facteurs de risque suivants : sexe masculin (81,1 %), âge \geq 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 \geq 6 (14,3 %), angiopathie périphérique (5,1 %), hypertrophie ventriculaire gauche (14,4 %), antécédents d'accident cérébrovasculaire (9,8 %), certaines anomalies à l'ECG (14,3 %), protéinurie ou albuminurie (62,4 %). Au cours de cet essai comparatif avec placebo, mené à double insu, les patients ont reçu un traitement antihypertensif (cibles tensionnelles pour les non-diabétiques : < 140/90 mmHg; pour les diabétiques : < 130/80 mmHg) et ont été affectés soit au groupe atorvastatine à 10 mg par jour (n = 5168), soit au groupe placebo (n = 5137), selon une méthode de randomisation « adaptative » qui tenait compte de la distribution de 9 caractéristiques initiales des patients déjà recrutés, afin de réduire le plus possible le déséquilibre de ces caractéristiques entre les 2 groupes. La durée médiane du suivi a été de 3,3 ans.

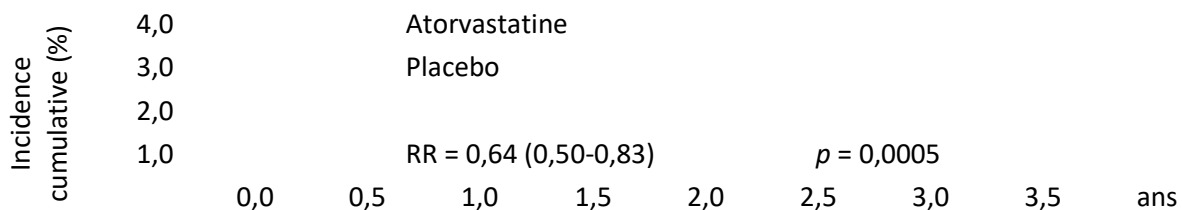
Les effets de la dose de 10 mg par jour d'atorvastatine sur les taux lipidiques se sont révélés comparables à ceux qu'on avait observés au cours des essais cliniques antérieurs.

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

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



RR : risque relatif



Hypercholestérolémie

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

ou d'hyperlipidémie combinée, y compris l'hyperlipidémie familiale combinée, et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Lors de 2 études dose-réponse multicentriques, comparatives avec placebo, menées à double insu auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson), l'administration d'atorvastatine 1 fois par jour pendant 6 semaines a provoqué une baisse du CT, du C-LDL, de l'apo B et des TG, ainsi qu'une augmentation du C-HDL (tableau 5). Une réponse thérapeutique était évidente dans les 2 semaines, et la réponse maximale était habituellement obtenue après 2 à 4 semaines.

Tableau 5 – Relation dose-réponse chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson) (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)^a

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

a Résultats provenant de 2 études dose-réponse

Selon les données compilées à partir de 24 essais cliniques comparatifs menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (type IIa) ou de dyslipidémie combinée (mixte) (type IIb), l'atorvastatine a fait augmenter le taux de C-HDL de 5 à 8 % avec chaque dose évaluée (10, 20, 40 et 80 mg, 1 fois par jour) (tableau 7). Chez des patients ayant un taux de C-HDL < 0,9 mmol/L (fréquent en cas de syndrome métabolique) (voir [1 INDICATIONS](#)), l'atorvastatine a fait augmenter le taux de C-HDL de 7 à 14 %. Ces variations se sont révélées indépendantes de la dose administrée. L'atorvastatine a aussi fait baisser les rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C non HDL/C-HDL de façon proportionnelle à la dose (tableau 6). 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 6 – Variations moyennes en pourcentage corrigées^a du taux de C-HDL, des rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et C non HDL/C-HDL et du taux de C-HDL initial ≤ 0,9 mmol/L chez des patients^b atteints d'hypercholestérolémie légère ou modérée (types IIa et IIb de Fredrickson)

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

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

b Données compilées à partir de 24 essais comparatifs

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

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

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

Lors d'une autre étude multicentrique, comparative avec placebo, menée à double insu auprès de patients atteints d'hypertriglycéridémie, l'atorvastatine a provoqué une réduction des triglycérides proportionnelle à la dose, sans donner lieu à une redistribution des triglycérides entre les diverses fractions lipoprotéiniques (tableau 7).

