

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RESELIP 10 mg/40 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ezetimibe 10 mg
Atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée)..... 40 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé dosé à 10 mg/40 mg contient 219 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé, de forme oblongue, blanc à blanc cassé, mesurant 16,4 mm x 6,3 mm, portant la mention « 3 » gravée sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

RESELIP, en complément d'un régime alimentaire, est indiqué en traitement de substitution chez les adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte déjà contrôlée par l'atorvastatine et l'ézétimibe administrés de façon concomitante à la même posologie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de RESELIP est de 1 comprimé par jour.

La dose maximale recommandée de RESELIP est de 10 mg/80 mg par jour.

Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipidémiant adapté et doit continuer son régime pendant le traitement avec RESELIP.

RESELIP ne convient pas à un traitement initial. L'initiation du traitement et les ajustements posologiques éventuels ne doivent se faire qu'avec les composants individuels et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de RESELIP chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

RESELIP n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh ≥ 7 , voir rubriques 4.4. et 5.2). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec des chélateurs des acides biliaires

L'administration de RESELIP doit se faire soit 2 heures avant, soit 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires.

Co-administration avec d'autres médicaments

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec l'atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour (voir rubriques 4.4. et 4.5.).

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau).

RESELIP peut être administré en une prise unique, à tout moment de la journée (de préférence toujours au même moment), au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).
- Patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- Patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/rhabdomyolyse

Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient une statine de façon concomitante avec l'ézétimibe. Cependant, des cas de rhabdomyolyse ont été très rarement rapportés avec l'ézétimibe en monothérapie ou lorsque l'ézétimibe était associé à d'autres médicaments connus pour augmenter le risque de rhabdomyolyse.

Comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut, dans de rares cas, entraîner une atteinte des muscles squelettiques et provoquer des myalgies, une myosite et une myopathie pouvant progresser en rhabdomyolyse, une affection susceptible d'engager le pronostic vital caractérisée par un taux très élevé de créatine phosphokinase (CPK) ($> 10x$ LSN), une myoglobinémie et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale. De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après un traitement par des statines, dont l'atorvastatine. L'IMNM est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Avant le traitement

RESELIP doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse. Un dosage de la CPK doit être effectué avant le début du traitement dans les cas suivants :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires,
- antécédents de toxicité musculaire lors du traitement par une statine ou un fibrate,
- antécédents d'hépatopathie et/ou consommation excessive d'alcool,
- chez les patients âgés (>70 ans), la nécessité du dosage de la CPK doit être envisagée en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse,
- situations dans lesquelles les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées, par exemple en raison d'interactions (voir rubrique 4.5) et dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans de telles situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée.

Si la valeur basale de CPK est significativement élevée ($> 5x$ LSN), le traitement ne devra pas être initié.

Dosage de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de la CPK car cela rendrait l'interprétation des résultats difficile. Si le taux basal de CPK est significativement élevé ($> 5x$ LSN), il doit être contrôlé de nouveau 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

Pendant le traitement

- Les patients doivent être incités à signaler sans délai toutes douleurs, crampes ou faiblesses musculaires, en particulier si elles sont accompagnées de malaise ou de fièvre ou si les signes et symptômes musculaires persistent après l'arrêt de RESELIP.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par RESELIP, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé (> 5x LSN), le traitement doit être arrêté.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est ? 5x LSN.
- En cas de disparition des symptômes et de normalisation du taux de CPK, la reprise du traitement par RESELIP ou par un autre médicament contenant une statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance attentive.
- Le traitement par RESELIP doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK (> 10x LSN) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.

Traitement concomitant avec d'autres produits

Du fait de l'atorvastatine contenue dans RESELIP, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque ce médicament est administré de façon concomitante avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (p. ex. ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et certains inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut également être augmenté en cas d'utilisation concomitante de gemfibrozil et d'autres fibrates, d'antiviraux destinés au traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir), d'érythromycine ou d'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) devront être envisagées dans la mesure du possible.

Si la co-administration de ces médicaments avec RESELIP est nécessaire, le rapport bénéfice/risque du traitement concomitant doit être évalué soigneusement. Chez les patients recevant des médicaments qui augmentent la concentration plasmatique d'atorvastatine, une dose maximale plus faible de RESELIP est recommandée. De plus, en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible de RESELIP doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

RESELIP ne doit pas être administré simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles où un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'une infection sévère, la nécessité

d'une co-administration de RESELIP et d'acide fusidique ne doit être considérée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Daptomycine

Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que atorvastatine et ézétimibe/atorvastatine) avec la daptomycine. La prudence est recommandée lors de la prescription d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec la daptomycine, car l'un ou l'autre de ces médicaments peut entraîner une myopathie et/ou une rhabdomyolyse lorsqu'ils sont administrés seuls. Un arrêt temporaire de RESELIP doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les bénéfices d'une administration concomitante prévalent sur les risques. Consulter les informations de prescription de la daptomycine pour obtenir plus d'informations sur cette interaction potentielle avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que atorvastatine et ézétimibe/atorvastatine) et pour plus de conseils sur la surveillance (voir rubrique 4.5).

