

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/5 mg comprimés
Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/10 mg comprimés
Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/5 mg comprimés
Chaque comprimé contient 5 mg de rosuvastatine (sel calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 243,89 mg de lactose monohydraté et 0,243 mg de sodium .

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/10 mg comprimés
Chaque comprimé contient 10 mg de rosuvastatine (sel calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 238,39 mg de lactose monohydraté et 0,243 mg de sodium.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/20 mg comprimés
Chaque comprimé contient 20 mg de rosuvastatine (sel calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 228,29 mg de lactose monohydraté et 0,243 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/5 mg comprimés : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, non enrobé, portant les inscriptions gravées « E2 » sur une face et « 2 » sur l'autre face. Le diamètre du comprimé est de 10 mm.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/10 mg comprimés : comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, non enrobé, portant les inscriptions gravées « E1 » sur une face et « 1 » sur l'autre face. Les dimensions du comprimé sont de 15 mm x 7 mm.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/20 mg comprimés : comprimé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, non enrobé. Le diamètre du comprimé est de 11 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie primaire

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire, comme traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate par les substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie que dans l'association à doses fixes, mais dans des produits séparés.

Prévention des événements cardiovasculaires

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires comme traitement de substitution chez les patients adultes ayant une cardiopathie ischémique (CI) et des antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA), contrôlés de manière adéquate par les substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie que dans l'association à doses fixes, mais dans des produits séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva est indiqué chez les patients adultes dont l'hypercholestérolémie est contrôlée de manière adéquate par des préparations des composants individuels administrés séparément aux mêmes doses que celles de l'association recommandée.

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

La dose quotidienne recommandée est d'un comprimé du dosage prescrit, à prendre pendant ou en dehors des repas.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 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.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg et 10 mg/20 mg ne conviennent pas pour le traitement des patients nécessitant une dose de 40 mg de rosuvastatine.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva doit se prendre au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'anions.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Utilisation chez les patients âgés

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 ne convient pas pour 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 du dosage prescrit n'est possible qu'après la détermination des doses adéquates.

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). L'association à doses fixes ne convient pas pour un traitement initial. Les préparations de substances actives individuelles doivent être utilisées pour instaurer le traitement ou pour modifier la dose.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de rosuvastatine est contre-indiquée pour toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). Le traitement par Ezetimibe/Rosuvastatine Teva n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) ou sévère (score de Child-Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2). Ezetimibe/Rosuvastatine Teva est contre-indiqué chez les patients ayant une affection hépatique active (voir rubrique 4.3).

Origine ethnique

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

Polymorphismes génétiques

Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour induire une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Chez les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, il est recommandé d'administrer une dose quotidienne plus faible d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva.

Posologie chez les patients présentant des facteurs de prédisposition à une myopathie

Chez les patients présentant des facteurs de prédisposition à une myopathie, la dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine (voir rubrique 4.4). L'association à doses fixes ne convient pas pour un traitement initial. Les préparations de substances actives individuelles doivent être utilisées pour instaurer le traitement ou pour modifier la dose.

Traitement concomitant

La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (notamment de rhabdomyolyse) est plus élevé en cas d'administration concomitante d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés avec certains médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de rosuvastatine en raison d'interactions avec ces protéines de transport (p. ex. ciclosporine et certains inhibiteurs de protéase, incluant des associations de ritonavir avec de l'atazanavir, du lopinavir et/ou du tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5).

Lorsque c'est possible, il faut envisager l'utilisation d'autres médicaments et si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés. Dans les situations où il est impossible d'éviter l'administration concomitante de ces médicaments avec Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés, le rapport bénéfice/risque du traitement concomitant doit être évalué et les ajustements de la posologie de rosuvastatine doivent être envisagés avec prudence (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Voie orale.

Prendre Ezetimibe/Rosuvastatine Teva une fois par jour, chaque jour à la même heure, pendant ou en dehors des repas. Le comprimé doit s'avaler entier avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 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 ayant une affection hépatique active avec des élévations persistantes et inexplicables des taux sériques de transaminases et toute élévation du taux des taux sériques de transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas des moyens de contraception adéquats.
- chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min).
- chez les patients ayant une myopathie.
- chez les patients recevant un traitement concomitant par ciclosporine (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets musculosquelettiques

Des effets sur le muscle squelettique ont été signalés chez des patients traités par rosuvastatine, p. ex. myalgies, myopathie et rarement rhabdomyolyse, avec toutes les doses et en particulier avec les doses > 20 mg.