Tableau 7 – Efficacité de l'atorvastatine chez des patients hypertriglycéridémiques (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

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

L'analyse des données combinées en fonction des types de Fredrickson révèle que la réduction des taux de CT, de C-LDL et d'apo B était similaire pour les types IIa et IIb. Cependant, la réduction des taux de C-VLDL et de TG était plus marquée pour les types IIb et IV (tableau 8).

Tableau 8 – Efficacité de l'atorvastatine en fonction des types de Fredrickson^a (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

a Données combinées

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 9).

Tableau 9 – Efficacité de l’atorvastatine chez des patients atteints d’HF hétérozygote ou d’hypercholestérolémie non familiale[†] (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

[†] Données provenant de plusieurs études

La comparaison des résultats obtenus chez des patients qui présentaient une hyperlipidémie familiale combinée (HFC) et chez des patients non atteints de cette maladie démontre que l’atorvastatine a provoqué une réduction du C-LDL, de l’apo B, du CT, du C-VLDL, des TG et du rapport C non HDL/C-HDL, et que cette réduction était comparable dans les 2 populations (tableau 10).

Tableau 10 – Efficacité de l’atorvastatine chez des patients atteints d’HFC et des patients non atteints d’HFC^{†a} (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales)

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

[†] Données provenant de plusieurs études

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

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

L’effet de l’atorvastatine a été évalué au cours d’études cliniques comparatives avec la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine.

Pour obtenir des renseignements plus détaillés sur les essais cliniques, veuillez consulter les monographies respectives de NORVASC et de LIPITOR.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Amlodipine

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

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

* Rats Sprague Dawley du Shizouka Lab Animal Centre, Hamamatsu, Japon

** Sel de bésylate

+ Chiens d'Interfauna, France

++ Chiens du Japon

ind. : indéterminée. Les résultats n'ont pas permis de calculer la DL₅₀. Par conséquent, on indique la gamme des doses létales.

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

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{bre} d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
<u>DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)</u>					
Chien	orale (gavage)	4 8 16	2 M	dose unique	<p>À toutes les doses : une vasodilatation et une hausse du taux plasmatique d'aldostérone.</p> <p>À 4 mg/kg : une tachycardie compensatrice.</p> <p>À 8 mg/kg : chez 1 chien sur 2, vomissements, sédation, troubles respiratoires et diarrhée 48 h après la prise. Rétablissement après 5 j. Tachycardie compensatrice.</p> <p>À 16 mg/kg : agonie et hyperthermie en moins de 24 h; hypotension corrigée en 2 à 6 j.; hausse passagère de la fréquence cardiaque.</p> <p>Examen histologique : congestion, œdème et hémorragie de la paroi auriculaire droite chez les 2 chiens à 16 mg/kg. L'hémorragie correspond aux lésions auriculaires droites observées dans les études à long terme sur l'amlodipine et d'autres vasodilatateurs (voir la toxicité à long terme). À chaque dose, 1 chien sur 2 a présenté une fibrose du ventricule gauche dans la zone sous-endocardique et dans le muscle papillaire postérieur.</p> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.</p>

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{bre} d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
<u>DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE (UNIQUE)</u>					
Chien (étude japonaise)	orale	3,5 7	1 M 1 F	dose unique	Mortalité : 1 chien mâle à 7 mg/kg. Baisse des mouvements spontanés et rougeur de la conjonctive palpébrale et de la cavité buccale. À 7 mg/kg : 1 femelle a eu des vomissements, 1 mâle a fait de l'hypothermie et est resté en décubitus. Hématologie-chimisme sanguin : Hausse de la numération leucocytaire et de l'azote uréique à 10 et à 5 mg/kg (mâles). La dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{bre} d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
Souris	orale (aliments)	0 2,5 5 10	10 M 10 F	2 mois	À 10 mg/kg/jour : les souris sont mortes la 2 ^e sem. de l'étude. À 5 mg/kg/jour (mâles et femelles) et à 2,5 mg/kg/jour (mâles) : hausse de la consommation d'eau. À 5 mg/kg/jour – pathologie : hausse du poids du cœur et du foie associée au médicament.

