

## RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cholecomb 5 mg/10 mg gélules  
Cholecomb 10 mg/10 mg gélules  
Cholecomb 20 mg/10 mg gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cholecomb 5 mg/10 mg gélules  
Chaque gélule contient 5 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ézétimibe.

Cholecomb 10 mg/10 mg gélules  
Chaque gélule contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ézétimibe.

Cholecomb 20 mg/10 mg gélules  
Chaque gélule contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ézétimibe.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Cholecomb 5 mg/10 mg gélule: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille 0, capsule en gélatine avec une tête de couleur jaune et un corps de couleur blanche contenant deux comprimés : un comprimé *Ezetimibe 10 mg* blanc ou presque blanc, rond, plat et biseauté avec une lettre E stylisée sur une face du comprimé et le code 612 sur l'autre face ; un comprimé *Rosuvastatine 5 mg* blanc ou presque blanc et rond avec le symbole  sur une face du comprimé et sans symbole sur l'autre face. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (± 0,5 mm).

Cholecomb 10 mg/10 mg gélule: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille 0, capsule en gélatine avec une tête de couleur jaune et un corps de couleur jaune contenant deux comprimés : un comprimé *Ezetimibe 10 mg* blanc ou presque blanc, rond, plat et biseauté avec une lettre E stylisée sur une face du comprimé et le code 612 sur l'autre face ; un comprimé *Rosuvastatine 10 mg* blanc ou presque blanc, rond, avec le symbole  sur une face du comprimé et sans symbole sur l'autre face. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (± 0,5 mm).

Cholecomb 20 mg/10 mg gélules: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille 0, capsule en gélatine avec une tête de couleur caramel et un corps de couleur jaune contenant deux comprimés : un comprimé *Ezetimibe 10 mg* blanc ou presque blanc, rond, plat et biseauté avec une lettre E stylisée sur une face du comprimé et le code 612 sur l'autre face ; un comprimé *Rosuvastatine 20 mg* blanc ou presque blanc et rond avec le symbole  sur une face du comprimé et sans symbole sur l'autre face. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (± 0,5 mm).

### 4. DONNEES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

*Hypercholestérolémie primaire:* Cholecomb est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie, mais en tant que produits séparés.

*Prévention des événements cardiovasculaires:*

Cholecomb est indiqué comme traitement de substitution chez les patients adultes atteints de maladie coronarienne et ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA), qui sont correctement contrôlés par les substances individuelles administrées simultanément au même niveau de dose que dans l'association fixe, mais en tant que produits séparés.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Cholecomb est indiqué chez les patients adultes est adéquatement contrôlée par les deux substances actives administrées simultanément à la même posologie.

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

La dose quotidienne recommandée est de une gélule du dosage prescrit, avec ou sans nourriture.

Cholecomb ne convient pas à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Cholecomb 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg and 20 mg/10 mg gélules, ne sont pas adaptés au traitement de patients nécessitant une dose de 40 mg de rosuvastatine.

*Co-administration avec des séquestrants d'acide biliaire*

Cholecomb doit être pris soit  $\geq 2$  heures avant, soit  $\geq 4$  heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires.

*Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

*Personnes âgées*

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine  $<60$  mL/min). L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. L'utilisation de rosuvastatine chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée pour toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par Cholecomb n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (Score de Child Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2.). Cholecomb est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection hépatique active (voir rubrique 4.3).

### *Origine ethnique*

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a pu être observée chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose initiale recommandée pour les patients d'origine asiatique est de 5 mg de rosuvastatine. L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose.

### *Polymorphismes génétiques*

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients présentant ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Cholecomb est recommandée.

### *Posologie chez des patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie*

La dose initiale recommandée est 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie (voir rubrique 4.4). L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose.

### *Traitement concomitant*

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex., OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (dont la rhabdomyolyse) est accru lorsque Cholecomb est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison de l'interaction avec ces transporteurs protéiques (par ex., ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, dont les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir, et/ou tipranavir; voir rubriques 4.4 et 4.5). Chaque fois que cela est possible, il faut envisager d'utiliser d'autres médicaments, et, si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par Cholecomb. Dans des situations où la co-administration de ces médicaments avec Cholecomb est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement concomitant, ainsi que des ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être soigneusement envisagés (voir rubrique 4.5).

### Mode d'administration

Voie orale.

Cholecomb doit être pris tous les jours au même moment dans la journée, avec ou sans nourriture.

La gélule peut s'avaler en entier avec un verre d'eau.

## **4.3 Contre-indications**

Cholecomb est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ézétimibe) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les patients atteints d'une affection hépatique active avec des élévations persistantes non expliquées des taux de transaminases sériques et toute élévation du taux de transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN),
- pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception appropriés,
- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min),
- chez les patients atteints de myopathie,

- chez les patients recevant une combinaison concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (see section 4.5).
- chez les patients recevant de la ciclosporine en association. (Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, Cholecomb doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou un DRESS lors de l'utilisation de Cholecomb, le traitement par Cholecomb ne doit en aucun cas être instauré chez ce patient.

##### Effets musculo-squelettiques

Des effets musculo-squelettiques, tels que myalgie, myopathie et rarement rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, et en particulier à des doses supérieures à 20 mg.

Dans le cadre de la surveillance depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Toutefois, la rhabdomyolyse a été rapportée très rarement avec l'ézétimibe en monothérapie et très rarement lorsque l'ézétimibe a été associé à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse. Si une myopathie est suspectée face à des symptômes musculaires ou est confirmée par un taux de créatine kinase, l'ézétimibe, toute statine, et tous les agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse que le patient prend de façon concomitante doivent être immédiatement arrêtés. Tous les patients débutant le traitement doivent être avertis du risque de myopathie et doivent signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée (voir rubrique 4.8).

##### *Myasthénie grave, myasthénie oculaire*

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

##### *Mesure de la créatine phosphokinase*

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas se mesurer à la suite d'exercices physiques vigoureux ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CPK, qui pourraient fausser l'interprétation des résultats.

Si les valeurs de référence de CPK sont significativement élevées ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) il est nécessaire de réaliser un test de confirmation dans les 5 à 7 jours. Si le test répété confirme une valeur de CPK de référence  $> 5 \times \text{LSN}$ , le traitement ne doit pas être débuté.