Après la commercialisation de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Néanmoins, la rhabdomyolyse a été très rarement signalée avec une monothérapie d'ézétimibe et très rarement également lorsque l'ézétimibe était associé à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse. Si l'on suspecte une myopathie en raison de symptômes musculaires ou si l'affection est confirmée par la mesure des taux de créatine kinase, l'ézétimibe, il faut interrompre immédiatement l'administration d'ézétimibe, de toute statine et de tout agent connu pour être associé à un risque accru de rhabdomyolyse pris simultanément par le patient. Tous les patients débutant le traitement doivent être informés sur la nécessité de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicable (voir rubrique 4.8).

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

Mesure des taux de créatine kinase

Les taux de créatine phosphokinase (CK) ne doivent pas être mesurés après un exercice intense ni en présence d'une autre cause plausible d'augmentation des taux de CK, pouvant fausser l'interprétation des résultats.

Si les taux de CK sont significativement élevés à l'état initial (> 5 x LSN), il faut réaliser un test de confirmation dans les 5 à 7 jours suivants. Si le test répété confirme une valeur initiale de CK > 5 x LSN, le traitement ne doit pas être instauré.

Effets indésirables cutanées sévères

Des effets indésirables cutanées sévères, y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et un 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.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, le traitement par Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 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 Ezetimibe/Rosuvastatine Teva, le traitement par Ezetimibe/Rosuvastatine Teva ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Avant le traitement

Comme d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 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 > 70 ans
- situations pouvant impliquer une augmentation des taux plasmatiques (voir rubrique 5.2)
- utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être évalué et il est recommandé d'appliquer une surveillance clinique. Si les taux de CK sont significativement élevés à l'état initial (> 5 x LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement

Les patients doivent être invités à signaler immédiatement toute douleur, faiblesse ou crampes musculaires inexpliquées, en particulier si les symptômes sont associés à un malaise ou à une fièvre. Les taux de CK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être arrêté si les taux de CK sont significativement élevés (> 5 x LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et induisent un inconfort quotidien (même si les taux de CK sont < 5 x LSN). Le contrôle systématique des taux de CK ne se justifie pas chez les patients asymptomatiques.

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 d'études cliniques, aucune augmentation des effets musculosquelettiques n'a été observée parmi le faible nombre de patients ayant reçu la rosuvastatine avec un traitement concomitant. Néanmoins, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été constatée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec des dérivés de l'acide fibrique, notamment le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéase et les antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est associé à certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. L'association de Ezetimibe/Rosuvastatine Teva et de gemfibrozil n'est donc pas recommandée. Le bénéfice en termes de réduction supplémentaire des taux de lipides obtenu grâce à l'utilisation combinée d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés avec des fibrates ou la niacine doit être soigneusement évalué par rapport aux risques potentiels liés à ces associations.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une affection aiguë et grave évocatrice d'une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, affections métaboliques, endocriniennes et électrolytiques sévères, ou convulsions non maîtrisées).

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

Effets hépatiques

Au cours d'essais contrôlés évaluant l'administration concomitante chez des patients recevant l'ézétimibe avec une statine, des élévations des taux de transaminases (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées.

Il est recommandé de réaliser des tests de fonction hépatique 3 mois après l'instauration du traitement par rosuvastatine. Le traitement par rosuvastatine doit être interrompu ou la dose doit être réduite si les taux sériques de transaminases sont supérieurs 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 d'instaurer le traitement par Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés.

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

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée à l'aide de bandelettes urinaires et principalement d'origine tubulaire, a été observée 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).

Acide fusidique

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés ne doit pas être administré avec des formulations systémiques d'acide fusidique ni dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Lorsque l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (incluant certains décès) ont été signalés chez des patients recevant une association d'acide fusidique et de statines (voir rubrique 4.5). Il faut conseiller au patient de consulter immédiatement un médecin s'il présente des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité au niveau musculaire.