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

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{bre} d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat (étude japonaise)	orale (gavage)	1,4, 7 et 18	30 M 30 F	12 mois	(Après 6 mois, 5 animaux sacrifiés par sexe et par groupe) <u>Mortalité</u> : 3 rats (2 mâles et 1 femelle) à 18 mg/kg/jour. <u>À 18 mg/kg/jour</u> : ptyalisme, inhibition de la croissance; effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes et baisse du taux sérique des électrolytes; hausse de l'azote uréique sanguin. <u>À 7 mg/kg/jour</u> : inhibition de la croissance (mâles); effets rénaux : hausse de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes. <u>Post mortem</u> : hausse du poids des surrénales (à 18 mg/kg), hausse du poids relatif du cœur (18 et 7 mg/kg), dilatation de l'intestin grêle sans altération morphologique (18 mg/kg). <u>Histopathologie - observation principale</u> : hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales (18 et 7 mg/kg).
Chien	orale (gavage)	0,5 à 4	2 M 2 F	10 jours	Étude supplémentaire avec hausse graduelle de la dose (0,5 mg/kg/jour) <u>À 4 mg/kg</u> : mort de tous les chiens (4/4) précédée chez 3 chiens d'une baisse de la tension artérielle systolique, de bradycardie, de troubles du rythme et de la conduction. Les signes comprenaient le blêmissement, l'hypothermie et la prostration. <u>Histopathologie</u> : foyers de nécrose myocytaire et vacuolisation sarcoplasmique dans le ventricule gauche, les muscles papillaires et les oreillettes; congestion et/ou œdème de plusieurs organes (soit la paroi du tube digestif et de la vésicule biliaire et des tissus environnants et du tissu conjonctif entourant les 2 reins).

ESPÈCES	VOIE D'ADM.	DOSE base mg/kg/jour	N ^{bre} d'animaux par dose	DURÉE	OBSERVATIONS
Chien	orale	0 0,25 0,5 1	3 M 3 F	6 mois	À toutes les doses : hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (non proportionnelle à la dose); baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque. À 1 mg/kg/jour – pathologie : hausse du poids relatif du cœur chez 4 chiens sur 6; on a noté une lésion inflammatoire de la paroi de l'oreillette droite que l'on a attribuée aux fortes variations hémodynamiques.
Chien	orale	0 0,125 0,25 0,5	4 M 4 F	12 mois	À 0,5 mg/kg/jour : baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque; hausse de la diurèse et de l'excrétion urinaire des électrolytes (femelles). À 0,5 mg/kg/jour – pathologie : lésions inflammatoires de la paroi de l'oreillette droite chez 1 chien sur 8, comme dans l'étude de 6 mois ci-dessus et hyperplasie gingivale diffuse.

Atorvastatine

La toxicité aiguë de l'atorvastatine administrée en doses uniques par voie orale ou intraveineuse a été évaluée chez la souris, le rat et le chien. Les résultats figurent dans le tableau 11.

Tableau 11 – Études de toxicité aiguë (voie orale et intraveineuse) sur l'atorvastatine

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

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

Le tableau 12 énumère les organes cibles affectés par l'atorvastatine dans les études de toxicité avec des doses multiples chez le rat (2 à 52 semaines) et chez le chien (2 à 104 semaines). Étant donné le large éventail de doses utilisées, la puissance de l'effet inhibiteur de l'atorvastatine sur la synthèse du mévalonate et le rôle essentiel joué par l'HMG-CoA réductase dans le maintien de l'homéostasie cellulaire, la variété des effets observés n'est pas surprenante.

