

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10 mg d'atorvastatine (sous forme de trihydrate de calcium).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 20 mg d'atorvastatine (sous forme de trihydrate de calcium).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 40 mg d'atorvastatine (sous forme de trihydrate de calcium).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 80 mg d'atorvastatine (sous forme de trihydrate de calcium).

Excipients à effet notoire :

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

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés

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

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés

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

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés

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

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et homozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte déjà contrôlées par l'atorvastatine et l'ézétimibe administrés de façon concomitante aux mêmes doses, mais comme produits séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz est un comprimé par jour.

La dose maximale recommandée d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz est 10 mg/80 mg par jour.

Le patient doit suivre un régime alimentaire hypolipidémiant adéquat et doit le poursuivre pendant le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz comprimés.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz ne convient pas à un traitement initial. L'instauration du traitement et l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doivent s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association à doses fixes n'est possible qu'après la détermination des doses adéquates.

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale

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

Co-administration d'une résine échangeuse d'ions

L'administration d'Ezetimibe/Atorvastatine Sandoz se fera ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

Co-administration avec d'autres médicaments

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

L'utilisation de l'atorvastatine n'est pas recommandée chez les patients prenant du létermovir coadministré avec de la ciclosporine (voir rubrique 4.4 et 4.5).

Mode d'administration

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz est destiné à une administration orale. Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple, un verre d'eau).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée (mais préférable toujours le même), 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/Atorvastatin Sandoz 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/Atorvastatin Sandoz est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie active ou des élévations persistantes inexplicables 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) ($> 10 \times$ LSN), une myoglobulinémie 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 incluant atorvastatine. IMNM se caractérise cliniquement par une faiblesse 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 préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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/Atorvastatin Sandoz 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 d'affections musculaires héréditaires,
- antécédents de toxicité musculaire lors du traitement par une statine ou un fibrate,
- antécédents de maladie hépatique et/ou consommation excessive d'alcool,
- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité d'une telle mesure doit être envisagée en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse,
- situations dans lesquelles les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées, par

exemple en raison d'interactions (voir rubrique 4.5) et dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

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

Si la valeur basale de CPK est significativement élevée ($\geq 5 \times \text{LSN}$), 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 ($\geq 5 \times \text{LSN}$), il doit être contrôlé de nouveau 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

Surveillance 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/Atorvastatin Sandoz.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être arrêté.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est $\leq 5 \times \text{LSN}$.
- En cas de résolution des symptômes et de normalisation du taux de CPK, la reprise du traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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/Atorvastatin Sandoz doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK ($> 10 \times \text{LSN}$) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.

Traitement simultané avec d'autres produits

Du fait de l'atorvastatine contenue dans Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsqu'atorvastatin est administré 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, téli-thromycine, clarithromycine, déclavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, létermovir et inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, lédipasvir/sofosbuvir 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), l'érythromycine ou l'ézémítibe. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) devront être envisagées dans la mesure du possible.

Si l'association de ces médicaments avec Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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/Atorvastatin Sandoz est recommandée. De plus, en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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 co-administration d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

Daptomycine

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

Enzymes hépatiques

Dans les études cliniques, des élévations des transaminases sériques ($\geq 3 \times$ LSN) sont survenues à plusieurs reprises chez des patients recevant de l'ézetimibe et d'une statine (voir rubrique 4.8). Des tests de fonction hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases $> 3 \times$ LSN, il est recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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'ézetimibe n'étant pas connus, Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Fibrates

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

Ciclosporine

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

Anticoagulants

Si Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant 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 clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz contient lactose

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

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz contient sodium

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

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

Interactions pharmacodynamiques

De nombreux mécanismes peuvent contribuer à des interactions potentielles avec les inhibiteurs de 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'ézétimibe et d'atorvastatine.

Effets d'autres médicaments sur Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz

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 ezetimibe et cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Ciclosporine : une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 mL/min, recevant une dose stable de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (intervalle de 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/Atorvastatin Sandoz pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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/Atorvastatin Sandoz avec les fibrates est déconseillée.

Atorvastatine

Effets d'autres médicaments sur 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 d'inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies tels que les dérivés de l'acide

fibrique et l'ézétimibe (voir rubrique 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, télithromycine, 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 d'atorvastatine 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/Atorvastatin Sandoz peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine. Par conséquent, une dose maximale plus faible d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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 d'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/Atorvastatin Sandoz 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 (tels que la ciclosporine, le létermovir) peuvent augmenter l'exposition systémique 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 d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir tableau 1).