Le traitement par statine peut être réintroduit sept jours après l'administration de la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsque l'administration prolongée d'acide fusidique systémique s'avère nécessaire, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité de l'administration concomitante d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

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 simultanément la rosuvastatine avec divers inhibiteurs de protéase en association avec du ritonavir. Il faut prendre en considération, d'une part le bénéfice de l'effet hypolipidémiant obtenu grâce à l'utilisation d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva chez les patients infectés par le VIH recevant des inhibiteurs de protéase, et d'autre part la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine lorsqu'on instaure et augmente la dose de rosuvastatine chez des patients traités par des inhibiteurs de protéase.

L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée sauf si l'on ajuste la

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

dose d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés avec certaines statines, particulièrement en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Le tableau clinique peut inclure une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Le traitement par statine doit être interrompu si l'on suspecte la présence d'une pneumopathie interstitielle.

Diabète sucré

Certaines données indiquent que les médicaments de la classe des statines peuvent induire une augmentation de la glycémie et que, chez certains patients à haut risque de développer un diabète dans le futur, ils peuvent produire un niveau d'hyperglycémie pour lequel les traitements antidiabétiques habituels sont adéquats. Néanmoins, ce risque est de moindre importance par rapport à la réduction du risque vasculaire obtenue grâce aux statines et ne constitue donc pas une raison d'arrêter le traitement par la statine. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², taux de triglycérides élevés, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance tant clinique que biochimique, conformément aux recommandations nationales.

Au cours de l'étude JUPITER, la fréquence globale de diabète sucré était de 2,8 % dans le groupe rosuvastatine et de 2,3 % dans le groupe placebo, principalement chez les patients présentant une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l.

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'administration concomitante d'ézetimibe et de fibrates n'ont pas été établies. Si l'on suspecte une lithiase biliaire chez un patient recevant Ezetimibe/Rosuvastatine Teva et du fénofibrate, il est indiqué de réaliser des examens de la vésicule biliaire et ce traitement doit être interrompu (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Anticoagulants

En cas d'association d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva avec la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique ou la fluindione, l'INR (rapport international normalisé) doit être surveillé de manière adéquate (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine :

Voir rubriques 4.3 et 4.5.

Population pédiatrique

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

Affection hépatique et alcool

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités excessives d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique.

Lactose

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

Sodium

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

sans sodium ».

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

Contre-indications

Ciclosporine : Pendant un traitement concomitant par rosuvastatine et ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez des volontaires sains (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de ciclosporine. L'administration concomitante d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva et de ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Au cours d'une étude réalisée chez huit patients ayant subi une transplantation rénale, présentant une clairance de la créatinine > 50 ml/min et recevant une dose stable de ciclosporine, l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a induit une valeur moyenne de l'ASC de l'ézétimibe total 3,4 fois plus élevée (intervalle : 2,3 à 7,9) par rapport à la population témoin en bonne santé recevant l'ézétimibe seul au cours d'une autre étude (n=17). Au cours d'une étude différente, un patient ayant subi une transplantation rénale, présentant une insuffisance rénale sévère et recevant la ciclosporine et plusieurs autres médicaments, a présenté une exposition à l'ézétimibe total 12 fois plus élevée par rapport aux patients témoins recevant l'ézétimibe seul. Au cours d'une étude croisée réalisée en deux phases chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une dose unique de 100 mg de ciclosporine administrée le Jour 7, a induit une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (intervalle : réduction de 10 % à augmentation de 51 %) par rapport à l'administration isolée d'une dose unique de 100 mg de ciclosporine. Aucune étude contrôlée évaluant l'effet d'une administration concomitante d'ézétimibe sur l'exposition à la ciclosporine n'a été réalisée chez des patients ayant subi une transplantation rénale.

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, au cours d'une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'un produit combiné contenant deux inhibiteurs de protéase (300 mg d'atazanavir /100 mg de ritonavir) à des volontaires sains a induit des valeurs d'ASC et de C_{max} de la rosuvastatine environ trois fois et sept fois plus élevées, respectivement. L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéase peut être envisagée après un ajustement prudent de la dose de dose de rosuvastatine en tenant compte de l'augmentation prévue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et tableau de la rubrique 4.5). L'association ne convient pas pour 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 du dosage prescrit n'est possible qu'après la 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 d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva et de médicaments inhibant ces protéines de transport peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4 et tableau de la rubrique 4.5).