Tableau 12 – 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)

Tableau 13 – Effets nocifs de l'atorvastatine dans les études à long terme

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

¹ Effet présent seulement à la 26^e semaine; non observé à la 52^e semaine

² Effet observé à la 7^e ou à la 9^e semaine

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

ind. : indéterminée

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.

Génotoxicité

Amlodipine

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

Atorvastatine

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

Cancérogénicité

Amlodipine

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

Atorvastatine

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).

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Amlodipine

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/mg/kg/jour	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Fertilité					
Rat (SD) (étude japonaise)	orale (gavage)	1,4, 7 et 18	24 M + 24 F	Mâles : 71 jours avant l'accouplement et durant celui-ci; femelles : 14 jours avant l'accouplement, durant celui-ci et	À 18 mg/kg : altération du gain de poids (femelles). Le médicament n'a eu aucun effet sur la copulation ni sur le taux de gravidité, ni aucun

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

Espèces	Voie d'adm.	Dose base/mg/kg/jour	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					de rejets vivants à la naissance et 4 jours plus tard.

Dans les études de reproduction menées sur des rats et des souris, la date de la mise bas a été retardée, la durée du travail a été prolongée et le taux de survie des rejets vivants a diminué à la suite de l'administration de doses environ 8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée pour l'humain.

Altération de la fertilité

Aucun effet n'a été noté sur la fertilité de rats ayant reçu du maléate d'amlodipine par voie orale (pendant 64 jours avant l'accouplement pour les mâles et 14 jours pour les femelles) à des doses ≤ 10 mg/kg par jour (ce qui représente environ 8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg par jour pour l'humain, calculée en mg/m², pour une personne de 50 kg).

Dans une autre étude menée sur des rats, des mâles ont reçu du bésylate d'amlodipine durant 30 jours à une dose comparable en mg/kg à celle administrée aux humains. Une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone a été observée, de même qu'une réduction de la densité du sperme ainsi que du nombre de spermatozoïdes et de cellules de Sertoli matures.

Atorvastatine

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

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

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. CADUET (comprimés dosés à 5/10 mg, à 5/20 mg, à 5/40 mg, à 5/80 mg, à 10/10 mg, à 10/20 mg, à 10/40 mg et à 10/80 mg), numéro de la présentation : 277411, monographie, BGP Pharma ULC (16 août 2023).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN

Comprimés de bésylate d'amlodipine et d'atorvastatine calcique

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

Pourquoi utilise-t-on MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN?

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN contient deux ingrédients actifs, l'amlodipine et l'atorvastatine. Ce produit est utilisé chez les adultes qui ont besoin des deux ingrédients actifs.

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN est utilisé pour :

- traiter l'hypertension (« haute pression »);
- prévenir les crises d'angine (douleur à la poitrine);
- abaisser les taux de cholestérol ou d'autres matières grasses dans le sang, comme les triglycérides.

Comment MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN agit-il?

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN contient deux ingrédients actifs, l'amlodipine et l'atorvastatine. L'amlodipine appartient à un groupe de médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques ». Ces médicaments empêchent le transfert du calcium dans le cœur et les vaisseaux sanguins. Ils entraînent ainsi un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui améliore la circulation sanguine et facilite le pompage du sang par le cœur.

L'atorvastatine appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase » ou « statines ». Elle réduit les taux de « mauvais » cholestérol (lipoprotéines de basse densité) et de triglycérides, tout en augmentant le taux de « bon » cholestérol (lipoprotéines de haute densité). Des taux élevés de cholestérol et d'autres matières grasses dans le sang peuvent provoquer une maladie du cœur en bloquant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur en sang et en oxygène.

Quels sont les ingrédients de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN?

Ingrédients médicinaux : bésylate d'amlodipine et atorvastatine calcique

Ingrédients non médicinaux : carbonate de calcium, dioxyde de silice colloïdale (anhydre), croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, blanc Opadry II ou bleu Opadry II, polysorbate 80, amidon pré-gélatinisé et eau purifiée.