##### *Avant le traitement*

Comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, Cholecomb doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de prédisposition à une myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs sont notamment :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux d'affections musculaires héréditaires,
- antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase ou un fibrate
- alcoolisme,
- âge supérieur à 70 ans,

- situations au cours desquelles une augmentation des taux plasmatiques peut se produire (voir rubrique 5.2),
- utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le risque lié au traitement doit être pesé au regard du bénéfice éventuel et il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique. Si les valeurs de référence de CPK sont significativement élevées ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), le traitement ne doit pas être débuté.

#### *Pendant le traitement*

Les patients doivent recevoir pour consigne de signaler immédiatement toute douleur, faiblesse ou crampe musculaire inexplicée, en particulier si celles-ci s'accompagnent d'un malaise ou de fièvre. Les taux de CPK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux de CPK sont significativement élevés ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) ou si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne (même si les taux de CPK sont  $\leq 5 \times \text{LSN}$ ). La surveillance en routine des taux de CPK chez les patients asymptomatiques n'est pas obligatoire.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) ont été signalés pendant ou après un traitement par des statines, y compris la rosuvastatine. La MNMI se caractérise cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et par des taux sériques élevés de créatine kinase, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statines.

Au cours des essais cliniques, aucune augmentation des effets musculo-squelettiques n'a été mise en évidence parmi le faible nombre de patients recevant de la rosuvastatine avec un traitement concomitant. Toutefois, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase conjointement à des dérivés d'acide fibrique, dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéases et les antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en association avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Par conséquent, l'association de Cholecomb avec du gemfibrozil n'est pas recommandée. Le bénéfice obtenu en associant Cholecomb avec des fibrates ou de la niacine sur les paramètres lipidiques doit être prudemment pondéré par rapport aux risques potentiels de telles associations.

Cholecomb ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une affection aiguë, grave, suggérant une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (par ex., sepsis, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, grave trouble métabolique, endocrinien et des électrolytes ; ou crises convulsives non contrôlées).

#### *Acide fusidique*

Cholecomb ne doit pas être administrée en même temps que des formes systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement à l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation de l'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant la durée du traitement à l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés (parfois causant le décès) chez des patients recevant simultanément de l'acide fusidique et une statine (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, douleur ou sensibilité.

Le traitement par statine peut être ré introduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles où l'acide fusidique systémique prolongé est nécessaire, par exemple, pour le traitement des infections graves, la nécessité d'une co-administration de Cholecomb et de l'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous étroite surveillance médicale.

#### Effets hépatiques

Dans des essais contrôlés de co-administration chez des patients recevant de l'ézétimibe avec une statine, des élévations consécutives de transaminases ( $\geq 3 \times$  la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées.

Il est recommandé de réaliser des tests de la fonction hépatique avant, puis 3 mois après l'instauration du traitement par rosuvastatine. La rosuvastatine doit être interrompue ou la dose doit être réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale.

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie secondaire causée par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant l'instauration du traitement avec Cholecomb.

En raison des effets inconnus de l'exposition plus élevée à l'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, le traitement par Cholecomb n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

#### Effets rénaux

Des cas de protéinurie, décelée à l'aide de bandelettes urinaires et principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités par des doses plus élevées de rosuvastatine, en particulier par une dose de 40 mg ; elle était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. La protéinurie ne s'est pas avérée être un facteur prédictif d'une maladie rénale aiguë ou évolutive (voir rubrique 4.8).

#### Origine ethnique

Les études de pharmacocinétique réalisées avec la rosuvastatine indiquent une augmentation de l'exposition chez les sujets asiatiques par rapport aux sujets caucasiens (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Inhibiteurs de protéase

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez des sujets recevant de la rosuvastatine prise de façon concomitante avec divers inhibiteurs de protéases en association avec du ritonavir. Il faut tenir compte à la fois du bénéfice hypolipidémiant de l'utilisation de Cholecomb chez des patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de protéases et de l'augmentation possible des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine lors de l'initiation et de l'augmentation des doses de la rosuvastatine chez des patients traités par inhibiteurs de protéases. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée sauf si la dose de Cholecomb est ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier dans le cadre du traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Le tableau clinique peut comprendre la dyspnée, la toux non productive et la détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de développement d'une pneumopathie interstitielle, le traitement par statine doit être interrompu.

#### Diabète sucré

Certaines données suggèrent que les médicaments de la classe des statines peuvent entraîner une élévation des taux de glycémie; chez certains patients à haut risque de développer un diabète dans l'avenir, elles peuvent produire un niveau d'hyperglycémie pour lequel les soins antidiabétiques d'usage sont adaptés. Toutefois, ce risque est pondéré par la diminution du risque vasculaire avec les statines et par conséquent, il ne doit pas constituer une raison d'arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, taux de triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés à la fois sur le plan clinique et sur le plan biochimique, conformément aux recommandations nationales.

Dans l'étude JUPITER, la fréquence globale rapportée de diabète sucré était de 2,8 % sous rosuvastatine et de 2,3 % sous placebo, principalement chez les patients dont le taux de glycémie à jeun était compris entre 5,6 et 6,9 mmol/l.

#### Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'administration concomitante d'ézétimibe et de fibrates n'ont pas été établies. En cas de suspicion de lithiase biliaire chez un patient recevant Cholecomb et du fénofibrate, il est indiqué de procéder à des analyses de la vésicule biliaire et ce traitement doit être interrompu (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### Anticoagulants

Si Cholecomb est pris en association avec de la warfarine, un autre anticoagulant à base de coumarine, ou de la fluindione, le rapport international normalisé (INR) doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.5).

### Ciclosporine :

Voir rubriques 4.3 et 4.5.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies, et son utilisation n'est donc pas recommandée dans ce groupe d'âge.

### Affection hépatique et alcool

Cholecomb doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

### Cholecomb contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Contre-indications

Ciclosporine : Lors d'un traitement concomitant par la rosuvastatine et la ciclosporine, les valeurs de l'ASC (aire sous la courbe) de la rosuvastatine étaient 7 fois plus élevées que celles observées chez des volontaires sains (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de ciclosporine.