Gemfibrozil et autres produits hypolipémiants : L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de gemfibrozil a induit des valeurs de C_{max} et d'ASC de la rosuvastatine 2 fois plus élevées (voir rubrique 4.4). Sur la base de données provenant d'études d'interactions spécifiques, on ne s'attend à aucune interaction pharmacocinétique pertinente avec le fénofibrate ; une interaction pharmacodynamique est néanmoins possible. Le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et des doses hypolipémiants (égales ou supérieures à 1 g/jour)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

de niacine (acide nicotinique) augmentent le risque de myopathie en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, probablement car ils peuvent induire une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie.

Chez des patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent être conscients du risque potentiel de lithiase biliaire et d'affection de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si l'on suspecte une lithiase biliaire chez un patient recevant de l'ézétimibe et du fénofibrate, il est indiqué de réaliser des examens de la vésicule biliaire et ce traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8). L'administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil a induit une augmentation modérée des concentrations totales d'ézétimibe (d'environ 1,5 fois et 1,7 fois, respectivement). L'administration concomitante d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée. Les fibrates peuvent augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile et induire ainsi une lithiase biliaire. Au cours d'études réalisées chez l'animal, l'ézétimibe a parfois induit une augmentation des taux de cholestérol dans la bile, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène associé à l'utilisation thérapeutique d'ézétimibe ne peut être exclu.

Acide fusidique : Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut augmenter en cas d'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (incluant certains décès) ont été signalés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique est nécessaire, le traitement par rosuvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par 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 induit une diminution d'environ 50 % des concentrations plasmatiques de rosuvastatine. Cet effet était plus modéré lorsque l'antiacide était administré 2 heures après la rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

L'administration concomitante d'antiacides a induit une réduction de la vitesse d'absorption de l'ézétimibe mais n'a eu aucun effet sur sa biodisponibilité. Cette réduction de la vitesse d'absorption n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Erythromycine : L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine a induit une réduction de 20 % de l'ASC_{0-t} et une réduction de 30 % de la C_{max} de la rosuvastatine. Cette interaction peut être secondaire à l'augmentation de la motilité intestinale causée par l'érythromycine.

Enzymes du cytochrome P450 : Les résultats issus d'études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. On ne s'attend donc à aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme lié au cytochrome P450. Aucune interaction cliniquement significative 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).

Des études précliniques ont indiqué que l'ézétimibe n'est pas un inducteur des enzymes du cytochrome P450 métabolisant les médicaments. 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.

Antagonistes de la vitamine K : Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'instauration du traitement ou l'augmentation de la posologie de la rosuvastatine chez des patients traités simultanément par des antagonistes de la vitamine K (p. ex. warfarine ou autre anticoagulant coumarinique) peut induire une

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

augmentation de l'INR (rapport international normalisé).

L'arrêt du traitement ou la réduction de la dose de rosuvastatine peut induire une diminution de l'INR. Dans ces situations, une surveillance de l'INR est souhaitable.

Au cours d'une étude réalisée chez douze patients adultes sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la warfarine ni sur le temps de prothrombine. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR ont été signalés après la commercialisation du médicament chez des patients ayant reçu une association d'ézétimibe avec la warfarine ou la fluindione. Si l'on associe Ezetimibe/Rosuvastatine Teva à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de manière adéquate (voir rubrique 4.4).

Ticagrélor : Le ticagrélor 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 ticagrélor et de la 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 et d'un contraceptif oral a induit des valeurs de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel, respectivement 26 % et 34 % plus élevées. Cette augmentation des taux plasmatiques doit être prise en compte lorsqu'on détermine les doses du contraceptif oral. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez les sujets prenant simultanément de la rosuvastatine et un THS et on ne peut donc exclure l'existence d'un effet similaire. Néanmoins, l'association a été largement utilisée chez des femmes au cours d'études cliniques et a été bien tolérée.

Au cours d'études cliniques d'interactions, l'ézétimibe n'a eu aucune effet sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel).

Colestyramine : L'administration concomitante de colestyramine a induit une réduction d'environ 55 % de la valeur moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronoconjugué d'ézétimibe). La réduction supplémentaire des taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) liée à l'ajout d'ézétimibe à la colestyramine peut être amoindrie par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Ézétimibe : L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a induit des valeurs 1,2 fois plus élevées de l'ASC de la rosuvastatine chez des patients présentant une hypercholestérolémie (voir tableau ci-dessous). On ne peut exclure l'existence d'une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4). Le risque de ces effets indésirables peut donc augmenter en cas d'utilisation concomitante d'ézétimibe et de rosuvastatine. Une surveillance clinique adéquate de ces patients est recommandée.