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés :

- 5 mg/10 mg (blancs)
- 5 mg/20 mg (blancs)
- 5 mg/40 mg (blancs)
- 5 mg/80 mg (blancs)
- 10 mg/10 mg (bleus)
- 10 mg/20 mg (bleus)
- 10 mg/40 mg (bleus)
- 10 mg/80 mg (bleus)

N'utilisez pas MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au bésylate d'amlodipine, à l'atorvastatine calcique ou à l'un des autres ingrédients de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN.
- vous avez reçu un diagnostic d'hypotension, ou « basse pression »;
- vous souffrez d'une maladie du foie évolutive ou présentez des augmentations inexplicables des taux d'enzymes hépatiques;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez. Si vous devenez enceinte, dites-le immédiatement à votre médecin;
- vous prenez un médicament contenant du glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET®), de l'elbasvir/grazoprévir, du velpatasvir/sofosbuvir ou du lédipasvir/sofosbuvir;
- vous prenez un médicament contenant de la cyclosporine (SANDIMMUNE^{MD}, NEORAL^{MD}).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC (accident ischémique transitoire);
- vous consommez régulièrement *au moins trois* verres de boissons alcoolisées par jour;
- vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous prenez de l'acide fusidique;
- vous prenez des médicaments contenant de la digoxine, du kétoconazole, de la clarithromycine ou du ritonavir;
- vous avez un rétrécissement de la valve cardiaque (sténose aortique);
- vous courez un risque de myopathie (douleur ou faiblesse musculaire). Vous présentez des facteurs de risque de myopathie notamment si :
 - vous avez déjà eu des problèmes musculaires ou avez des antécédents familiaux de problèmes musculaires;
 - vous avez déjà eu des problèmes musculaires pendant un traitement par des statines, comme l'atorvastatine (LIPITOR^{MD}), la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine (CRESTOR®) ou la simvastatine (ZOCOR®);
 - vous prenez d'autres médicaments pour abaisser les taux de cholestérol comme des fibrates (gemfibrozil, fénofibrate) ou la niacine;
 - vous avez des troubles de la thyroïde;
 - vous buvez de grandes quantités d'alcool;
 - vous faites de l'exercice physique de façon excessive;

- vous avez 65 ans ou plus;
- vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- vous êtes diabétique et avez en plus des changements de la quantité de graisses dans le foie;
- vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme.

Autres mises en garde

MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- aggravation d'une angine (douleur à la poitrine) et crise cardiaque;
- hypotension (pression sanguine basse). Votre pression sanguine doit être surveillée de près;
- hypersensibilité (réaction allergique). Cet effet a été observé avec d'autres statines. Si vous avez des réactions allergiques, votre professionnel de la santé arrêtera votre traitement;
- hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). Le taux de sucre dans votre sang peut augmenter légèrement lorsque vous prenez MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN. Parlez avec votre professionnel de la santé concernant votre risque d'avoir le diabète;
- jaunisse. Si vous avez une jaunisse pendant le traitement, dites-le immédiatement à votre médecin. Votre traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN pourrait devoir être arrêté;
- myalgie (douleurs musculaires) et rhabdomyolyse (sensibilité ou faiblesse des muscles). Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires, surtout si elles s'accompagnent aussi d'un malaise général ou de fièvre. Votre professionnel de la santé vous fera subir des examens ou des analyses et votre traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN pourrait devoir être arrêté.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves, voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

Maladie du foie : Si des problèmes de foie apparaissent durant votre traitement, dites-le immédiatement à votre médecin. Votre traitement par MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN pourrait devoir être arrêté.