Enzymes hépatiques

Dans les études cliniques contrôlées, des élévations des transaminases ($\geq 3x$ LSN) ont été observées chez des patients recevant de l'ézétimibe et une statine (voir rubrique 4.8).

Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la disparition des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases $> 3x$ LSN, il est recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par RESELIP.

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou ayant des antécédents d'atteinte hépatique.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus, l'administration de RESELIP n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies. Par conséquent, un traitement concomitant avec RESELIP n'est pas recommandé (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine

La prudence s'impose en cas d'instauration de RESELIP pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant RESELIP avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5.).

Anticoagulants

Si RESELIP est ajouté à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le rapport international normalisé (International Normalised Ratio, INR) doit être surveillé de

façon appropriée (voir rubrique 4.5).

Etude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Dans une analyse post-hoc des sous-types d'accidents vasculaires cérébraux chez des patients non coronariens qui présentaient des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT), l'incidence des AVC hémorragiques était plus élevée chez les patients traités par l'atorvastatine 80 mg que chez les patients recevant le placebo. L'augmentation du risque a été observée en particulier chez les patients qui avaient des antécédents d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire lors de l'inclusion dans l'étude. Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertain et le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant l'instauration du traitement (voir rubrique 5.1).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent, il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC >30 kg/m², hypertriglycémie, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Myasthénie

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Reselip doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Excipients

RESELIP contient du lactose et du sodium.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

RESELIP contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

De nombreux mécanismes peuvent contribuer à des interactions potentielles avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Des médicaments ou produits à base de plantes qui inhibent certaines enzymes (p. ex. le CYP3A4) et/ou les transporteurs (p. ex. l'OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et entraîner un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse.

Consulter les Résumés des caractéristiques du produit de tous les autres médicaments co-administrés pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions potentielles avec l'atorvastatine et/ou les modifications potentielles enzymatique ou des transporteurs ainsi que sur les ajustements possibles de la posologie et du schéma thérapeutique.

Interactions pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine.

Effets d'autres médicaments sur RESELIP

Ezétimibe

+ Antiacides

L'administration concomitante d'antiacides diminue le taux d'absorption de l'ézétimibe, mais n'a aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette diminution du taux d'absorption n'est pas considérée comme cliniquement significative.

+ Cholestyramine

L'administration concomitante de cholestyramine diminue d'environ 55% l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glycuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) due à l'ajout de l'ézétimibe à la cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

+ Ciclosporine

Une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 mL/min, recevant une dose stable de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) recevant de l'ézétimibe seul.

Une autre étude a montré que, chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux autres médicaments, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure à celle du groupe contrôle recevant l'ézétimibe seul. Dans une étude en cross-over, de deux périodes, chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7ème jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant d'une diminution de 10 % à une augmentation de 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de 100 mg de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée de l'effet de la co-administration d'ézétimibe sur l'exposition à la ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux. La prudence s'impose en cas d'instauration de RESELIP pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant RESELIP avec la ciclosporine (voir rubrique 4.4.).

+ Fibrates

L'administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente modérément les concentrations d'ézétimibe total, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois. Bien que ces augmentations ne soient pas considérées comme cliniquement significatives, la co-administration de RESELIP avec des fibrates n'est pas recommandée.

Atorvastatine

Effets des médicaments co-administrés sur l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1.

L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat de la protéine de multirésistance aux médicaments 1 (Multi-Drug Resistance Protein 1, MDR1) et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubriques 4.3 et 4.4.).

+ Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir le Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). La co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. ciclosporine, télithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC [p. ex. elbasvir/grazoprévir] et inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où la co-administration de ces médicaments avec l'atorvastatine ne peut pas être évitée, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'atorvastatine doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Un risque accru de myopathie a été observé en cas d'utilisation d'érythromycine en association avec des statines. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine. L'amiodarone et le vérapamil sont des inhibiteurs connus du CYP3A4 et la co-administration avec RESELIP peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine. Par conséquent, une dose maximale plus faible de RESELIP doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique de l'inhibiteur.

+ Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP)

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (p. ex. elbasvir et grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de l'atorvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite.

L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec l'atorvastatine augmente les concentrations plasmatiques d'atorvastatine de 1,9 fois (voir Tableau 1) ; par conséquent, la dose de RESELIP ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir (voir rubriques 4.2 et 4.4).

+ Inducteurs du cytochrome P450 3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (p. ex. éfavirenz, rifampicine, millepertuis) peut entraîner des diminutions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Du fait du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A4 et inhibition du transporteur d'influx hépatocytaire OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de rifampicine est conseillée, car l'administration d'atorvastatine décalée dans le temps après celle de la rifampicine a été associée à une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est toutefois pas connu et si l'administration concomitante ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être étroitement surveillée.

+ Inhibiteurs des transporteurs

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques (p. ex. ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir Tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs d'influx hépatiques sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, il est recommandé de diminuer la dose de RESELIP et de surveiller l'efficacité du traitement (voir Tableau 1).

+ Gemfibrozil/fibrates

Un traitement par les fibrates seuls est parfois associé à des événements musculaires, tels que des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un fibrate et d'atorvastatine.

+ Ezétimibe

L'ézétimibe seul est associé à des événements musculaires, incluant des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces événements peut donc être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

+ Colestipol

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont diminuées en cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine (concentration relative en atorvastatine : 0,74). Cependant, les effets hypolipidémians sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont co-administrés que lorsque chaque médicament est administré seul.

+ Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté par la co-administration d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients prenant cette association. Si un traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être interrompu pendant la durée du traitement par l'acide fusidique (voir rubrique 4.4).

+ Colchicine

Bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études d'interactions entre l'atorvastatine et la colchicine, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et de colchicine, et la prudence s'impose en cas de prescription d'atorvastatine avec la colchicine.

+ Daptomycine

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être plus élevé lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec la daptomycine. Un arrêt temporaire de RESELIP doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les bénéfices d'une administration concomitante prévalent sur les risques (voir rubrique 4.4).

+ Bocéprévir

L'exposition à l'atorvastatine est augmentée en cas d'administration avec le bocéprévir. Si la co-administration avec RESELIP est nécessaire, il est recommandé d'instaurer le traitement par RESELIP à la dose la plus faible possible et d'augmenter ensuite la posologie sous surveillance étroite jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité, sans dépasser une dose quotidienne de 10 mg/20 mg. Chez les patients recevant déjà RESELIP, la dose quotidienne de ce médicament ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg lors d'un traitement concomitant par le bocéprévir.

Effets de RESELIP sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Ezétimibe

Des études précliniques ont montré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4 ou la N-acétyltransférase.

Des études cliniques d'interaction ont montré que l'ézétimibe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la dapsonne, du dextrométhorphanne, de la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel), du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam quand il est administré avec ces substances. La cimétidine, co-administrée avec l'ézétimibe, n'entraîne aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

+ Anticoagulants

Dans une étude conduite chez 12 adultes volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de Quick. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézétimibe en plus de la warfarine ou de la fluindione. Si RESELIP est ajouté à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de façon appropriée (voir

rubrique 4.4).

Atorvastatine

+ Digoxine

Après administration concomitante de doses répétées de digoxine et d'atorvastatine 10 mg, les concentrations à l'état d'équilibre de la digoxine sont légèrement augmentées. Une surveillance appropriée s'impose chez les patients traités par la digoxine.

+ Contraceptifs oraux

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un contraceptif oral a augmenté les concentrations plasmatiques de noréthistérone et d'éthinylestradiol.

+ Warfarine

Dans une étude clinique menée chez des patients recevant un traitement au long cours par la warfarine, l'administration concomitante d'atorvastatine à raison de 80 mg par jour avec la warfarine a entraîné une faible diminution d'environ 1,7 seconde du temps de Quick pendant les 4 premiers jours de traitement ; la valeur s'est normalisée dans les 15 jours suivant le début du traitement par l'atorvastatine.

