

TOLÉRANCE GÉNÉRALE

Profil de tolérance générale¹

Résumé des effets indésirables

Effet indésirable	Fréquence		
	atorvastatine	ézétimibe	ézétimibe + statine
Rhinopharyngite	Fréquent		
Réactions allergiques	Fréquent		
Hyperglycémie	Fréquent		
Maux de tête	Fréquent		Fréquent
Douleur laryngo-pharyngée, épistaxis	Fréquent		
Flatulences, diarrhée	Fréquent	Fréquent	
Constipation	Fréquent	Fréquence indéterminée*	
Nausées, dyspepsie	Fréquent	Peu fréquent	
Douleur abdominale	Peu fréquent	Fréquent	
Arthralgies, spasmes musculaires	Fréquent	Peu fréquent	
Gonflement articulaire	Fréquent		
Douleurs dans les extrémités, dorsalgies	Fréquent		Peu fréquent
Myalgies	Fréquent	Fréquence indéterminée*	Fréquent
Fatigue	Peu fréquent	Fréquent	
Anomalies du bilan hépatique, augmentation de la créatine kinase sanguine	Fréquent		
Augmentation des ALAT et/ou ASAT		Peu fréquent	Fréquent

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

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.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez les RCP

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

Pour une information complète, se référer aux RCP.



Contre-indications¹

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées.
- Patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévarions persistantes inexplicées 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.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi¹

Myopathie / rhabdomyolyse

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) ($> 10 \times$ 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

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 fibrat,
- antécédents d'hépatopathie et/ou consommation excessive d'alcool,
- chez les patients âgés (> 70 ans), 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 et dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques.



DONNÉES DE SÉCURITÉ

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 ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement ne devra pas être initié.

Dosage de la créatine phosphokinase

Si le taux basal de CPK est significativement élevé ($> 5 \times \text{LSN}$), 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 ($> 5 \times \text{LSN}$), 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 $\leq 5 \times \text{LSN}$.
- 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 ($> 10 \times \text{LSN}$) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.

Traitemen concomitant avec d'autres produits

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, kéroconazole, 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.

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.

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. Des cas de rhabdomolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et une statine en association. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

Enzymes hépatiques

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 $> 3 \times \text{LSN}$, 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.

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.



DONNÉES DE SÉCURITÉ

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.

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.

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

Chez les patients ayant des antécédents d'AVC hémorragique ou d'infarctus lacunaire, 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.

Pneumopathie interstitielle

En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC >30 kg/m², hypertriglycéridémie, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Excipients à effet notoire

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 ».

DONNÉES DE SÉCURITÉ

Grossesse et allaitement¹

Grossesse

RESELIP® est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement

RESELIP® est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Liste I ; Boîte de 30 comprimés. Remb à 65 % Séc. Soc. Agréées aux collectivités.

Pour une information complète, se référer aux RCP.

Références

1. Résumé des caractéristiques des produits RESELIP®. Août 2020.