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

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN :

- médicaments qui réduisent l'inflammation, comme les corticostéroïdes et la colchicine;
- médicaments utilisés pour réduire ou supprimer les réponses du système immunitaire, comme le tacrolimus, le sirolimus et l'évérolimus;
- médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le temsirolimus;
- médicaments utilisés pour faire baisser les taux de cholestérol, comme le gemfibrozil, le fénofibrate, le bezafibrate et la niacine (acide nicotinique);
- cimétidine, un médicament utilisé pour soulager les brûlures d'estomac;

- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, fongiques ou virales comme le létermovir, l'acide fusidique, la rifampine, l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole et l'itraconazole;
- néfazodone, un médicament utilisé pour traiter la dépression;
- digoxine, un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension comme la spironolactone, le diltiazem et les bêtabloquants;
- médicaments pour traiter l'infection par le VIH, comme l'éfavirenz, le tipranavir/ritonavir, le ritonavir, le lopinavir/ritonavir, le fosamprenavir, le mésylate de nelfinavir et le darunavir;
- sildénafil (VIAGRA^{MD}), un médicament utilisé pour traiter la dysfonction érectile;
- antiacides, des médicaments utilisés pour traiter l'acidité dans l'estomac;
- dantrolène, un médicament utilisé pour relâcher les muscles;
- contraceptifs oraux;
- médicaments à base de plantes médicinales comme le millepertuis;
- pamplemousse ou jus de pamplemousse.

Comment MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN s'administre-t-il?

- Prenez MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN exactement selon les directives de votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas augmenter, ni diminuer votre dose de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, ni cesser de le prendre sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Prenez un comprimé par jour, avec ou sans nourriture. Avalez le comprimé avec de l'eau.
- Continuez de prendre MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN même si vous n'avez pas l'impression d'aller mieux, car il faut parfois plusieurs semaines avant que le médicament commence à faire effet.

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

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

Suivez le plan que vous et votre médecin avez établi.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient. Selon votre réponse et votre tolérance au traitement, votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose. Si vous êtes une personne âgée ou avez des problèmes au foie ou aux reins, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez oublié une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à moins que ce ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN?

Lorsque vous prenez ou recevez MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- douleurs au ventre ou maux d'estomac, vomissements, perte d'appétit et incapacité de manger, malaise, rots;
- flatulence, constipation, diarrhée;
- maux de tête, douleurs au cou;
- fièvre;
- perte de cheveux;
- éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons;
- insomnie (difficulté à dormir), étourdissements, fatigue, cauchemars;
- dysfonction érectile (difficulté à obtenir ou à garder une érection);
- vision brouillée, tintement d'oreilles;
- problèmes respiratoires, y compris toux persistante et/ou essoufflement ou fièvre;
- troubles de l'humeur, y compris dépression;
- troubles de la mémoire, confusion et perte de mémoire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Œdème périphérique (enflure des jambes ou des mains causée par une rétention de liquide) : jambes ou mains gonflées ou bouffies,	✓		

sensation de lourdeur, de courbatures ou de raideur			
RARE			
Troubles de la vision		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Arythmie (anomalies du rythme cardiaque) : battements de cœur rapides, lents ou irréguliers		✓	
Asthénie (manque ou perte de force)		✓	
Hypotension (pression sanguine basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (survenant quand vous passez d'une position couchée ou assise à debout)	✓		
Augmentation de la fréquence, de la gravité et de la durée de l'angine de poitrine (douleurs à la poitrine)		✓	
Jaunisse (accumulation de bilirubine dans le sang) : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps		✓	
Myalgie (douleurs musculaires) : courbatures, sensibilité ou faiblesse dans les muscles		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers			✓

Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		✓	
Paresthésie (picotements) : sensation de fourmillements, de douleur ou d'engourdissement dans les mains, les doigts et les orteils	✓		
Rhabdomyolyse (dégradation des tissus musculaires) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur du thé)		✓	
Essoufflement		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, hypersalivation, difficulté à bouger librement			✓
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vue brouillée et fatigue	✓		
Maladie du foie (détérioration de la fonction hépatique) : confusion, coma, mort			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

Conservez ce médicament à une température de 15 à 30 °C (température ambiante).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur MYLAN-AMLODIPINE/ATORVASTATIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.viatris.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-844-596-9526.

Le présent feuillet a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision : 27 novembre 2023

Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke (Ontario) M8Z 2S6

© 2023 Mylan Pharmaceuticals ULC, une société Viatris.