Bien que seulement de très rares cas d'interactions cliniquement significatives avec les anticoagulants aient été rapportés, le temps de Quick doit être déterminé avant l'instauration du traitement par atorvastatine chez les patients recevant des anticoagulants coumariniques, et assez fréquemment en début de traitement pour vérifier l'absence de modification significative de sa valeur. Une fois la stabilité du temps de Quick documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles recommandés habituellement pour les patients sous anticoagulants coumariniques. La même procédure doit être appliquée en cas de modification de la dose d'atorvastatine ou d'arrêt du traitement. Le traitement par l'atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou à des modifications du temps de Quick chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Tableau 1 : Effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
Tipranavir 500 mg 2 fois par jour/ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg au jour 1, 10 mg au jour 20	9,4	Si la co-administration avec l'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg d'atorvastatine par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Télaprévir 750 mg toutes les 8 h, 10 jours	20 mg, dose unique	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	8,7	

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC&	Recommandation clinique [#]
Lopinavir 400 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	20 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	5,9	Si la co-administration avec l'atorvastatine est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'atorvastatine sont recommandées. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, 9 jours	80 mg 1 fois par jour pendant 8 jours	4,5	
Saquinavir 400 mg 2 fois par jour/ritonavir (300 mg 2 fois par jour des jours 5 à 7, dose augmentée à 400 mg 2 fois par jour le jour 8), jours 4 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine	40 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	3,9	Si la co-administration avec l'atorvastatine est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'atorvastatine sont recommandées. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 40 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Darunavir 300 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 9 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	3,4	
Itraconazole 200 mg 1 fois par jour, 4 jours	40 mg, dose unique	3,3	
Fosamprénavir 700 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	2,5	
Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	2,3	
Nelfinavir 1 250 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	1,74	Pas de recommandation particulière.

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC&	Recommandation clinique [#]
Elbasvir 50 mg 1 fois par jour/grazoprévir 200 mg 1 fois par jour, 13 jours	10 mg, dose unique	1,95	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de la co-administration avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Glécaprévir 400 mg 1 fois par jour/pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 7 jours	8,3	La co-administration avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Jus de pamplemousse, 240 mL 1 fois par jour*	40 mg, dose unique	1,37	La consommation de quantités importantes de jus de pamplemousse n'est pas recommandée pendant le traitement par atorvastatine.
Diltiazem 240 mg 1 fois par jour, 28 jours	40 mg, dose unique	1,51	Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique du diltiazem.
Érythromycine 500 mg 4 fois par jour, 7 jours	10 mg, dose unique	1,33	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC&	Recommandation clinique [#]
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, dose unique	1,18	Pas de recommandation particulière.
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 2 semaines	1,00	Pas de recommandation particulière.
Colestipol 10 g 2 fois par jour, 24 semaines	40 mg 1 fois par jour pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation particulière
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4 fois par jour, 17 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 15 jours	0,66	Pas de recommandation particulière.
Éfavirenz 600 mg 1 fois par jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation particulière.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 7 jours (administrations simultanées)	40 mg, dose unique	1,12	Si la co-administration ne peut pas être évitée, l'administration simultanée
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 5 jours (administrations séparées)	40 mg, dose unique	0,20	d'atorvastatine et de rifampicine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	40 mg, dose unique	1,35	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Fénofibrate 160 mg 1 fois par jour, 7 jours	40 mg, dose unique	1,03	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
Bocéprévir 800 mg 3 fois par jour, 7 jours	40 mg, dose unique	2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées. La dose quotidienne d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg pendant un traitement concomitant par le bocéprévir.

& Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

Voir rubriques 4.4 et 4.5 pour la signification clinique.

* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette isoenzyme. La consommation d'un verre de 240 mL de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4% de l'ASC du métabolite actif orthohydroxylé. Des quantités importantes de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont augmenté de 2,5 fois l'ASC de l'atorvastatine et de 1,3 fois celle des inhibiteurs actifs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine et métabolites).

** Ratio basé sur un échantillon unique prélevé 8-16 h après la dose.

Tableau 2 : Effet de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament co-administré		
	Médicament/dose (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique
80 mg 1 fois par jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 fois par jour, 20 jours	1,15	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon appropriée.
40 mg 1 fois par jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 fois par jour, 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Pas de recommandation particulière.
80 mg 1 fois par jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg, dose unique	1,03	Pas de recommandation particulière.
10 mg, dose unique	Tipranavir 500 mg 2 fois par jour/ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation particulière.

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament co-administré		
	Médicament/dose (mg)	Ratio de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique
10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation particulière.
10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,99	Pas de recommandation particulière.

& Représente le ratio des traitements (médicament co-administré plus atorvastatine versus atorvastatine seule).

* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a eu que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

Grossesse

RESELIP est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.

Atorvastatine

La sécurité n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de l'atorvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal de mévalonate, qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. L'athérosclérose est une maladie chronique et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

Ézétimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse.

L'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine chez des rates gravides a montré qu'il y avait une augmentation de la modification du squelette « ossification réduite des sternèbres » liée au traitement, dans le groupe d'ézétimibe/atorvastatine à forte dose.