La co-administration de Cholecomb avec la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Une étude portant sur huit patients transplantés rénaux dont la clairance de la créatinine était > 50 mL/min recevant une dose fixe 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 (facteur de 2,3 à 7,9) comparé à des volontaires sains, recevant ézétimibe seul, dans une autre étude (n = 17). Dans une étude différente chez un patient transplanté rénal qui présentait une insuffisance rénale sévère et recevait de la ciclosporine et plusieurs autres médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins qui recevaient de l'ézétimibe seul. Dans une étude en cross-over en deux phases menée chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une dose unique de 100 mg de ciclosporine au 7ème jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (allant d'une diminution de 10 % à une augmentation de 51 %) comparativement à une dose unique de 100 mg de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée sur l'effet de l'ézétimibe en co-administration sur l'exposition à la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux n'a été menée.

### Associations déconseillées

Inhibiteurs de protéase : Même si le mécanisme exact de l'interaction est inconnu, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de protéase peut augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir tableau de la rubrique 4.5). Par exemple, dans une étude de pharmacocinétique, la co-administration de 10 mg de rosuvastatine et d'une association de deux inhibiteurs de protéase (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) chez des volontaires sains a entraîné une augmentation d'environ trois fois et sept fois des valeurs de l'ASC et de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatine, respectivement. L'utilisation concomitante de la rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéase peut être envisagée après un examen attentif d'un ajustement posologique de la rosuvastatine en fonction de l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et tableau 4.5). L'association n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

Inhibiteurs des protéines de transport : La rosuvastatine est un substrat pour certaines protéines de transport, notamment le transporteur d'influx hépatique OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Cholecomb avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs protéiques peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rosuvastatine et une augmentation du risque de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4, et Tableau 4.5).

Gemfibrozil et autres médicaments hypolipémiants : L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de gemfibrozil a entraîné une augmentation deux fois plus importante des valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4). Sur la base de données provenant d'études d'interaction spécifique, aucune interaction pharmacocinétique pertinente avec du fénofibrate n'est anticipée ; toutefois, une interaction pharmacodynamique pourrait se produire.

Le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et des doses hypolipémiants (supérieures ou égales à 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en association avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, probablement car ils peuvent eux-mêmes être à l'origine d'une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie. Ces patients doivent aussi commencer avec une dose de 5 mg de rosuvastatine.

Chez des patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent être conscients du risque éventuel de lithiase biliaire et d'affection de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de suspicion de lithiase biliaire chez un patient recevant de l'ézétimibe et du fénofibrate, il est indiqué de procéder à des analyses de la vésicule biliaire et ce traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8). L'administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil a augmenté modestement les concentrations totales d'ézétimibe (environ 1,5 fois et 1,7 fois, respectivement).

La co-administration d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée. Les fibrates peuvent augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, et entraîner une lithiase biliaire. Dans les études effectuées chez l'animal, l'ézétimibe a parfois augmenté le taux de cholestérol de la vésicule biliaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène associé à l'utilisation d'ézétimibe à des doses thérapeutiques ne peut pas être exclu.

Acide fusidique : Les études d'interactions avec rosuvastatine et acide fusidique n'ont pas été conduites. Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration simultanée d'acide fusidique et de statines. Ce mécanisme d'interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (parfois causant le décès) ont été signalés chez des patients recevant ces deux traitements.

Si le traitement à l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par rosuvastatine doit être interrompu pendant la durée du traitement à l'acide fusidique. **Voir également rubrique 4.4.**

#### Autres interactions

Antiacides: L'administration simultanée de rosuvastatine avec une suspension antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet a été atténué lorsque l'antiacide a été administré 2 heures après la rosuvastatine. La signification clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

L'administration concomitante d'antiacides a diminué la vitesse d'absorption de l'ézétimibe mais n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette diminution de la vitesse d'absorption n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.

Érythromycine: L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine a entraîné une diminution de 20 % de l'ASC 0-t et une diminution de 30 % de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatine. Cette interaction peut être causée par l'augmentation de motilité intestinale provoquée par l'érythromycine.

Enzymes du cytochrome P450: Les résultats provenant d'études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. En outre, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme médié par le cytochrome P450 n'est anticipée.

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4) ou le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4). Dans des études précliniques, il a été démontré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 métabolisant le médicament. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et des médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, et 3A4, ou la N-acétyltransférase.

Antivitamine K : Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'instauration du traitement ou l'augmentation de la posologie de la rosuvastatine chez des patients traités en association

avec des antivitamines K (par ex., warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation du rapport international normalisé (INR). L'arrêt ou la diminution de la posologie de la rosuvastatine peut entraîner une diminution de l'INR. Dans de tels cas, il est souhaitable de mettre en place une surveillance de l'INR.

L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de la warfarine ni sur le temps de prothrombine dans une étude menée chez 12 volontaires sains. Cependant, des cas ont été rapportés en post-commercialisation d'augmentation de l'INR chez des patients chez qui l'ézétimibe avait été ajouté à la warfarine ou la fluindione. Si Cholecomb est ajouté à de la warfarine, autre anticoagulant à base de coumarine, ou de la fluindione, le rapport international normalisé (INR) doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

Ticagrélol : Le ticagrélol peut affecter l'excrétion rénale de la rosuvastatine, augmentant le risque d'accumulation de la rosuvastatine. Bien que le mécanisme exact ne soit pas connu, dans quelques cas, l'utilisation concomitante du ticagrélol et de rosuvastatine entraîne une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse.

Contraceptifs oraux/traitement hormonal de substitution (THS) : L'utilisation concomitante de rosuvastatine avec un contraceptif oral a entraîné une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel, respectivement de 26 % et 34 %. Cette augmentation des concentrations plasmatiques doit être prise en compte lors de la sélection des doses du contraceptif oral. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets prenant simultanément de la rosuvastatine et un THS et un effet similaire ne peut donc pas être exclu. Cependant, l'association a été largement utilisée chez les femmes au cours des essais cliniques et a été bien tolérée.

Dans des études cliniques d'interaction, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel).

Cholestyramine : L'administration concomitante de cholestyramine a diminué d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL cholestérol) liée à l'association d'ézétimibe à la cholestyramine peut être amoindrie par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Statines : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézétimibe a été co-administré avec l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine.

Autres médicaments : Selon les données provenant d'études spécifiques d'interaction, aucune interaction pertinente sur le plan clinique entre la rosuvastatine et la digoxine n'est anticipée.