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

Gemfibrozil/ dérivés de l'acide fibrique : 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.

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 ont été plus faibles (rapport de la concentration de l'atorvastatine : 0,74) lors de l'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Néanmoins, les effets hypolipémiants ont été plus importants lorsque atorvastatine et le colestipol ont été administrés ensemble que lorsque les deux médicaments ont été administrés seuls.

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 également rubrique 4.4).

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

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

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

Effets d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Ezétimibe

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

Des études cliniques d'interaction ont montré que l'ézétimibe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du dapsone, du dextrométhorphan, de la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel), du glipizide, du tolbutamide, ou du midazolam quand il est administré en association à ces substances. La cimétidine, associée à l'ézétimibe, n'entraîne aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Anticoagulants : dans une étude chez 12 volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. 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/Atorvastatin Sandoz 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 réalisée chez des patients recevant un traitement chronique par warfarine, l'administration concomitante de 80 mg par jour d'atorvastatine et de warfarine a induit une légère diminution d'environ 1,7 seconde du temps de prothrombine au cours des 4 premiers jours du traitement, une normalisation intervenant dans les 15 jours du traitement par atorvastatine. Bien que seuls de très rares cas d'interactions anticoagulantes cliniquement significatives aient été rapportés, le temps de prothrombine doit être déterminé avant de débiter le traitement par atorvastatine chez les patients qui prennent des anticoagulants coumariniques, puis suffisamment souvent en début de traitement pour assurer qu'il ne se produit aucune altération significative du temps de prothrombine. Dès qu'un temps de prothrombine stable a été documenté, il peut être contrôlé aux mêmes intervalles que ceux habituellement recommandés pour les patients sous anticoagulants coumariniques. Si la dose d'atorvastatine est modifiée ou arrêtée, la même procédure doit être répétée. Le traitement par atorvastatine n'a pas été associé à des hémorragies ni à des modifications du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

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

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		
	Dose (mg)	Rapport de l'AUC ^{&}	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	Lorsque l'administration concomitante avec de l'atorvastatine est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg d'atorvastatine par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Télaprévir 750 mg, toutes les 8 heures, 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	Lorsque l'administration concomitante avec de l'atorvastatine est nécessaire,

Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, 9 jours	80 mg 1 fois par jour pendant 8 jours	4,5	des doses d'entretien d'atorvastatine plus faibles sont recommandées. Pour des doses d'atorvastatine supérieures à 20 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Saquinavir 400 mg 2 fois par jour / Ritonavir (300 mg 2 fois par jour les jours 5 à 7, porté à 400 mg 2 fois par jour le jour 8), les jours 4 à 18, 30 min. après la prise d'atorvastatine	40 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	3,9	Lorsque l'administration concomitante avec de l'atorvastatine est nécessaire, des doses d'entretien d'atorvastatine plus faibles sont recommandées. Pour des doses d'atorvastatine supérieures à 40 mg, une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Darunavir 300 mg 2 fois par jour / Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 9 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	3,4	
Itraconazole 200 mg 1 fois par jour, 4 jours	40 mg 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	
Nelfinavir 1250 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	1,74	
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 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Létermovir 480 mg, 1 fois par jour, 10 jours	20 mg DU	3,29	La dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de létermovir
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	L'association 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 grandes quantités de jus de pamplemousse lors de traitement par atorvastatine est déconseillée.
Diltiazem 240 mg 1 fois par jour, 28 jours	40 mg DU	1,51	Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée après l'initiation ou les adaptations posologiques ultérieures du diltiazem.

Erythromycine 500 mg 4 fois par jour, 7 jours	10 mg DU	1,33	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg DU	1,18	Pas de recommandation spécifique
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 2 semaines	1,00	Pas de recommandation spécifique
Colestipol 10 g, 2 fois par jour, 24 semaines	40 mg 1 fois par jour pendant 8 semaines	0,74**	Pas de recommandation spécifique.
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 spécifique
Efavirenz 600 mg 1 fois par jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	0,59	Pas de recommandation spécifique
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 7 jours (administration concomitante)	40 mg DU	1,12	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est recommandé d'administrer simultanément l'atorvastatine et la rifampicine sous surveillance clinique.
Rifampicine 600 1 fois par jour, 5 jours (prises 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 un suivi clinique de ces patients sont recommandés. La posologie d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg lorsque le bocéprévir est administré en concomitance.
Lédipasvir+sofosbuvir	Inconnu	↑ Statines	Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et lédipasvir+sofosbuvir. En cas de co-administration avec lédipasvir+sofosbuvir, une réduction de la dose des statines doit être envisagée et les effets indésirables des statines doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).