Cela pourrait être lié à la diminution observée du poids des fœtus. Chez les lapines gravides, une faible incidence des malformations squelettiques (sternèbres fusionnées, vertèbres caudales fusionnées et variations asymétriques des sternèbres) a été observée.

Allaitement

RESELIP est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Atorvastatine

On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Chez la rate, les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont comparables à celles observées dans le lait (voir rubrique 5.3). Du fait du risque potentiel d'effets indésirables graves, les femmes traitées par RESELIP ne doivent pas allaiter (voir rubrique 4.3). L'atorvastatine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Ézétimibe

L'ézétimibe ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Des études chez la rate ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel humain.

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études de fertilité avec RESELIP.

Atorvastatine

Dans les études effectuées chez l'animal, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

Ézétimibe

Chez le rat, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RESELIP a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

4.8. Effets indésirables

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $1/1\ 000$) ; très rare ($1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence		
		Atorvastatine	Ézétimibe	Ézétimibe + statine
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Rare	Fréquence indéterminée*	

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence		
		Atorvastatine	Ézétimibe	Ézétimibe + statine
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques	Fréquent		
	Réactions anaphylactiques	Très rare		
	Hypersensibilité incluant rash, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème		Fréquence indéterminée*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent		
	Hypoglycémie, prise de poids, anorexie	Peu fréquent		
	Diminution de l'appétit		Peu fréquent	
Affections psychiatriques	Cauchemars, insomnie	Peu fréquent		
	Dépression		Fréquence indéterminée*	
Affections du système nerveux	Maux de tête	Fréquent		Fréquent
	Étourdissements	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*	
	Hypoesthésie, dysgueusie, amnésie	Peu fréquent		
	Paresthésies	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*	Peu fréquent
	Neuropathie périphérique	Rare		
	Myasthénie	Fréquence indéterminée		
Affections oculaires	Vision floue	Peu fréquent		
	Troubles visuels	Rare		
	Myasthénie oculaire	Fréquence indéterminée		
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Peu fréquent		
	Perte d'audition	Très rare		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur laryngo-pharyngée, épistaxis	Fréquent		
	Toux		Peu fréquent	
	Dyspnée		Fréquence indéterminée*	
Affections gastro-intestinales	Flatulences, diarrhée	Fréquent	Fréquent	
	Constipation	Fréquent	Fréquence indéterminée*	

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence		
		Atorvastatine	Ézétimibe	Ézétimibe + statine
Nausées, dyspepsie	Fréquent	Peu fréquent		
Vomissements, éructations	Peu fréquent			
Pancréatite	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*		
Douleur abdominale	Peu fréquent	Fréquent		
Reflux gastro-œsophagien		Peu fréquent		
Sécheresse buccale, gastrite			Peu fréquent	
Affections hépatobiliaires	Hépatite	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*	
	Cholestase	Rare		
	Insuffisance hépatique	Très rare		
	Cholélithiase, cholécystite		Fréquence indéterminée*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, éruption cutanée, prurit	Peu fréquent		Peu fréquent
	Alopécie	Peu fréquent		
	Angio-œdème, dermatose bulleuse incluant syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique	Rare		
	Érythème polymorphe	Rare	Fréquence indéterminée*	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgies, spasmes musculaires	Fréquent	Peu fréquent	
	Gonflement articulaire	Fréquent		
	Douleurs dans les extrémités, dorsalgies	Fréquent		Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence		
		Atorvastatine	Ézétimibe	Ézétimibe + statine
Fatigue musculaire	Peu fréquent			
Faiblesse musculaire	Peu fréquent		Peu fréquent	
Douleur de la nuque	Peu fréquent	Peu fréquent		
Myalgies	Fréquent	Fréquence indéterminée*	Fréquent	
Myosite, tendinopathie (parfois compliquée de rupture du tendon)	Rare			
Myopathie nécrosante à médiation auto-immune	Fréquence indéterminée			
Myopathie/rhabdomyolyse/lupus musculaire	Rare	Fréquence indéterminée*		
Syndrome pseudo-lupique	Très rare			
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie	Très rare		
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices, hypertension		Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Peu fréquent		Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*	Peu fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Fatigue	Peu fréquent	Fréquent	
	Malaise, pyrexie	Peu fréquent		
	Douleurs		Peu fréquent	
Investigations	Anomalies du bilan hépatique, augmentation de la créatine kinase sanguine	Fréquent		
	Leucocyturie	Peu fréquent		
	Augmentation des ALAT et/ou ASAT		Peu fréquent	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence		
		Atorvastatine	Ézétimibe	Ézétimibe + statine
Augmentation de la CPK sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies du bilan hépatique		Peu fréquent		

* Depuis la mise sur le marché (avec ou sans statine)

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- dysfonction sexuelle,
- dépression,
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4),
- diabète de type 2 : la fréquence dépend de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC >30 kg/m², hypertriglycémie, antécédents d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisés avec surveillance de la fonction hépatique et du taux de CPK sérique.

Ézétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour chez 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou 40 mg/jour chez 18 patients ayant une hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours a été généralement bien tolérée. Quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des événements indésirables. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable grave.

Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3 000 mg/kg chez le chien.

Atorvastatine

Du fait de la liaison importante de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter significativement la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HYPOLIPIDÉMIANTS INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS, code ATC : C10BA05.

Mécanisme d'action

Les taux élevés de cholestérol proviennent de l'absorption intestinale et de la biosynthèse endogène du cholestérol. RESELIP contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine, deux hypolipidémiants avec des mécanismes d'action complémentaires.

Ézétimibe

La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et diminue les apports au foie du cholestérol intestinal.

L'ézétimibe inhibe > 50-55% de l'absorption du cholestérol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie légère à modérée.

Plusieurs études précliniques visant à déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol ont été réalisées. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [¹⁴C]-cholestérol, mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol ou des vitamines liposolubles A et D.

Atorvastatine

L'atorvastatine, quant à elle, est un inhibiteur compétitif sélectif de la biosynthèse du cholestérol dans le foie. Elle inhibe l'HMG-CoA réductase, l'enzyme de l'étape limitante responsable de la conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, dont le cholestérol. Dans le foie, les triglycérides et le cholestérol sont incorporés dans les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), des transporteurs protéiques. Ces transporteurs protéiques sont libérés dans le plasma pour transporter le cholestérol vers les tissus périphériques. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont formées à partir des VLDL et catabolisées essentiellement par l'intermédiaire de récepteurs ayant une affinité élevée pour les LDL.

L'atorvastatine diminue le cholestérol plasmatique et les taux sériques de lipoprotéines en inhibant la biosynthèse du cholestérol dans le foie et augmente le nombre de récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes pour amplifier la capture et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle induit une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL accompagnée d'une augmentation de la qualité des particules de LDL en circulation. L'atorvastatine est efficace pour réduire le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population difficile à contrôler par les médicaments hypolipidémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les taux de cholestérol total (de 30% à 46%), de LDL-C (de 41% à 61%), d'apolipoprotéine B (de 34% à 50%) et de triglycérides (de 14% à 33%) tout en induisant des augmentations variables du HDL-C et de l'apolipoprotéine

A1. Ces résultats sont également observés chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, des formes non familiales d'hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte, y compris les patients présentant un diabète de type 2 non insulino-dépendant.

L'association fixe réduit donc le cholestérol total (CT), le LDL-C, l'apolipoprotéine B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non lié aux lipoprotéines de haute densité (non-HDL-C), et augmente le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) par la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, 628 patients présentant une dyslipidémie ont été randomisés pour recevoir un placebo, l'ézétimibe (10 mg), l'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou une association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à l'ézétimibe/atorvastatine (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg) pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Les patients recevant toutes doses d'ézétimibe/atorvastatine ont été comparés à ceux recevant toutes doses d'atorvastatine. Ezétimibe/atorvastatine a induit des diminutions significativement plus importantes du CT, du LDL-C, de l'Apo B, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significativement plus importante du HDL-C que l'atorvastatine seule.

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, 621 patients adultes présentant une HFHe (hypercholestérolémie familiale hétérozygote), une coronaropathie ou de multiples (? 2) facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi qu'un taux de LDL-C \geq 130 mg/dL, ont reçu, après une période préliminaire de 6 à 10 semaines de stabilisation alimentaire et d'administration d'atorvastatine (10 mg/jour) en ouvert, l'association atorvastatine 10 mg + ézétimibe 10 mg ou l'atorvastatine 20 mg. Dans les deux groupes, la dose d'atorvastatine a été doublée après 4 semaines, 9 semaines, ou les deux quand le taux de LDL-C n'avait pas atteint l'objectif fixé (\leq 100 mg/dL), jusqu'à un maximum de 40 mg dans le groupe association et de 80 mg dans le groupe monothérapie. La proportion de patients atteignant l'objectif de LDL-C \leq 100 mg/dL était significativement plus élevée dans le groupe association que dans le groupe atorvastatine en monothérapie (22% vs 7% ; $p < 0,01$). Après 4 semaines, les taux de LDL-C, de triglycérides et de non-HDL-C étaient significativement plus réduits par le traitement en association que par le doublement de la dose d'atorvastatine (LDL-C -22,8% versus -8,6% ; $p < 0,01$).