Dans des études cliniques d'interaction, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la dapsone, du dextrométhorphan, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide, ou du midazolam, lors de la co-administration. La cimétidine, co-administrée avec de l'ézétimibe, n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

### **Interactions nécessitant un ajustement de la posologie de la rosuvastatine (voir également Tableau 1 ci-dessous):**

Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie doit être ajustée. Commencer avec une dose de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois sa valeur ou plus. La dose journalière maximale doit être ajustée afin que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne dépasse pas celle d'une dose journalière de 40 mg de rosuvastatine sans interaction médicamenteuse ; par exemple, une dose de 20 mg de rosuvastatine avec du gemfibrozil (augmentation 1,9 fois plus importante), et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec l'association d'atazanavir/ritonavir (augmentation 3,1 fois plus importante).

S'il est observé que le médicament augmente l'ASC de la rosuvastatine de moins de 2 fois, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose initiale mais il faut être prudent si la dose de rosuvastatine est augmentée au-delà de 20 mg.

### **Tableau 1 Effet de l'administration concomitante de médicaments sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC; par ordre décroissant de surface) observé dans des essais cliniques publiés**

<b>Multiplication par 2 ou plus de l'ASC de la rosuvastatine</b>		
<b>Schéma posologique du médicament administré en association</b>	<b>Schéma posologique de la rosuvastatine</b>	<b>Variation de l'ASC de la rosuvastatine*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprèvir (100 mg) 1xj, 15 jours	10 mg, dose unique	7,4 fois ↑
Ciclosporine 75 mg 2xj à 200 mg 2xj, 6 mois	10 mg 1xj, 10 jours	7,1 fois ↑
Darolutamide 600 mg 2xj, 5 jours	5 mg, dose unique	5,2 fois ↑
Regorafenib 160 mg, 1xj, 14 jours	5 mg, dose unique	3,8 fois ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1xj, 8 jours	10 mg, dose unique	3,1 fois ↑
Velpatasvir 100 mg 1xj	10 mg, dose unique	2,7 fois ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg 1xj/ dasabuvir 400 mg 2xj, 14 jours	5 mg, dose unique	2,6 fois ↑
Tériflunomide	Pas disponible	2,5 fois ↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg 1xj, 11 jours	10 mg, dose unique	2,3 fois ↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg 1xj, 7 jours	5 mg 1xj, 7 jours	2,2 fois ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2xj, 17 jours	20 mg 1xj, 7 jours	2,1 fois ↑
Capmatinib 400 mg 2xj	10 mg, dose unique	2,1 fois ↑
Clopidogrel 300 mg en dose d'attaque, suivis par 75 mg après 24 heures	20 mg, dose unique	2 fois ↑
Fostamatinib 100 mg 2xj	20 mg, dose unique	2 fois ↑
<b>Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine</b>		
<b>Schéma posologique du médicament administré en association</b>	<b>Schéma posologique de la rosuvastatine</b>	<b>Variation de l'ASC de la rosuvastatine*</b>
Fébusostat 120 mg 1xj	10 mg, dose unique	1,9 fois ↑
Gemfibrozil 600 mg 2xj, 7 jours	80 mg, dose unique	1,9 fois ↑
Eltrombopag 75 mg 1xj, 5 jours	10 mg, dose unique	1,6 fois ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2xj, 7 jours	10 mg 1xj, 7 jours	1,5 fois ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2xj, 11 jours	10 mg, dose unique	1,4 fois ↑
Dronédarone 400 mg 2xj	Non disponible	1,4 fois ↑
Itraconazole 200 mg 1xj, 5 jours	10 mg, dose unique	1,4 fois ↑**
<b>Diminution de l'ASC de rosuvastatine</b>		
<b>Schéma posologique du médicament administré en association</b>	<b>Schéma posologique de la rosuvastatine</b>	<b>Variation de l'ASC de la rosuvastatine*</b>
Érythromycine 500 mg 4xj, 7 jours	80 mg, dose unique	20% ↓
Baicaline 50 mg 3xj, 14 jours	20 mg, dose unique	47% ↓

\*Données présentées en multiples de (ou x-fois) représentant le rapport entre l'administration concomitante des deux produits et la rosuvastatine seule. Les données présentées en % représentent la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine seule.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », et une diminution est indiquée par « ↓ »

\*\*Plusieurs études d'interaction ont été menées avec différentes posologies de rosuvastatine, et le tableau affiche le rapport le plus significatif.

ASC =aire sous la courbe; 1 x/j = une fois par jour ; 2 x/j = deux fois par jour ; 3 x/j = trois fois par jour ; 4 x/j = quatre fois par jour.

Les médicaments/combinaisons suivants n'ont pas eu d'effet significatif sur le ratio de l'ASC de la rosuvastatine lors de la co-administration:

Aleglitazar 0.3 mg dosage 7 jours; Fénofibrate 67 mg dosage 3xj 7 jours; Fluconazole 200 mg dosage 1xj 11 jours; Fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg dosage 2xj 8 jours; Kétoconazole 200 mg dosage 2xj 7 jours; Rifampicine 450 mg dosage 1xj 7 jours; Silymarin 140 mg dosage 3xj 5 jours.

L'association n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Cholecomb est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.  
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

##### Grossesse

###### *Rosuvastatine :*

Étant donné que le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de la HMG-CoA réductase l'emporte sur le bénéfice attendu du traitement pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité limitée sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si une patiente tombe enceinte durant l'utilisation de Cholecomb, le traitement doit être immédiatement arrêté.

###### *Ézétimibe :*

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'ézétimibe pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal sur l'utilisation d'ézétimibe en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

##### Allaitement

###### *Rosuvastatine :*

Chez le rat, la rosuvastatine est excrétée dans le lait. Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion de rosuvastatine dans le lait maternel chez la femme (voir rubrique 4.3).

###### *Ézétimibe :*

Des études réalisées chez les rats ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel chez la femme.

##### Fertilité

Il n'existe aucune donnée d'essai clinique disponible sur les effets de l'ézétimibe sur la fertilité humaine. L'ézétimibe n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

Cholecomb n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'effet de la rosuvastatine et/ou de l'ézétimibe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges peuvent survenir pendant le traitement.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Au cours d'études cliniques, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.