& Représente le rapport entre les traitements (médicament administré en concomitance avec l'atorvastatine contre

l'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. Des quantités importantes de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont augmenté l'ASC de l'atorvastatine de 2,5 fois et de 1,3 fois l'ASC des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase actifs (atorvastatine et métabolites).

** Rapport basé sur un seul échantillon prélevé 8 à 16 h après l'administration

Une augmentation est indiquée par « ↑ », 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)	Rapport de l'AUC ^{&}	Recommandation clinique
80 mg 1 fois par jour, pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 fois par jour pendant 20 jours	1,15	Les patients prenant de la digoxine doivent être soigneusement surveillés.
40 mg 1 fois par jour, pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 fois par jour pendant 2 mois - noréthindrone 1 mg - éthinyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Pas de recommandation spécifique
80 mg 1 fois par jour, pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	1,03	Pas de recommandation spécifique
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg 2 fois par jour / Ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 7 jours	1,08	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1 fois par jour, pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,73	Pas de recommandation spécifique
10 mg 1 fois par jour, pendant 4 jours	Fosamprénavir 700 mg 2 fois par jour / Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	0,99	Pas de recommandation spécifique

& Représente le rapport entre les traitements (médicament administré en concomitance avec l'atorvastatine contre l'atorvastatine seule).

* La co-administration de doses multiples d'atorvastatine et de phénazone s'est traduite par un effet minime ou indécélable 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/Atorvastatin Sandoz est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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/Atorvastatin Sandoz est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Atorvastatine

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

Ezetimibe

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

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur les effets de l'Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz sur la fertilité humaine.

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

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

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 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

Tableau des effets indésirables

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

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence		
		Atorvastatin	Ezetimibe	Ezetimibe + Statin
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent	-	-
Affections	Thrombopénie	Rare	Fréquence	-

hématologiques et du système lymphatique			indéterminée *	
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques	Fréquent	-	-
	Réactions anaphylactiques	Très rare	-	-
	Hypersensibilité incluant rash, urticaire, anaphylaxie, et angio-œdème	-	Fréquence indéterminée *	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent	-	-
	Hypoglycémie, prise de poids, anorexie	Peu fréquent	-	-
	Diminution de l'appétit	-	Peu fréquent	-
Affections psychiatriques	Cauchemars, insomnie	Peu fréquent	-	-
	Dépression	-	Fréquence indéterminée *	-
Affections du système nerveux	Maux de tête	Fréquent	-	Fréquent
	Etourdissements	Peu fréquent	Fréquence indéterminée *	-
	Hypoesthésie, dysgueusie, amnésie	Peu fréquent	-	-
	Paresthésies	Peu fréquent	Fréquence indéterminée *	Peu fréquent
	Neuropathie périphérique	Rare	-	-
	Myasthénie	-	Fréquence indéterminée *	-
Affections oculaires	Vision floue	Peu fréquent	-	-
	Troubles visuels	Rare	-	-
	Myasthénie oculaire	-	Fréquence indéterminée *	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Peu fréquent	-	-
	Perte d'audition	Très rare	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur laryngo-pharyngée, épistaxis	Fréquent	-	-
	Toux	-	Peu fréquent	-
	Dyspnée	-	Fréquence indéterminée *	-
Affections gastro-intestinales	Flatulences, diarrhée	Fréquent	Fréquent	-
	Constipation	Fréquent	Fréquence indéterminée *	-
	Nausées, dyspepsie	Fréquent	Peu fréquent	-
	Vomissements, éructations	Peu fréquent	-	-
	Pancréatite	Peu fréquent	Fréquence indéterminée *	-
	Douleur abdominale	Peu fréquent	Fréquent	-
	Gastro-œsophagien	-	Peu fréquent	-
Sécheresse buccale, gastrite	-	-	Peu	