Autres médicaments : Sur la base de données issues d'études d'interactions spécifiques, on ne s'attend à aucune interaction cliniquement significative entre la rosuvastatine et la digoxine.

Au cours d'études cliniques d'interactions, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la dapsons, du dextrométhorphan, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam, en cas d'administration concomitante. La cimétidine administrée simultanément avec l'ézétimibe n'a induit aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Interactions nécessitant un ajustement de la dose de rosuvastatine (voir également tableau ci-dessous) :

Lorsqu'il est nécessaire d'associer la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, la posologie doit être ajustée. Débuter le traitement avec une dose de 5 mg de rosuvastatine une fois par jour si l'augmentation prévue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois ou plus. La dose quotidienne maximale doit être ajustée de manière à ce que l'exposition prévue à la rosuvastatine ne

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

dépasse pas celle obtenue avec une dose quotidienne de 40 mg de rosuvastatine sans interaction médicamenteuse, par exemple une dose de 20 mg de rosuvastatine en association avec du gemfibrozil (valeur 1,9 fois plus élevée) et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec l'association atazanavir/ritonavir (valeur 3,1 fois plus élevée).

Effet de médicaments administrés simultanément sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC, par ordre décroissant d'importance), sur la base de données issues d'études cliniques publiées

| Schéma d'administration du médicament associé | Schéma d'administration de la rosuvastatine | Variation de l'ASC de la rosuvastatine* |
|--|---|---|
| Ciclosporine 75 mg 2 x/j à 200 mg 2 x/i. 6 mois | 10 mg 1 x/j, 10 jours | ↑ 7,1 fois |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 x/i. 8 jours | 10 mg, dose unique | ↑ 3,1 fois |
| Régorafénib 160 mg 1 x/j, 14 jours | 5 mg, dose unique | ↑ 3,8 fois |
| Velpatasvir 100 mg 1 fx/j | 10 mg, dose unique | ↑ 2,7 fois |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprévir 150 mg/ritonavir 100 mg 1 x/j / dasabuvir 400 mg 2 x/j, 14 jours | 5 mg, dose unique | ↑ 2,6 fois |
| Grazoprévir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 x/i. 11 jours | 10 mg, dose unique | ↑ 2,3 fois |
| Glécaprévir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 x/i. 7 jours | 5 mg 1 x/j, 7 jours | ↑ 2,2 fois |
| Siméprévir 150 mg 1 x/j, 7 jours | 10 mg, dose unique | ↑ 2,8 fois |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 x/i. 17 jours | 20 mg 2 x/j, 7 jours | ↑ 2,1 fois |
| Clopidogrel 300 mg en dose de charge, suivie d'une dose de 75 mg après 24 heures | 20 mg, dose unique | ↑ 2 fois |
| Gemfibrozil 600 mg 2 x/j, 7 jours | 80 mg, dose unique | ↑ 1,9 fois |
| Eltrombopag 75 mg 1 x/j, 5 jours | 10 mg, dose unique | ↑ 1,6 fois |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 x/i. 7 jours | 10 mg 1 x/j, 7 jours | ↑ 1,5 fois |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 x/i. 11 jours | 10 mg, dose unique | ↑ 1,4 fois |
| Dronédarone 400 mg 2 x/j | Non disponible | ↑ 1,4 fois |
| Itraconazole 200 mg 1 x/j, 5 jours | 10 mg, dose unique | ↑ 1,4 fois** |
| Fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 x/j, 8 jours | 10 mg, dose unique | ↔ |
| Aléglitazar 0,3 mg, 7 jours | 40 mg, 7 jours | ↔ |
| Silymarine 140 mg 3 x/j, 5 jours | 10 mg, dose unique | ↔ |
| Fénofibrate 67 mg 3 x/j, 7 jours | 10 mg, 7 jours | ↔ |
| Rifampicine 450 mg 1 x/j, 7 jours | 20 mg, dose unique | ↔ |
| Kétoconazole 200 mg 2 x/j, 7 jours | 80 mg, dose unique | ↔ |
| Fluconazole 200 mg 1 x/j, 11 jours | 80 mg, dose unique | ↔ |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

| | | |
|-------------------------------------|------------------------|--------------|
| Erythromycine 500 mg 4 x/j, 7 jours | 80 mg, dose unique | ↓ 20 % |
| Baicaline 50 mg 3 x/j, 14 jours | 20 mg, dose unique | ↓ 47 % |
| Ézétimibe 10 mg 1 x/j, 14 jours | 10 mg, 1 x/j, 14 jours | ↑ 1,2 fois** |