Dans les études cliniques dont la durée allait jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe à 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, ou avec une statine chez 11 308 patients ou avec du fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence globale des effets secondaires était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Selon les données disponibles, 1 200 patients ont pris de la rosuvastatine et de l'ézétimibe en association dans des études cliniques. Comme cela a été rapporté dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquents liés à l'association de rosuvastatine et d'ézétimibe chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie sont l'augmentation des transaminases hépatiques, les problèmes gastro-intestinaux et la douleur musculaire. Il s'agit d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, une interaction pharmacodynamique en matière d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 5.2).

#### Tableau des effets indésirables

La fréquence de survenue des événements indésirables est classée comme suit: fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Affections Hématologiques et du système lymphatique</b>			thrombocytopénie <sup>2</sup>		thrombocytopénie <sup>3</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>			réactions d'hypersensibilité, dont angioedème <sup>2</sup>		hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angioedème) <sup>3</sup>
<b>Affections endocriniennes</b>	diabète sucré <sup>1,2</sup>				
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		diminution de l'appétit <sup>3</sup>			
<b>Affections psychiatriques</b>					dépression <sup>2,3</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	céphalées <sup>2,3</sup> , sensations vertigineuses <sup>2</sup>	paresthésie <sup>3</sup>		polyneuropathie <sup>2</sup> , perte de mémoire <sup>2</sup>	neuropathie périphérique <sup>2</sup> troubles du sommeil (incluant insomnie et cauchemars) <sup>2</sup> sensations vertigineuses <sup>3</sup> myasthénie
<b>Affections oculaires</b>					myasthénie oculaire
<b>Affections vasculaires</b>		bouffées vasomotrices <sup>3</sup> , hypertension <sup>3</sup>			

<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		toux <sup>3</sup>			toux <sup>2</sup> , dyspnée <sup>2,3</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	constipation <sup>2</sup> , nausée <sup>2</sup> , douleur abdominale <sup>2,3</sup> , diarrhée <sup>3</sup> , flatulence <sup>3</sup>	dyspepsie <sup>3</sup> , reflux gastro- oesophagien <sup>3</sup> , nausée <sup>3</sup> , bouche sèche <sup>3</sup> , gastrite <sup>3</sup>	pancréatite <sup>2</sup>		diarrhée <sup>2</sup> pancréatite <sup>3</sup> ; constipation <sup>3</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>			augmentation du taux de transaminases hépatiques <sup>2</sup>	ictère <sup>2</sup> , hépatite <sup>2</sup>	hépatite <sup>3</sup> , lithiase biliaire <sup>3</sup> , cholécystite <sup>3</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		prurit <sup>2,3</sup> , éruption cutanée <sup>2,3</sup> , urticaire <sup>2,3</sup>			syndrome de Stevens- Johnson <sup>2</sup> , syndrome d'hypersensibilit é médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) <sup>2</sup> érythème multiforme <sup>3</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	myalgie <sup>2,3</sup>	arthralgie <sup>3</sup> , spasmes musculaires <sup>3</sup> , douleur au cou <sup>3</sup> , douleur dorsale <sup>3</sup> , faiblesse musculaire <sup>3</sup> , douleur dans les membres <sup>3</sup>	Myopathie (dont la myosite) <sup>2</sup> , rhabdomyolys e <sup>2</sup> , syndrome de type lupus <sup>2</sup> , rupture musculaire <sup>2</sup>	arthralgie <sup>2</sup>	Myopathie nécrosante à médiation immunitaire <sup>2</sup> , troubles des tendons, parfois compliqués par une déchirure <sup>2</sup> , myopathie/rhabd omyolyse <sup>3</sup> (voir rubrique 4.4)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				hématurie <sup>2</sup>	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				gynécomastie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	asthénie <sup>2</sup> fatigue <sup>3</sup>	douleur thoracique <sup>3</sup> , douleur <sup>3</sup> , asthénie <sup>3</sup> , œdème périphérique <sup>3</sup>			oedème <sup>2</sup>
<b>Investigations</b>	augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT <sup>3</sup>	augmentation du taux de CPK sérique <sup>3</sup> , augmentation du taux de			

		gammaglutamyltransférase <sup>3</sup> , résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique <sup>3</sup>			
--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup>La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension) - pour la rosuvastatine.

<sup>2</sup>Profil d'effets indésirables pour la rosuvastatine basé sur les données provenant des études cliniques et de la vaste expérience depuis la mise sur le marché.

<sup>3</sup>Effets indésirables observés au cours des études cliniques d'ézétimibe (en monothérapie ou co-administré avec une statine) ou qui ont été rapportés depuis la commercialisation d'ézétimibe administré seul ou avec une statine. Effets indésirables observés chez les patients traités par ézétimibe (n = 2 396) et à une plus grande incidence qu'avec le placebo (n = 1 159) ou chez les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine (n = 11 308) et à une plus grande incidence qu'avec la statine administrée seule (n = 9 361). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été observés avec l'ézétimibe administré seul ou avec une statine.

Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables dus au médicament a tendance à être dépendante de la dose.

Effets rénaux : Des cas de protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités par la rosuvastatine. Des variations dans les taux de protéines urinaires allant d'aucune ou de traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients à un moment donné durant le traitement avec la dose de 10 mg et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités à la dose de 40 mg. Une augmentation mineure dans la variation entre aucune ou trace et + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. L'examen des données provenant des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché jusqu'à ce jour n'a pas permis d'identifier de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive.

Des cas d'hématurie ont été observés chez des patients traités avec la rosuvastatine et les données cliniques montrent que le taux de survenue est faible.

Effets musculo-squelettiques : Des effets musculo-squelettiques, tels que la myalgie, la myopathie (dont la myosite), et rarement la rhabdomyolyse avec et sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, et en particulier aux doses supérieures à 20 mg.

Une augmentation dose-dépendante des taux de CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés ( $> 5 \times$  LSN), le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques : Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.

*Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :*

- Troubles sexuels;
- des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier dans le cadre du traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Les taux de rapport de rhabdomyolyses, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (constitués principalement d'augmentations des transaminases) sont plus élevés à la dose de 40 mg de rosuvastatine.