				fréquent
Affections hépatobiliaires	Hépatite	Peu fréquent	Fréquence indéterminée *	-
	Cholestase	Rare	-	-
	Insuffisance hépatique	Très rare	-	-
	Cholélithiase, cholécystite	-	Fréquence indéterminée *	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, éruption cutanée, prurit	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Alopécie	Peu fréquent	-	-
	Angio-œdème, dermatose bulleuse incluant syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique	Rare	-	-
	Erythème polymorphe	Rare	Fréquence indéterminée *	-
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, spasmes musculaires	Fréquent	Peu fréquent	-
	Gonflement articulaire	Fréquent	-	-
	Douleurs dans les extrémités, dorsalgies	Fréquent	-	Peu fréquent
	Fatigue musculaire	Peu fréquent	-	-
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent	-	Peu fréquent
	Douleurs cervicales	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Myalgies	Fréquent	Fréquence indéterminée *	Fréquent
	Myosite, tendinopathie (parfois compliquée de rupture du tendon)	Rare	-	-
	Myopathie nécrosante à médiation auto-immune	Fréquence indéterminée	-	-
	Myopathie/rhabdomyolyse/ Déchirure musculaire	Rare	Fréquence indéterminée *	-
Syndrome pseudo-lupique	Très rare	-	-	
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie	Très rare	-	-
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices, hypertension	-	Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedème 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	Anomalies des tests de fonction hépatique, ; augmentation des taux sanguins de CPK	Fréquent	-	-
	Leucocytes dans les urines positives	Peu fréquent	-	-
	Augmentation de l'ALAT et/ou de l'ASAT	-	Peu fréquent	Fréquent
	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), augmentation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies des tests de fonction hépatique	-	Peu fréquent	-

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

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- dysfonction sexuelle
- dépression
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4)
- diabète : 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 ; 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 : Modificateurs des lipides, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec d'autres modificateurs des lipides, code ATC : C10BA05

Mécanisme d'action

Des taux de cholestérol sanguin élevé provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine, deux hypolipidémiantes avec des mécanismes d'action complémentaires.

Ezétimibe

Ezetimibe appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipidémiantes qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Ezetimibe est utilisé par voie orale. Son mécanisme d'action diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiantes (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux). 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 deux 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 est un inhibiteur compétitif sélectif de la biosynthèse de cholestérol dans le foie. Ça inhibe le 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. 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 de 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 hypolipidémiantes.

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 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, contrôlée par placebo, 148 hommes et femmes souffrant d'hypercholestérolémie primaire et de coronaropathie ont été randomisés pour recevoir pendant 6 semaines un traitement par ézétimibe (EZE) 10 mg + atorvastatine (ATV) 10 mg (EZE+ATV ; n=72) ou placebo/atorvastatine 10 mg (ATV ; n=76). La principale variable d'efficacité était la variation moyenne en pourcentage du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) entre le début et la fin de l'étude. Après 6 semaines, le traitement par EZE + ATV a entraîné une modification moyenne ajustée du taux de LDL-C par rapport au début de l'étude significativement plus importante que le traitement par ATV en monothérapie (-50,5 % contre -36,5 % ; $p < 0,0001$), ce qui équivaut à une réduction supplémentaire de 14,1 % (95 % CI -17,90, -10,19) du LDL-C. Une proportion significativement plus élevée de patients sous EZE + ATV a atteint le nouvel objectif de LDL-C < 2 mmol/L recommandé par les Joint British Societies (JBS 2) (62 % vs 12 % avec l'ATV seul ; $p < 0,0001$) et la norme minimale de traitement JBS 2 de < 3 mmol/L (93 % vs 79 % avec l'ATV seul). Les patients recevant l'ATV+EZE avaient 12 fois plus de chances d'atteindre les objectifs de LDL-C (odds ratio 12,1 ; 95% CI 5,8, 25,1 ; $p < 0,0001$) par rapport aux patients recevant l'ATV en monothérapie.

Dans une méta-analyse (Ai, 2018) de la thérapie combinée d'ézétimibe et d'atorvastatine par rapport à la monothérapie d'atorvastatine, 17 essais avec 5 206 participants ont été analysés. Tous les essais étaient des études randomisées en groupes parallèles d'une durée supérieure à 4 semaines et 9 essais étaient en double aveugle. Les patients présentant un taux de LDL-C > 70 mg/dL (1,81 mmol/L) (à haut risque de coronaropathie) ou une hypercholestérolémie ont été inclus dans les essais. La modification du LDL-C, du HDL-C et du TC a été étudiée dans 17 études, tandis que 15 études ont rapporté les modifications des TG. Les comparaisons portaient également sur 4 doses : le traitement combiné d'ézétimibe (10 mg) et d'atorvastatine (10 mg) (E10 + A10) par rapport à l'atorvastatine (20 mg) en monothérapie (A20) ; E10+ A10 par rapport à A10 ; E10 + A20 par rapport à A40 ; E10 +A40 par rapport à A80. Comparativement à l'atorvastatine en monothérapie, l'efficacité globale du traitement associant l'ézétimibe et l'atorvastatine était significative, sur la diminution du LDL-C (différence moyenne (MD) = -15,38, IC 95 % : -16,17 à -14,60 ; $I^2 = 26,2$ %, $n = 17$ études), sur le CT (MD = -9,51, IC à 95 % : -10,28 à -8,74 ; $I^2 = 33,7$ %, $n = 17$ études) et sur les TG (MD = -6,42, IC à 95 % : -7,78 à -5,06 ; $I^2 = 0$ %, $n = 15$ études). De même, l'efficacité de l'association sur l'augmentation du HDL-C (MD = 0,95, (IC 95 % : 0,34 à 1,57 ; $I^2 = 0$ %, $n = 17$ études) était globalement significative.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Ezetimibe

