

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/10 mg comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/20 mg comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/40 mg comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/10 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/20 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 20 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/40 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 40 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/80 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 2,74 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 3,76 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 5,81 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/10 mg

Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes, d'un diamètre d'environ 8,1 mm.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/20 mg

Comprimés pelliculés blancs, ovoïdes, biconvexes, de dimensions 11,6 x 7,1 mm environ.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/40 mg

Comprimés pelliculés blancs, en forme de gélule, biconvexes, de dimensions 16,1 x 6,1 mm environ.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/80 mg

Comprimés pelliculés jaunes, oblongs, biconvexes, de dimensions 19,1 x 7,6 mm environ.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Ezetimibe/Atorvastatine Teva est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote et homozygote familiale et non familiale) ou une hyperlipidémie mixte déjà contrôlées par l'atorvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément à la même dose, mais sous forme de produits séparés.

Prévention des événements cardiovasculaires

Ezetimibe/Atorvastatine Teva est indiqué comme traitement de substitution chez les patients atteints de maladie coronarienne (MC) et ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA), pour les adultes recevant simultanément de l'atorvastatine et de l'ézétimibe à la même dose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva une fois par jour.
La dose maximale recommandée d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva est de 10 mg/80 mg par jour.
Pendant toute la durée du traitement par Ezetimibe/Atorvastatine Teva, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva ne convient pas au traitement initial. L'initiation du traitement ou l'adaptation de la dose, si nécessaire, ne doit être effectuée qu'avec les monocomposants et après avoir réglé les doses appropriées, le passage à la combinaison de dose fixe du dosage approprié est possible.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Ezetimibe/Atorvastatine Teva n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh ≥ 7 , voir rubriques 4.4 et 5.2). Ezetimibe/Atorvastatine Teva est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique active (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec des séquestrants d'acides biliaires

L'administration d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva doit avoir lieu ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'un séquestrant d'acides biliaires.

Co-administration avec d'autres médicaments

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

L'utilisation d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec la ciclosporine (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Mode d'administration

Ezetimibe/Atorvastatine Teva est pris par voie orale. Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau).

Ezetimibe/Atorvastatine Teva peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée (de préférence à la même heure chaque jour), 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.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).

Ezetimibe/Atorvastatine Teva est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), et chez les 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 également une statine en association à 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 comme étant liés à un risque accru de rhabdomyolyse.

Comme les autres inhibiteurs de la 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 élevé de créatine phosphokinase (CPK) (> 10 x LSN), une myoglobinémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale. Il y a eu des rapports très rares d'une myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) pendant ou après le traitement avec certaines statines, y compris l'atorvastatine. IMNM se caractérise cliniquement par une faiblesse persistante musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie ou une myasthénie oculaire préexistante (voir rubrique 4.8). Ezetimibe/Atorvastatine Teva 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.

Avant le traitement

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 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 sous-populations 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 (\square 5 x 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 de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (\square 5 x 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 d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par Ezetimibe/Atorvastatine Teva, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé (> 5 x 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 x LSN.
- En cas de résolution des symptômes et de normalisation du taux de CPK, la reprise du traitement par Ezetimibe/Atorvastatine Teva ou par un autre médicament contenant une statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance attentive.
- Le traitement par Ezetimibe/Atorvastatine Teva doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK (> 10 x LSN) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.

Traitement simultané avec d'autres produits

Du fait de l'atorvastatine contenue dans Ezetimibe/Atorvastatine Teva, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (par exemple ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, lédipasvir/sofosbuvir), l'érythromycine ou la niacine ou l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) devront être envisagées dans la mesure du possible.

Si l'association de ces médicaments avec Ezetimibe/Atorvastatine Teva 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 d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva est recommandée. De plus, en cas d'administration d'inhibiteurs

puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

L'atorvastatine ne doit pas être co-administrée avec l'acide fusidique par voie systémique ou pendant les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Pour les patients chez lesquels un traitement par acide fusidique par voie systémique est considéré comme indispensable, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyses (dont des cas mortels) chez des patients recevant cette association acide fusidique et statine ont été rapportés (voir rubrique 4.5). Il doit être recommandé au patient de prendre immédiatement un avis médical s'il éprouve 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 une prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la coadministration d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

Enzymes hépatiques

Pendant des essais contrôlés de co-administration chez les patients recevant de l'ézétimibe et une statine, des élévations consécutives des transaminases sériques (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées (voir rubrique 4.8).