#### *Résultats des analyses de laboratoire :*

Dans des essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence d'élévations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT  $\geq 3 \times$  LSN, consécutivement) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais portant sur la co-administration, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités par une statine en monothérapie. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les valeurs revenaient aux valeurs de référence après l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques, des taux de CPK  $> 10 \times$  LSN ont été rapportés pour 4 des 1 674 (0,2 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe en monothérapie par rapport à 1 des 786 (0,1 %) patients qui avaient reçu du placebo, et pour 1 des 917 (0,1 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe co-administré avec une statine par rapport à 4 des 929 (0,4 %) patients qui avaient reçu une statine en monothérapie. Il n'y a pas eu d'augmentation d'atteinte musculaire ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe comparé au groupe contrôle (placebo ou statine en monothérapie) (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

#### *Rosuvastatine :*

Des élévations du taux de créatine kinase  $> 10 \times$  LSN et des symptômes musculaires après un l'exercice physique ou une activité physique accrue ont été observées plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines chez des enfants et des adolescents comparativement à des adultes. Par ailleurs, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents comparativement à celui des adultes.

#### *Ézétimibe :*

Dans une étude portant sur les patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale ou hétérozygote non familiale (n = 138), les élévations d'ALAT et/ou ASAT ( $\geq 3 \times$  LSN, consécutive) ont été observées chez 1,1% (1 patient) des patients d'ézétimibe par rapport à 0% dans le groupe placebo. Il n'y avait pas élévations de CPK ( $\geq 10 \times$  LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Dans une étude séparée portant sur des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (n = 248), des élévations des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ( $\geq 3 \times$  LSN, consécutivement) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) traités par ézétimibe/simvastatine comparativement à 2 % (2 patients) dans le groupe de la simvastatine en monothérapie ; ces chiffres étaient respectivement 2 % (2 patients) et 0 % pour les élévations des taux de CPK ( $\geq 10 \times$  LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares liés au médicament.

#### 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 :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
ou Division de la pharmacie et des médicaments  
de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### 4.9 Surdosage

Il n'existe aucune donnée publiée dans la littérature concernant le surdosage avec la rosuvastatine.

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec la rosuvastatine.

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe, à la dose de 50 mg/jour, à 15 volontaires sains sur une période allant jusqu'à 14 jours, ou à la dose de 40 mg/jour à 18 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours a généralement été bien tolérée. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après l'administration de doses uniques par voie orale de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez les rats et les souris et de 3 000 mg/kg chez les chiens.

Quelques cas de surdosage avec l'ézétimibe ont été rapportés : la plupart n'ont pas été associés à des effets indésirables. Les effets indésirables rapportés n'ont pas été graves.

En cas de surdosage, il convient d'employer des mesures symptomatiques et de soutien. La fonction hépatique et les taux de CPK doivent être surveillés. Il est peu probable que l'hémodialyse apporte un bénéfice.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modificateurs des lipides ; combinaisons de divers agents modificateurs des lipides, code ATC: C10BA06.

#### *Rosuvastatine*

##### Mécanisme d'action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme responsable du contrôle de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, précurseur du cholestérol. Le principal site d'action de la rosuvastatine est le foie, l'organe cible pour la baisse des taux de cholestérol.

La rosuvastatine augmente le nombre de récepteurs des LDL hépatiques à la surface des cellules, augmentant ainsi la captation et le catabolisme des LDL et inhibant la synthèse hépatique des VLDL, en réduisant ainsi le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

##### Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL-cholestérol, de cholestérol total et de triglycérides et augmente les taux de HDL-cholestérol. Elle abaisse également les taux d'ApoB, du non-HDL-C, du VLDL-TG et augmente les taux d'ApoA I (voir Tableau ci-dessous). La rosuvastatine abaisse également les rapports entre LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA I

##### Réponse en fonction de la dose chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb)

(Variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)

Administration	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	Non-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4

20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Un effet thérapeutique est obtenu dans la semaine qui suit l'instauration du traitement et 90 % de la réponse maximale est atteinte au bout de 2 semaines. La réponse maximale est généralement atteinte au bout de 4 semaines et se maintient par la suite.

### *Ézétimibe*

#### Mécanisme d'action

L'ézétimibe est une nouvelle classe d'hypocholestérolémiant qui inhibe sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe est utilisé par voie orale, et possède un mécanisme d'action qui diffère des autres classes d'agent hypocholestérolémiants (par ex., statines, résines échangeuses d'ions, dérivés d'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, le NPC1L (pour Niemann-Pick C1 Like 1), 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, entraînant une diminution du transfert du cholestérol intestinal vers le foie ; les statines diminuent la synthèse du cholestérol dans le foie et ensemble, ces mécanismes distincts permettent une diminution complémentaire du cholestérol. Dans une étude clinique de 2 semaines menée auprès de 18 patients hypercholestérolémiques, l'ézétimibe a inhibé l'absorption intestinale du cholestérol de 54 %, comparativement au placebo.

#### Effets pharmacodynamiques

Une série d'études précliniques a été réalisée afin de déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe a inhibé l'absorption du [<sup>14</sup>C]-cholestérol sans effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol ou des vitamines A et D liposolubles.

Des études épidémiologiques ont établi que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires variaient directement avec le taux de cholestérol total et de LDL-C, et inversement avec le taux de HDL-C. L'administration d'ézétimibe avec une statine est efficace pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne et présentant des antécédents de SCA.

### *Co-administration de la rosuvastatine et de l'ézétimibe*

#### Efficacité et sécurité cliniques

Un essai clinique randomisé de 6 semaines, en double aveugle avec groupes parallèles, a évalué la sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe (10 mg) associé à un traitement fixe par rosuvastatine versus une augmentation de la posologie de rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg (n = 440). Les données groupées ont démontré que l'ézétimibe associé à une posologie stable de rosuvastatine de 5 mg ou 10 mg réduisait le LDL cholestérol de 21 %. Par ailleurs, un doublement de la dose de rosuvastatine jusqu'à 10 mg ou 20 mg a permis de réduire le cholestérol de 5,7 % (différence entre les groupes de 15,2 %, p < 0,001). Individuellement, l'ézétimibe associé à la rosuvastatine à 5 mg a réduit davantage le LDL cholestérol que la rosuvastatine à 10 mg (différence de 12,3 %, p < 0,001), et l'ézétimibe associé à la rosuvastatine à 10 mg a réduit davantage le LDL cholestérol que la rosuvastatine à 20 mg (différence de 17,5 %, p < 0,001).