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glucuroconjugaison conduisant à la formation d'un composé glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glucuronide). 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 biodisponibilité systémique faible est due à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

Ezétimibe

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

Atorvastatine

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

Biotransformation

Ezétimibe

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 I) a été observé dans toutes les espèces étudiées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en plusieurs produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies, ces produits sont ensuite métabolisés par 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.

Élimination

Ezétimibe

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

Atorvastatine

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats

de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) 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 éliminée essentiellement par voie biliaire après un métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, le médicament ne semble pas subir de cycle entéro-hépatique significatif. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures. La demi-vie de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

Population pédiatrique

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

Ezétimibe

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant et l'adolescent (10 jusqu'à 18 ans) et chez l'adulte. Selon l'ézétimibe total, il n'y a aucune différence pharmacocinétique entre les adolescents et les adultes. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 10 ans n'est disponible.

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.

Sujets 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 de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les volontaires sains âgés que chez les adultes jeunes, tandis que les effets hypolipémiants sont comparables à ceux observés dans les populations de 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 Child-Pugh).

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 ézétimibe.

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 4 semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ 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 ézétimibe 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 quatre tests *in vitro* et d'un test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas été cancérogène 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.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de statine

Dans les études de co-administration avec l'ézétimibe et les statines (incluant atorvastatine), les effets toxiques observés sont essentiellement ceux observés avec les statines. Certains effets sont cependant plus importants que ceux observés par un traitement par une statine seule; ceci pouvant être attribué aux interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées avec l'association. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques. Chez le rat, des cas de myopathies ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme (environ 20 fois le niveau de l'ASC des statines et 500 à 2 000 fois le niveau de l'ASC des métabolites actifs). Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique quand l'ézétimibe est administré en association à une statine. L'administration concomitante d'ézétimibe et de statines n'a pas d'effet tératogène chez le rat. Chez la lapine gravide, quelques déformations squelettiques (fusion des vertèbres thoraciques et caudales, réduction du nombre des vertèbres caudales) ont été observées. L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a entraîné des morts embryonnaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau de la tablette :

Cellulose microcristalline 101 (E460)

Mannitol (E421)

Carbonate de calcium (E170)

Croscarmellose sodique (E468)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Polysorbate 80 (E433)

Oxyde de fer jaune (E172)

Stéarate de magnésium (470b)

Povidone K29/32 (E1201)

Laurylsulfate de sodium (E487)

Le pelliculage

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg - Opadry White OY-L-28900 contient :

Lactose monohydraté
Hypromellose 2910 (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000 (E1521)

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg - DrCoat FCU consisting of:

Hypromellose 2910
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Macrogol 400
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

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg comprimés pelliculés
Plaquettes en OPA/Al/PVC//Al contient 10, 30, 90 et 100 comprimés pelliculés.
Plaquettes en OPA/Al/PVC//Al perforées pour doses unitaires de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg comprimés pelliculés
Plaquettes en OPA/Al/PVC//Al contient 10, 30, conditionnement multiple de 90 (2 conditionnements de 45) et conditionnement multiple de 100 (2 conditionnements de 50) comprimés pelliculés.
Plaquettes en OPA/Al/PVC//Al perforées pour doses unitaires de 10 x 1, 30 x 1, conditionnement multiple de 90 x 1 (2 conditionnements de 45 x 1) et conditionnement multiple de 100 x 1 (2 conditionnements 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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE592622
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/20 mg comprimés pelliculés : BE592631
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/40 mg comprimés pelliculés : BE 592640
Ezetimibe/Atorvastatin Sandoz 10 mg/80 mg comprimés pelliculés : BE592666

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

Date de première autorisation : 7 décembre 2021
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 09/2025
Date d'approbation du texte : 03/2026