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués 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 résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases supérieur à 3 fois LSN, il est recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par Ezetimibe/Atorvastatine Teva.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 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, Ezetimibe/Atorvastatine Teva n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Fibrates

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies ; par conséquent, l'association d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva avec des fibrates n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine

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

Anticoagulants

Si Ezetimibe/Atorvastatine Teva est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le temps de prothrombine exprimé en 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 d'AVC hémorragique 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'accident vasculaire cérébral 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, augmentent la glycémie et qu'elles peuvent entraîner, chez certains patients à haut risque de développer un diabète, une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique.

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 de 5,6 à 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) devront faire l'objet d'une surveillance à la fois clinique et biochimique conformément aux directives nationales.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva contient du lactose

Les comprimés de 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg et 10 mg/40 mg contiennent du lactose. 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.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire 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 la HMG-CoA réductase. Des médicaments ou produits à base de plantes qui inhibent certains enzymes (par ex., le CYP3A4) et/ou transporteurs (par ex., l'OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et entraîner un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse.

Consulter les informations de prescription de tous les autres médicaments co-administrés pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions potentielles avec l'atorvastatine et/ou les modifications potentielles enzymatiques 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'ézetimibe et d'atorvastatine.

Ezétimibe

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

Cholestyramine : l'administration simultanée 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 LDL-Cholestérol observée liée à l'association d'ézétimibe et de cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Ciclosporine : une étude réalisée chez huit 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 médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins recevant de 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 7^{ème} 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 l'association ézétimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux. La prudence s'impose en cas d'instauration d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant Ezetimibe/Atorvastatine Teva en association avec la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Fibrates : l'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois ; bien que ces augmentations ne soient pas considérées comme cliniquement significatives, l'association d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva avec les fibrates est déconseillée (voir rubriques 4.4).

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 (MDR1) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et à un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant 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'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir le tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, téli-thromycine,

clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par exemple, elbasvir/grazoprévir) et d'inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments avec Ezetimibe/Atorvastatine Teva s'avère nécessaire, 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 (par exemple 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'association d'érythromycine 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 l'association avec Ezetimibe/Atorvastatine Teva peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine. Par conséquent, une dose maximale plus faible d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva doit être envisagée et une surveillance clinique 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 inhibiteurs de la BCRP (tels que 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 d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva 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 (par exemple 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 hépatique OATP1B1), l'administration simultanée d'atorvastatine et de la rifampicine est conseillée, car l'administration d'atorvastatine décalée dans le temps avec 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'association ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être étroitement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs :

Les inhibiteurs des transporteurs protéiques peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine. La ciclosporine et le létermovir sont tous deux des inhibiteurs des transporteurs impliqués dans l'élimination de l'atorvastatine, tels que OATP1B1/1B3, P-gp et BCRP, entraînant une exposition systémique accrue à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir tableau 1).

L'utilisation d'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir co-administré avec de la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Gemfibrozil/fibrates : le traitement par des fibrates seuls peut occasionnellement provoquer des événements indésirables musculaires, incluant une rhabdomyolyse. Le risque de ces événements peut

être majoré en cas d'association de fibrates et d'atorvastatine. La co-administration d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva avec des fibrates n'est pas recommandée.

Ezétimibe : l'utilisation d'ézétimibe en monothérapie est associée à des effets secondaires musculaires incluant des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces effets secondaires peut donc être accru en cas d'association d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol : les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs étaient plus faibles (rapport de la concentration d'atorvastatine : 0,74) en cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Cependant les effets hypolipémiants sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés en association que lorsque chaque médicament est administré seul.

Acide fusidique : le risque de myopathie incluant la rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et d'une statine. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyses (dont des cas mortels) ont été rapportés chez des patients prenant cette combinaison. Si un traitement systémique par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être arrêté pendant toute 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.

Bocéprévir : l'exposition à l'atorvastatine est augmentée en cas d'administration avec le bocéprévir. Si l'association avec Ezetimibe/Atorvastatine Teva est nécessaire, il est recommandé d'instaurer le traitement par Ezetimibe/Atorvastatine Teva 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 10/20 mg. Chez les patients recevant déjà Ezetimibe/Atorvastatine Teva, la dose quotidienne d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva ne doit pas dépasser 10/20 mg lors d'un traitement concomitant par le bocéprévir.

Effets d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva 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.

Lors d'études d'interaction, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la dapsonne, du dextrométhorphanne, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam, dans le cadre d'une administration concomitante. La cimétidine, co-administrée avec l'ézétimibe, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Anticoagulants : L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a eu aucun effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et le temps de Quick lors d'une étude menée sur douze hommes adultes sains.

Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézétimibe en association à la warfarine ou à la fluindione. Si Ezetimibe/Atorvastatine Teva est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant dérivé de la coumarine (AVK), 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 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 recevant 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)	Modification 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 le jour 1, 10 mg le jour 20	9,4	Si l'association avec atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg d'atorvastatine par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Télaprévir 750 mg q8h, 10 jours	20 mg, DU	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	8,7	
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 l'association avec atorvastatine est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'atorvastatine sont recommandées. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg, une surveillance clinique est recommandée chez ces patients
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	40 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	3,9	Si l'association avec atorvastatine est nécessaire, des doses

Ezetimibe-Atorvastatine Teva SKPF-afsIREN-okt25
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

400 mg 2 fois par jour le jour 8), jours 5 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine			d'entretien plus faibles d'atorvastatine sont recommandées. Aux doses d'atorvastatine supérieures à 40 mg, une surveillance clinique est recommandée chez ces patients.
Darunavir 300 mg 2 fois par jour/ Ritonavir 100, 9 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	3,4	
Itraconazole 200 mg 1 fois par jour, 4 jours	40 mg DU	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 1400 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	2,3	
Létermovir 480 mg 1 fois par jour, 10 jours	20 mg DU	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg lors de la co-administration avec des produits contenant du létermovir.
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
Elbasvir 50 mg 1 fois par jour / Grazoprévir 200 mg 1 fois par jour, 13 jours	10 mg DU	1,95	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg 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, DU	1,37	La consommation de quantités importantes de jus de pamplemousse est déconseillée pendant le traitement par atorvastatine.
Diltiazem 240 mg 1 fois par jour, 28 jours	40 mg, DU	1,51	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4 fois par jour, 7 jours	10 mg, SU	1,33	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients

Ezetimibe-Atorvastatine Teva SKPF-afsIREN-okt25
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

			sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg, DU	1,18	Pas de recommandation particulière
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 4 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
Efavirenz 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 DU	1,12	Si la co-administration ne peut être évitée, la co-administration simultanée d'atorvastatine avec la rifampicine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 5 jours (administrations séparées)	40 mg DU	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	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 DU	1,03	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Bocéprévir 800 mg 3 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées. La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg lors de la co-administration avec le bocéprévir.

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

Voir les rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence 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. De grandes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1,2 L par jour pendant 5 jours) ont augmenté l'ASC de l'atorvastatine de 2,5 fois et l'ASC des inhibiteurs actifs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine et métabolites) de 1,3 fois.

** Ratio basé sur un seul échantillon prélevé 8 à 16 h après la dose.

DU = dose unique.

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

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament co-administré		
	Médicament/dose (mg)	Modification 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 DU	1,03	Pas de recommandation particulière.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2 fois par jour/ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation particulière.
10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprenavir 1400 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation particulière.
10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprenavir 700 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,99	Pas de recommandation particulière.

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

* La co-administration de doses multiples d'atorvastatine et de phénazone a montré peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

* DU = dose unique.

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

Ezetimibe/Atorvastatine Teva est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva pendant la grossesse.

Atorvastatine

La sécurité d'emploi 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 la HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le 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.

Ezétimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse. Les études chez l'animal sur l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Ezetimibe/Atorvastatine Teva est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Atorvastatine

On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont similaires à celles du lait (voir rubrique 5.3).

Ezétimibe

Des études sur des rats ont montré que l'ézétimibe est sécrété dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ézétimibe est sécrété dans le lait maternel humain.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les effets d'Ezetimibe/Atorvastatine Teva sur la fertilité humaine.

Dans les études effectuées chez l'animal, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

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

Ezetimibe/Atorvastatine Teva n'a qu'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

Résumé du profil de sécurité

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 à partir des données disponibles).