*Les données présentées en « x fois » expriment un rapport simple entre l'administration concomitante et la rosuvastatine seule. Les données présentées en % expriment la différence relative en % par rapport à la rosuvastatine seule.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une absence de variation est indiquée par « ↔ » et une diminution est indiquée par « ↓ ».

** Plusieurs études d'interactions ont été réalisées avec différentes posologies de rosuvastatine, le tableau indique le rapport le plus significatif.

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

L'association ne convient pas pour 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 du dosage prescrit n'est possible qu'après la détermination des doses adéquates.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens contraceptifs efficaces.

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 lié à l'inhibition de la HMG-CoA réductase l'emporte sur le bénéfice 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 pendant l'utilisation d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Ézétimibe :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'ézétimibe chez la femme enceinte.

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 :

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

Ézétimibe :

Des études réalisées chez le rat ont indiqué que l'ézétimibe est excrété dans le lait. On ne sait pas si l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel.

Fertilité

Aucune étude clinique n'a été réalisée concernant les effets de l'ézétimibe sur la fertilité de l'être humain.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

L'ézétimibe n'avait 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

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva comprimés n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude n'a été réalisée 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, en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements 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 arrêté le traitement en raison d'effets indésirables.

Au cours d'études cliniques d'une durée de maximum 112 semaines, une dose quotidienne de 10 mg d'ézétimibe a été administrée en monothérapie à 2 396 patients, avec une statine à 11 308 patients ou avec du fénofibrate à 185 patients. Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Selon les données disponibles, 1 200 patients ont reçu une association de rosuvastatine et d'ézétimibe au cours d'études cliniques. Comme on l'a rapporté dans la littérature publiée, les effets indésirables les plus fréquents liés à l'association de rosuvastatine et d'ézétimibe chez des patients présentant une hypercholestérolémie sont une augmentation des taux de transaminases hépatiques, des problèmes gastro-intestinaux et une douleur musculaire. Il s'agit des effets indésirables connus des substances actives. Néanmoins, on ne peut exclure l'existence d'une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe (voir rubrique 5.2).

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont classées de la manière suivante : 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 (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---|----------|--------------|--|-----------|------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | Thrombocytopénie ² | | |
| Affections du système immunitaire | | | Réactions d'hypersensible incluant un angio-œdème ² | | |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|---|
| Affections endocriniennes | Diabète sucré ^{1,2} | | | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Diminution de l'appétit ³ | | | |
| Affections psychiatriques | | | | | Dépression ^{2,5} |
| Affections du système nerveux | Céphalées ^{2,4} , étourdissements ² | Paresthésies ⁴ | | Polyneuropathie ² , perte de mémoire ² | Neuropathie périphérique ² , troubles du sommeil (incluant une insomnie et des cauchemars) ² Myasthénie |
| Affections oculaires | | | | | Myasthénie oculaire |
| Affections vasculaires | | Bouffées vasomotrices ³ , hypertension ³ | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Toux ³ | | | Dyspnée ^{2,5} |
| Affections gastro-intestinales | Constipation ² , nausées ² , douleur abdominale ^{2,3} , diarrhée ³ , flatulence ³ | Dyspepsie ³ , reflux gastro-œsophagien ³ , nausées ³ , sécheresse buccale ⁴ , gastrite ⁴ | Pancréatite ² | | |
| Affections hépatobiliaires | | | Augmentation des taux de transaminases hépatiques ² | Ictère ² , hépatite ² | Lithiase biliaire ⁵ , cholécystite ⁵ |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Prurit ^{2,4} , éruption cutanée ⁴ , urticaire ^{2,4} | | | Syndrome de Stevens-Johnson ² , érythème polymorphe ⁵ , syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