Une étude randomisée de 6 semaines a été conçue pour étudier l'efficacité et la sécurité de la rosuvastatine à 40 mg en monothérapie ou en association avec l'ézétimibe à 10 mg chez des patients à haut risque de développer une maladie coronarienne (n = 469). De manière significative, un nombre plus important de patients recevant l'association rosuvastatine/ézétimibe que ceux recevant la rosuvastatine en monothérapie ont atteint leur objectif de LDL cholestérol selon la classification ATP III (< 100 mg/dL, 94,0 % contre 79,1 %, p < 0,001). La rosuvastatine à 40 mg a été efficace pour améliorer le profil lipidique athérogène dans cette population à haut risque.

Une étude randomisée, en ouvert, de 12 semaines, a étudié le niveau de réduction du taux de LDL dans chaque bras de traitement (rosuvastatine 10 mg/ézétimibe 10 mg, rosuvastatine 20 mg/ézétimibe 10 mg, simvastatine 40/ézétimibe 10 mg, simvastatine 80/ézétimibe 10 mg). La diminution, par rapport aux valeurs de référence, avec les associations à faible dose de rosuvastatine était de 59,7 %, significativement supérieure à celle des associations de simvastatine à faible dose, 55,2 % ( $p < 0,05$ ). Le traitement avec l'association à dose élevée de rosuvastatine a réduit le LDL cholestérol de 63,5 % versus une réduction de 57,4 % avec l'association à dose élevée de simvastatine ( $p < 0,001$ ).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cholecomb dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de taux élevés de cholestérol (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Association rosuvastatine et ézétimibe*

L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation 1,2 fois supérieure des valeurs de l'ASC de la rosuvastatine chez des sujets hypercholestérolémiques. Une interaction pharmacodynamique en matière d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue.

### *Rosuvastatine*

Absorption: Les concentrations plasmatiques maximales de la rosuvastatine sont atteintes environ 5 heures après l'administration par voie orale. La biodisponibilité absolue est d'environ 20 %.

Distribution: La rosuvastatine est majoritairement captée par le foie, qui est le site principal de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-C. Le volume de distribution de la rosuvastatine est d'environ 134 litres. Environ 90 % de la rosuvastatine est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation : La rosuvastatine subit un métabolisme limité (environ 10 %). Des études portant sur le métabolisme in vitro qui utilisaient des hépatocytes humains indiquent que la rosuvastatine est un mauvais substrat pour le métabolisme basé sur le cytochrome P450. Le CYP2C9 était la principale isoenzyme impliquée, avec dans une moindre mesure le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N desméthyl et la forme lactone. Le métabolite N-desméthyl est environ 50 % moins actif que la rosuvastatine, alors que la forme lactone est considérée comme cliniquement inactive. La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase circulante.

Élimination : Environ 90 % de la dose de rosuvastatine est excrétée sous forme inchangée dans les selles (substance active absorbée et non absorbée) et la partie restante est excrétée dans l'urine. Environ 5 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures. La demi-vie d'élimination n'augmente pas avec des doses plus élevées. La moyenne géométrique de la clairance plasmatique est d'environ 50 litres/heure (coefficient de variation de 21,7 %).

Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, le passage hépatique de la rosuvastatine implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur est important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité : L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose: Il n'y a pas de changement dans les paramètres pharmacocinétiques après des doses quotidiennes répétées.

### Populations spéciales

Âge et sexe : Il n'y a pas eu d'effet cliniquement pertinent de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition chez les enfants et les adolescents atteints

d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote semble être similaire ou inférieure à celle des patients adultes atteints de dyslipidémie (voir « Population pédiatrique » ci-dessous).

Origine ethnique : Des études pharmacocinétiques montrent une élévation 2 fois supérieure de l'ASC médiane et de la  $C_{max}$  chez des sujets asiatiques (japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) comparativement aux caucasiens ; une élévation environ 1,3 supérieure de l'ASC médiane et de la  $C_{max}$  a été montrée chez les asiatiques -indiens.

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement significative entre les groupes caucasien et noir.

Insuffisance rénale : Dans une étude sur des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, une altération légère à modérée de la fonction rénale n'a eu aucune influence sur la concentration plasmatique de la rosuvastatine ou du métabolite N-desméthyl. Les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ( $CL_{cr} < 30$  mL/min) avaient une augmentation 3 fois supérieure de la concentration plasmatique et une augmentation 9 fois supérieure de la concentration du métabolite N-desméthyl comparés aux volontaires sains. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez des sujets hémodialysés étaient approximativement 50 % plus importantes que celles des volontaires sains.

Insuffisance hépatique : Dans une étude portant sur des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, il n'a pas été démontré d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez des sujets dont les scores de Child Pugh étaient égaux ou inférieurs à 7. Cependant, deux sujets dont les scores de Child Pugh étaient de 8 et 9 ont montré une augmentation de l'exposition systémique au moins 2 fois plus importante comparée aux sujets dont les scores de Child Pugh étaient inférieurs. Il n'y a pas d'expérience chez des sujets dont les scores de Child Pugh sont supérieurs à 9.

Polymorphismes génétiques : La configuration des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, dont la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant des polymorphismes génétiques SLC01B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il y a un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels de SLC01B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition (ASC) plus élevée à la rosuvastatine comparativement aux génotypes SLC01B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique, mais pour les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Cholecomb est recommandée.

Population pédiatrique : Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (donnée sous forme de comprimés) chez les patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote âgés 10-17 ou 6-17 ans (total de 214 patients) ont démontré que l'exposition chez les patients pédiatriques semble comparable ou inférieure à celle des adultes. L'exposition de la rosuvastatine était prévisible conformément à la dose et au temps sur une période de 2 ans.

### Ézétimibe

Absorption: Après une administration par voie orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et largement conjugué à un glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glucuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ( $C_{max}$ ) sont atteintes au bout d'une à deux heures pour l'ézétimibe-glucuronide et au bout de 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut pas être déterminée car le composant est pratiquement insoluble dans un milieu aqueux injectable.

L'administration concomitante de nourriture (repas riche en matières grasses ou sans matières grasses) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe. L'ézétimibe peut être administré avec ou sans nourriture.