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Atorvastatine	Ezétimibe	Ezétimibe + Statine
Infections et infestations	Nasopharyngite	Fréquent	-	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Rare	Fréquence indéterminée*	-
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques	Fréquent	-	-
	Réactions anaphylactiques	Très rare	-	-
	Hypersensibilité, y compris rash, urticaire, anaphylaxie	-	Fréquence indéterminée*	-

Ezetimibe-Atorvastatine Teva SKPF-afsIREN-okt25
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	et angio-œdème			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent	-	-
	Hypoglycémie, prise de poids, anorexie	Peu fréquent	-	-
	Diminution de l'appétit	-	Peu frequent	-
Affections psychiatriques	Cauchemar, insomnia	Peu fréquent	-	-
	Dépression	-	Fréquence indéterminée*	-
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent	-	Fréquent
	Vertiges	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*	-
	Hypoesthésie, dysgueusie, amnésie	Peu fréquent	-	-
	Paresthésie	Peu frequent	Fréquence indéterminée*	Peu fréquent
	Neuropathie périphérique	Rare	-	-
	Myasthénie	Fréquence indéterminée*	-	-
Affections oculaires	Vision floue	Peu fréquent	-	-
	Perturbation visuelle	Rare	-	-
	Myasthénie oculaire	Fréquence indéterminée*	-	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Peu fréquent	-	-
	Perte auditive	Très rare	-	-
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur, hypertension	-	Peu frequent	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur pharyngolaryngée, épistaxis	Fréquent	-	-
	Toux	-	Peu frequent	-
	Dyspnée	-	Fréquence indéterminée*	-
Affections gastro-intestinales	Flatulences, diarrhée	Fréquent	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Fréquence indéterminée*	-
	Nausées, dyspepsia	Fréquent	Peu frequent	-
	Vomissements, éructation	Peu fréquent	-	-
	Pancréatite	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*	-
	Douleur abdominale	Peu fréquent	Fréquent	-
	Reflux gastro-oesophagien	-	Peu fréquent	-
	Bouche sèche, gastrite	-	-	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Hépatite	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*	-
	Cholestase	Rare	-	-
	Insuffisance hépatique	Très rare	-	-
	Lithiase biliaire, cholécystite	-	Fréquence indéterminée*	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticairé, éruption cutanée, prurit	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Alopécie	Peu fréquent	-	-
	Œdème de Quincke,	Rare	-	-

Ezetimibe-Atorvastatine Teva SKPF-afsIREN-okt25
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	dermatite bulleuse dont syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique			
	Érythème polymorphe	Rare	Fréquence indéterminée*	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, spasmes musculaires	Fréquent	Peu fréquent	-
	Gonflement des articulations	Fréquent	-	-
	Douleur dans les extrémités, mal de dos	Fréquent	-	Peu fréquent
	Fatigue musculaire	Peu fréquent	-	-
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Douleur du cou	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Myalgie	Fréquent	Fréquence indéterminée*	Fréquent
	Myosite, tendinopathie (parfois compliquée de rupture)	Rare	-	-
	Myopathie nécrosante à médiation immunitaire	Fréquence indéterminée	-	-
	Myopathie/rhabdomyolyse/rupture musculaire	Rare	Fréquence indéterminée*	-
	Syndrome pseudo-lupique	Très rare	-	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie	Très rare	-	-
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, pyrexia	Peu fréquent	-	-
	Douleur	-	Peu fréquent	-
Investigations	Test de la fonction hépatique anormal, augmentation de la créatine kinase sanguine	Fréquent	-	-
	Globules blancs urine positive	Peu fréquent	-	-
	ALT et/ou AST augmenté	-	Peu fréquent	Fréquent
	Augmentation des CPK sanguines, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, test de la fonction hépatique anormal	-	Peu fréquent	-

* Expérience post-commercialisation (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 II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

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

Ezétimibe

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 avec l'ézétimibe ; 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 : Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec d'autres hypolipémiants, code ATC : C10BA05

Mécanisme d'action

Les taux élevés de cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la biosynthèse endogène du cholestérol. Ezetimibe/Atorvastatine Teva contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine, deux hypolipémiants avec des mécanismes d'action complémentaires.

Ezétimibe

L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe est utilisé par voie orale. Son mécanisme d'action diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétiaux). La cible moléculaire de

l'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, ce qui entraîne une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément entraînent, avec des mécanismes distincts, une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de 2 semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques a montré que l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport à un placebo.

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, en revanche, est un inhibiteur sélectif et compétitif de la biosynthèse du cholestérol dans le foie. C'est un inhibiteur compétitif sélectif de la 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 faible densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour être transportés vers les tissus périphériques, soi-disant des protéines de transport. Ces protéines de transport sont libérées dans le plasma pour délivrer le cholestérol aux tissus périphériques. Les lipoprotéines de faible 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 hypolipémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les taux de Cholestérol Total (CT) (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 non insulino-dépendant.

Le produit combiné réduit donc le cholestérol total (C-total) élevé, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non lié aux lipoprotéines de basse 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.