Dans une autre étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, 450 patients hypercholestérolémiques présentant une coronaropathie et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C \leq 2,60 mmol/L sous dose stable d'atorvastatine 10 ou 20 mg/jour pendant \geq 6 semaines ont reçu soit l'association atorvastatine + ézétimibe soit l'association atorvastatine + placebo. Significativement plus de patients ont atteint l'objectif de LDL-C \leq 2,6 mmol/L avec l'ézétimibe qu'avec le placebo (81,3 vs. 21,8% ; $p < 0,001$). Par rapport au placebo, la co-administration d'ézétimibe avec l'atorvastatine a entraîné des réductions significativement ($p < 0,001$) plus importantes du LDL-C, du CT, des TG, du non-HDL-C et de l'apolipoprotéine B ; le HDL-C a été significativement ($p < 0,05$) augmenté.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La bioéquivalence de l'association fixe et de l'administration concomitante de doses correspondantes d'ézétimibe et d'atorvastatine sous forme de comprimés séparés a été démontrée.

Absorption

Ézétimibe

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glycoconjuguaison conduisant à la formation d'un composé glycuronide phénolique

pharmacologiquement actif (ézétimibe-glycuronide). Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glycuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut être déterminée car le produit est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux adaptés aux injections.

L'administration concomitante d'aliments (repas riches en graisses ou repas sans graisse) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe administré sous forme de comprimés de 10 mg.

Atorvastatine

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée ; les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés d'atorvastatine est de 95% à 99% par rapport à la solution buvable. La biodisponibilité absolue 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 biodisponibilité systémique est due à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

Ézétimibe

La liaison aux protéines plasmatiques humaines est de 99,7% pour l'ézétimibe et de 88 à 92% pour l'ézétimibe-glycuronide.

Atorvastatine

Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ? 98%.

Biotransformation

Ézétimibe

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glycuconjugaison (réaction de phase II) suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces étudiées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20% et 80 à 90% du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en plusieurs produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies, ces produits sont ensuite métabolisés par glycuconjugaison. In vitro, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle exercée par l'atorvastatine. Environ 70% de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase circulante est attribuée aux métabolites actifs.

Élimination

Ézétimibe

Chez l'Homme, après administration orale de 14C-ézétimibe (20 mg), l'ézétimibe total représente environ 93% de la radioactivité totale du plasma. Environ 78% de la radioactivité est retrouvée dans les selles et 11% dans les urines sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, aucune radioactivité n'était détectable dans le plasma.

Atorvastatine

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type protéine de multirésistance aux médicaments 1 (MDR1) et protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

L'atorvastatine est éliminée essentiellement par voie biliaire après un métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, le médicament ne semble pas subir de cycle entéro-hépatique significatif. Chez l'Homme, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures. La demi-vie de l'activité inhibitrice de l'HMG CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec RESELIP dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique.

Ézétimibe

L'absorption et le métabolisme de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant et l'adolescent (10 à 18 ans) et chez l'adulte. D'après les données sur l'ézétimibe total, il n'y a pas de différence pharmacocinétique entre l'adolescent et l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 10 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents (âgés de 9 à 17 ans) est limitée aux patients avec une HFHo (hypercholestérolémie familiale homozygote) ou une sitostérolémie.

Atorvastatine

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) au stade 1 (N = 15) ou au stade 2 (N = 24) de Tanner présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et un taux initial de LDL-C \geq 4 mmol/L ont été traités respectivement par 5 mg ou 10 mg d'atorvastatine en comprimés à croquer ou 10 mg ou 20 mg d'atorvastatine en comprimés une fois par jour. Le poids était la seule covariable significative dans le modèle de PK de population de l'atorvastatine. Chez les patients pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine a semblé comparable à celle observée chez les adultes après mise à l'échelle allométrique en fonction du poids. Des diminutions régulières des taux de LDL-C et de CT ont été observées sur l'éventail d'expositions à l'atorvastatine et à l'o-hydroxy-atorvastatine.

Sujets âgés

Ézétimibe

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez le sujet âgé (> 65 ans) que chez le sujet jeune (18 à 45 ans). La diminution du LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les sujets âgés et jeunes traités par l'ézétimibe.