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

Biotransformation: L'ézétimibe 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 1) a été observé chez toutes les espèces évaluées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont les principaux produits dérivés du médicament détectés dans le plasma, constituant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % de la quantité totale du médicament dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont lentement éliminés du plasma avec des signes de recyclage entérohépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glucuronide est d'environ 22 heures.

Élimination: À la suite de l'administration par voie orale de <sup>14</sup>C ézétimibe (20 mg) chez l'homme, l'ézétimibe total représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 % de la radioactivité administrée étaient récupérés respectivement dans les selles et l'urine, au cours d'une période de recueil de 10 jours. Au bout de 48 heures, il n'y avait plus de niveaux décelables de radioactivité dans le plasma.

#### Populations spéciales

Âge et sexe: Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez les personnes âgées (≥ 65 ans) que chez les adultes plus jeunes (18 à 45 ans). La réduction de LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités avec ézétimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (environ de 20 %) chez les femmes que chez les hommes. La réduction de LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les hommes et les femmes traités avec ézétimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Insuffisance rénale: Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe administrée chez des patients atteints de néphropathie sévère (n = 8 ; CLcr moyenne ≤ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total était augmentée d'environ 1,5 fois comparativement aux volontaires sains (n = 9). Ce résultat n'a pas été considéré comme étant cliniquement significatif. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients insuffisants rénaux.

Un patient supplémentaire dans cette étude (après une greffe de rein et qui recevait de nombreux médicaments, dont la ciclosporine) a présenté une exposition 12 fois supérieure à l'ézétimibe total.

Insuffisance hépatique: Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total était augmentée d'environ 1,7 fois chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh 5 ou 6), comparativement aux sujets sains. Dans une étude à doses répétées de 14 jours, (10 mg par jour) menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh 7 à 9), l'ASC moyenne a été augmentée d'environ 4 fois au Jour 1 et au Jour 14, comparativement aux sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. En raison des effets inconnus de l'augmentation de l'exposition à l'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child Pugh > 9), le Cholecomb n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique: Les propriétés pharmacocinétiques de l'ézétimibe sont similaires entre les adultes et les enfants ≥ 6 ans. Les données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique < 6 ans ne sont pas disponibles. L'expérience clinique chez les patients pédiatriques et chez l'adolescent comprend des patients atteints de HoFH, HeFH ou sitosterolaemia.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études portant sur la co-administration d'ézétimibe avec des statines, les effets toxiques observés étaient essentiellement ceux typiquement associés aux statines. Certains des effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés durant le traitement avec des statines seules. Ceci est attribué aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans le cadre du traitement en association. Aucune interaction de ce type ne s'est produite dans les études cliniques. Des myopathies se sont produites chez les rats uniquement lors d'exposition à des doses qui étaient 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).

Dans une série de tests in vivo et in vitro, l'ézétimibe, administré seul ou en association avec des statines, n'a montré aucun potentiel génotoxique. Les résultats des tests de carcinogénicité à long-terme sur l'ézétimibe étaient négatifs.

La co-administration d'ézétimibe avec des statines n'a pas été tératogène chez les rats. Chez des lapines gravides, un petit nombre d'anomalies squelettiques (vertèbres thoraciques et caudales fusionnées, nombre réduit de vertèbres caudales) a été observé.

*Rosuvastatine*: Les données précliniques basées sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme. Les tests spécifiques pour les effets sur l'hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez les animaux à des taux d'exposition similaires aux taux d'exposition cliniques sont les suivants : dans des études de toxicité à doses répétées, des variations histopathologiques hépatiques probablement dues à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observées chez les souris, les rats et dans une moindre mesure avec des effets au niveau de la vésicule biliaire chez les chiens, mais pas chez les singes. En outre, une toxicité testiculaire a été observée chez les singes et les chiens à des doses plus élevées. Une toxicité sur la reproduction a été évidente chez les rats, avec une diminution de la taille et du poids de la portée ainsi que du nombre de jeunes survivants à des doses materno-toxiques, où les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques.

*Ézetimibe*: Les études animales sur la toxicité chronique de l'ézétimibe n'ont identifié aucun organe cible pour les effets toxiques. Chez les chiens traités pendant quatre semaines avec de l'ézétimibe ( $\geq 0,03$  mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile était augmentée d'un facteur de 2,5 à 3,5. Toutefois, dans une étude d'un an sur des chiens recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, aucune incidence accrue de lithiase biliaire ou d'autres effets hépatobiliaires n'ont été observés. La signification de ces données pour l'homme est indéterminée. Un risque lithogène associé à l'utilisation d'ézétimibe à des doses thérapeutiques ne peut pas être exclu.

L'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles, et il n'a pas été démontré qu'il était tératogène chez les rats ou les lapins, que ce soit sur le développement prénatal ou postnatal. L'ézétimibe a traversé la barrière placentaire chez les rates et les lapines gravides ayant reçu des doses multiples de 1 000 mg/kg/jour. La co-administration d'ézétimibe avec la lovastatine a entraîné des morts embryonnaires.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 List des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose microcristalline (E460) et silice colloïdale anhydre (E551))

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E572)

Povidone (E1201)

Croscarmellose sodique (E468)

Cellulose microcristalline (E460)

Mannitol (E421)

Laurylsulfate de sodium (E514)

Hydroxypropylcellulose faiblement substituée (E463)

Enveloppe de la gélule

Cholecomb 5 mg/10 mg gélules:

Tête: dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), gélatine

Corps: dioxyde de titane (E 171), gélatine

Cholecomb 10 mg/10 mg gélules:

Tête et corps: oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine

Cholecomb 20 mg/10 mg gélules :

Tête: oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), gélatine

Corps: oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171), gélatine

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 mg/10 mg: 28, 30, 60, 90 gélules sous plaquettes formées à froid (OPA/Al/PVC//Al)

10mg/10 mg and 20mg/10 mg: 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 gélules sous plaquettes formées à froid (OPA/Al/PVC//Al).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et 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**

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30 38

1106 Budapest

Hongrie

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

Cholecomb 10 mg/10 mg gélules : BE596986

Cholecomb 20 mg/10 mg gélules : BE597084

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

Date de première autorisation : 03/12/2021

Date de dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 11/2023.