Efficacité et sécurité clinique

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo, un total de 148 hommes et femmes atteints d'hypercholestérolémie primaire et de maladie coronarienne (CHD) ont été randomisés

pour recevoir un traitement pendant 6 semaines avec soit ézétimibe (EZE) 10 mg + atorvastatine (ATV) 10 mg (EZE + ATV ; n = 72) soit un placebo/atorvastatine 10 mg (ATV ; n = 76). La principale variable d'efficacité était la variation moyenne en pourcentage du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) entre le départ et le critère d'évaluation de l'étude. À 6 semaines, EZE + ATV a fourni une variation moyenne ajustée significativement plus importante du taux de LDL-C par rapport à la valeur initiale par rapport à la monothérapie ATV (-50,5 % contre -36,5 % ; p < 0,0001), ce qui équivaut à une réduction supplémentaire de 14,1 % (IC à 95 % -17,90, -10,19) dans le LDL-C. Une proportion significativement plus élevée de patients sous EZE + ATV a atteint le nouvel objectif de C-LDL recommandé par les Joint British Societies (JBS 2) de < 2 mmol/L (62 % contre 12 % avec ATV seul ; p < 0,0001) et le minimum JBS 2 standard de traitement de <3 mmol/L (93 % contre 79 % avec l'ATV seul). Les patients recevant EZE+ATV étaient 12 fois plus susceptibles d'atteindre les cibles de LDL-C (rapport de cotes 12,1 ; IC à 95 % 5,8, 25,1 ; p < 0,0001) par rapport aux patients recevant l'ATV en monothérapie.

Dans une méta-analyse de la thérapie combinée d'ézétimibe et d'atorvastatine et d'atorvastatine en monothérapie, 17 essais randomisés en groupes parallèles (11 publications) avec 5 206 participants ont été analysés. Tous les essais contrôlés randomisés (ECR) ont duré plus de 4 semaines. Tous les essais étaient des études randomisées en groupes parallèles et 9 essais étaient en double aveugle. Les patients avec un taux de LDL-C > 70 mg/dL (à haut risque de coronaropathie) ou avec une hypercholestérolémie ont été inclus dans les essais. Dix-sept études ont étudié le changement de LDL-C, HDL-C et TC tandis que 15 études ont rapporté les changements de TG. Quatre doses des comparaisons ont également été incluses : la thérapie combinée d'ézétimibe (10 mg) et d'atorvastatine (10 mg) (E10 + A10) par rapport à l'atorvastatine (20 mg) en monothérapie (A20) ; E10 + A10 contre A10 ; E10 + A20 contre A40 ; E10 + A40 contre A80. Par rapport à l'atorvastatine en monothérapie, l'efficacité globale de la thérapie combinée d'ézétimibe et d'atorvastatine sur la diminution du LDL-C (DM = - 15,38, IC à 95 % : -16,17 à -14,60 ; I2 = 26,2 %, n = 17 études), TC (DM = - 9,51, IC à 95 % : -10,28 à - 8,74 ; I2 = 33,7 %, n = 17 études) et TG (DM = - 6,42, IC à 95 % : -7,78 à - 5,06 ; I2 = 0 %, n = 15 études) et l'augmentation du HDL-C (DM = 0,95, IC à 95 % : 0,34 à 1,57 ; I2 = 0 %, n = 17 études) était significative. L'efficacité de la comparaison sur le HDL-C était largement significative pour les différentes doses. L'efficacité globale de la thérapie combinée d'ézétimibe et d'atorvastatine sur la réduction du LDL-C, du TC et du TG était significativement meilleure que celle de l'atorvastatine en monothérapie. L'efficacité globale et celle du groupe E10 + A10/A20 de la thérapie combinée sur l'augmentation du HDL-C étaient significatives.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ezetimibe/Atorvastatine Teva dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Ezétimibe

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glycuconjugaison conduisant à la formation d'un composé glycuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glycuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) 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 ; la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés 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 la HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible disponibilité systémique est attribuée à une clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à un effet de premier passage hépatique.

Distribution

Ezetimibe

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

Ezetimibe

L'ézetimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (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'ézetimibe et l'ézetimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézetimibe et l'ézetimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l'ézetimibe et de l'ézetimibe-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 glucuroconjugaison. *In vitro*, l'inhibition de la 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 la HMG-CoA réductase circulante sont attribués aux métabolites actifs.

Elimination

Ezetimibe

Chez l'homme, après administration orale ^{14}C -ezetimibe (20 mg), l'ézetimibe 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 P-glycoprotéine (P-gp) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine. L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire, après métabolisme hépatique et/ou extrahépatique. Atorvastatine ne semble toutefois pas subir de recirculation entérohépatique significative. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de

l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. En raison du rôle des métabolites actifs, la demi-vie de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures.