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les volontaires sains âgés que chez les adultes jeunes, tandis que les effets hypolipidémifiants sont comparables à ceux observés dans les populations de patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Ézétimibe

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 1,7 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6) par rapport aux sujets sains. Une étude de doses répétées (10 mg par jour) d'une durée de 14 jours, réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 4 fois le jour 1 et le jour 14, par rapport aux volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 9), compte tenu des effets inconnus d'une exposition accrue, l'ézétimibe n'est pas recommandé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont considérablement augmentées (augmentation d'environ 16 fois pour la C_{max} et d'environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique d'origine alcoolique (classe B de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Ézétimibe

Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, clairance moyenne de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m²), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total d'environ 1,5 fois par rapport aux volontaires sains (n = 9).

Dans cette étude, chez un patient transplanté rénal recevant de nombreux médicaments dont la ciclosporine, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure.

Atorvastatine

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques ou les effets hypolipidémifiants de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Sexe

Ézétimibe

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (approximativement 20%) chez la femme que chez l'homme. La diminution du LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez l'homme et la femme traités par ézétimibe.

Atorvastatine

Les concentrations de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes pour les femmes et les hommes (femmes : C_{max} plus élevée d'environ 20% et ASC plus basse d'environ 10%). Ces différences n'ont pas de signification clinique et n'entraînent pas de différences cliniquement significatives au niveau des effets hypolipidémiants entre les hommes et les femmes.

Polymorphisme du gène SLCO1B1

Atorvastatine

La captation hépatique de tous les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme de SLCO1B1, l'exposition à l'atorvastatine peut être augmentée, ce qui peut entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme du gène codant pour OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition (ASC) à l'atorvastatine 2,4 fois plus élevée que chez les sujets non porteurs de ce variant génotypique (génotype c.521TT). Une diminution de la captation hépatique d'atorvastatine d'origine génétique est également possible chez ces patients. Les conséquences possibles sur l'efficacité ne sont pas connues.

5.3. Données de sécurité préclinique

Ézétimibe

Aucun organe cible n'a été identifié dans les études de toxicité chronique de l'ézétimibe réalisées chez l'animal. Chez le chien traité pendant 4 semaines par ézétimibe (? 0,03 mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. Par contre, une étude d'un an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de la lithiase biliaire ni d'autres effets hépatobiliaires. La signification de ces données chez l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ézétimibe ne peut être exclu. Les tests de carcinogénicité à long terme de l'ézétimibe ont été négatifs. L'ézétimibe n'a pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle, ni d'effet tératogène chez le rat et le lapin, ni sur le développement pré- ou post-natal. L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravides recevant des doses répétées de 1 000 mg/kg/jour.

Atorvastatine

L'atorvastatine n'a pas montré de potentiel mutagène et clastogène dans une série de quatre tests in vitro et d'un test in vivo. L'atorvastatine n'a pas été cancérigène chez le rat, mais après administration de doses élevées chez la souris (entraînant une ASC_{0-24h} 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'Homme à la dose maximale recommandée), il a été observé des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles. Des données issues des études expérimentales chez l'animal indiquent que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement embryonnaire ou fœtal. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité et n'a pas été tératogène ; cependant, une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin aux doses maternotoxiques. Chez le rat, un

retard de développement des petits et une réduction de la survie postnatale ont été observés pendant l'exposition des mères à des doses élevées d'atorvastatine. Un passage transplacentaire a été mis en évidence chez la rate. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

Co-administration d'ézétimibe et d'une statine

Dans les études portant sur la co-administration d'ézétimibe avec des statines (y compris l'atorvastatine), les effets toxiques observés ont été essentiellement ceux typiquement associés aux statines. Certains effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés lors du traitement par des statines seules. Cela est imputé à des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées avec la co-administration. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques. Chez le rat, des cas de myopathie ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'Homme (environ 20 fois le niveau de l'ASC des statines et 500 à 2 000 fois le niveau de l'ASC des métabolites actifs). Une série de tests in vivo et in vitro n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique quand l'ézétimibe est co-administré avec des statines. L'administration concomitante d'ézétimibe et de statines n'a pas d'effet tératogène chez le rat. Chez la lapine gravide, quelques malformations squelettiques (fusion des vertèbres thoraciques et caudales, réduction du nombre de vertèbres caudales) ont été observées. L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a entraîné des morts embryonnaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, carbonate de calcium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium (E487), croscarmellose sodique, povidone K30, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, polysorbate 80.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 10, 30, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BOUCHARA-RECORDATI

TOUR HEKLA

52 AVENUE DU GENERAL DE GAULLE

92800 PUTEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 302 127 8 3 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 302 127 9 0 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.