Population pédiatrique

Ezétimibe

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant ≥ 6 ans et chez l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 6 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents est limitée aux patients avec HFHo, HFHe ou 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 de 4 mmol/L ont été traités respectivement par 5 mg ou 10 mg d'atorvastatine comprimés à croquer ou 10 mg ou 20 mg d'atorvastatine comprimés pelliculés une fois par jour. Le poids corporel 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 par le poids corporel. Des diminutions régulières des taux de LDL-C et de CT ont été observées sur l'éventail d'expositions à l'atorvastatine et à la o-hydroxy-atorvastatine.

Patients âgés

Ezétimibe

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-cholestérol et la sécurité d'emploi sont comparables chez les sujets âgés et jeunes traités par l'ézétimibe.

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les personnes âgées en bonne santé que chez les jeunes adultes, mais ses effets sur les lipides sont comparables à ceux observés chez les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Ezétimibe

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 rubrique 4.2 et 4.4).

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'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 (grade B de ChildPugh).

Insuffisance rénale

Ezétimibe

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 de l'ézétimibe total, d'environ 1,5 fois par rapport aux volontaires sains (n = 9).

Dans cette étude, chez un autre 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 hypolipémiants de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Sexe

Ezétimibe

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 la sécurité d'emploi sont comparables chez l'homme et la femme traités par ezétimibe.

Atorvastatine

Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre 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 pertinence clinique et n'entraînent pas de différences cliniquement significatives des effets hypolipémiants entre les hommes et les femmes.

Polymorphisme du gène SLCO1B1

Atorvastatine

La captation hépatique de tous les inhibiteurs de la 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 à l'atorvastatine (ASC) 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

Ezétimibe

Les études de toxicité chronique de l'ézétimibe réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant quatre semaines par ezétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. En revanche, 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 lithiase biliaire ni d'autre effet hépatobiliaire. L'interprétation de ces données chez l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ezétimibe ne peut être exclu. Les tests de cancérogénèse 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 batterie de 4 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 la 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'effets 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.

Ezetimibe/Atorvastatine Teva

Dans les études de co-administration avec l'ézétimibe et les statines, les effets toxiques observés étaient essentiellement ceux généralement 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 suite à l'administration de l'association. Aucune interaction de ce type ne s'est produite dans les études cliniques. Des myopathies sont survenues chez le rat uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique humaine (environ 20 fois l'AUC pour les statines et 500 à 2000 fois l'AUC pour les métabolites actifs). Une batterie de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas montré de potentiel génotoxique de l'ézétimibe administré en association avec des statines. La co-administration d'ézétimibe et de statines n'a pas été tératogène chez le rat. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (vertèbres thoraciques et caudales fusionnées et nombre réduit de vertèbres caudales) a été observée. La co-administration d'ézétimibe avec la lovastatine a entraîné des effets embryolétaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline 101 (E460)

Mannitol (E 421)

Carbonate de calcium (E170)

Croscarmellose sodique (E468)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Polysorbate 80 (E433)

Oxyde de fer jaune (E172)

Stéarate de magnésium

Povidone K29/32 (E1201)

Laurylsulfate de sodium (E487)

Pelliculage

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg

Lactose monohydraté

Hypromellose 2910 (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Ezetimibe-Atorvastatine Teva SKPF-afsIREN-okt25
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/80 mg
Hypromellose 2910 (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Talc. (E553b)
Macrogol 400 (E1521)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées OPA/Al/PVC//Al et plaquettes thermoformées perforées emballées dans des boîtes en carton.

Pour Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg :
Boîtes de 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 & 100 x 1 comprimés pelliculés.

Pour Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/80 mg :
Boîtes de 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 & 100 x 1 comprimés pelliculés et conditionnements multiples contenant 90 (2 boîtes de 45), 90 x 1 (2 boîtes de 45 x 1), 100 (2 boîtes de 50), 100 x 1 (2 boîtes de 50 x 1) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE597680

Ezetimibe-Atorvastatine Teva SKPF-afsIREN-okt25

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/20 mg comprimés pelliculés : BE597724

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/40 mg comprimés pelliculés : BE597733

Ezetimibe/Atorvastatine Teva 10 mg/80 mg comprimés pelliculés : BE597742

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

Date de première autorisation : 28/03/2022.

Date de renouvellement de l'autorisation : 29/10/2025.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2025

Date d'approbation du texte : 10/2025