| | | | | | |
|--|--|--|--|---------------------------|---|
| Affections musculosquelettiques et systémiques | Myalgies ^{2,4} | Arthralgies ³ , spasmes musculaires ³ , cervicalgies ³ , dorsalgies ⁴ , faiblesse musculaire ⁴ , douleur dans les extrémités ⁴ | Myopathie (incluant une myosite) ² , rhabdomyolyse ² , syndrome de type lupus ² , rupture musculaire ² , | | Myopathie nécrosante à médiation immunitaire ² , affections tendineuses, parfois compliquées d'une rupture tendineuse ² |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | Hématurie ² | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | | | | Gynécomastie ² | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie ² , fatigue ³ | Douleur thoracique ³ , douleur ³ , asthénie ⁴ , œdème périphérique ⁴ | | | |
| Investigations | Augmentation des taux d'ALT et/ou d'AST ⁴ | Augmentation des taux sanguins de CPK ³ , augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase ³ , anomalies des tests de fonction hépatique ³ | | | |

¹ La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², augmentation des taux de triglycérides, antécédents d'hypertension) – pour la rosuvastatine.

² Profil d'effets indésirables pour la rosuvastatine établi sur la base de données issues d'études cliniques et de la vaste expérience acquise après la commercialisation du médicament.

³ Ézetimibe en monothérapie. Des effets indésirables ont été observés chez les patients traités par ézetimibe (N=2 396) et à une incidence plus élevée qu'avec le placebo (N=1 159).

⁴ Administration concomitant d'ézetimibe et d'une statine. Des effets indésirables ont été observés chez les patients traités simultanément par ézetimibe et une statine (N=11 308) et à une incidence plus élevée qu'avec la statine administrée seule (N=9 361).

⁵ Effets indésirables supplémentaires de l'ézetimibe, signalés au cours de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament. Étant donné que ces effets indésirables ont été identifiés à partir de notifications spontanées, leur fréquence réelle est inconnue et ne peut pas être estimée.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec certaines statines :

- Dysfonction sexuelle
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.4)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables liés au médicament présente une tendance à être dépendante de la dose.

Effets rénaux : Une protéinurie, détectée à l'aide de bandelettes urinaires et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Des variations des taux de protéines urinaires d'une absence ou de traces à au moins ++ ont été observées chez moins de 1 % des patients à un moment donné pendant le traitement par la dose de 10 et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités par la dose de 40 mg. Une augmentation mineure de la variation entre l'absence ou la présence de traces et + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours de la poursuite du traitement. L'examen des données issues d'études cliniques et de l'expérience acquise à ce jour depuis la commercialisation du médicament n'a pas permis d'identifier un lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine et les données cliniques indiquent que son incidence est faible.

Effets musculosquelettiques : Des effets sur le muscle squelettique ont été signalés chez des patients traités par rosuvastatine, p. ex. myalgies, myopathie (incluant une myosite) et rarement rhabdomyolyse avec et sans insuffisance rénale aiguë, avec toutes les doses et en particulier avec les doses > 20 mg.

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

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

Les taux de mention d'une rhabdomyolyse, d'effets rénaux graves et d'effets hépatiques graves (consistant principalement en une augmentation des taux de transaminases hépatiques) sont plus élevés à la dose de 40 mg de rosuvastatine.

Résultats de tests de laboratoire

Au cours d'études cliniques contrôlés réalisés en monothérapie, l'incidence des élévations cliniquement significatives des taux sériques de transaminases (ALT et/ou AST \geq 3 x LSN, de manière consécutive) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Au cours d'études évaluant l'administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités simultanément par ézétimibe et une statine et de 0,4 % chez les patients traités par une statine en monothérapie. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les valeurs revenaient à leur état initial après l'arrêt du traitement ou au cours de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Au cours d'études cliniques, des taux de CPK > 10 x LSN ont été rapportés chez 4 des 1 674 patients (0,2 %) ayant reçu l'ézétimibe en monothérapie alors que c'était le cas chez 1 des 786 patients (0,1 %) ayant reçu le placebo, et chez 1 des 917 patients (0,1 %) ayant reçu simultanément l'ézétimibe et une statine alors que c'était le cas chez 4 des 929 patients (0,4 %) ayant reçu une statine en monothérapie. Aucune augmentation de la fréquence de myopathie ou de rhabdomyolyse n'a été associée au traitement par ézétimibe, par comparaison au groupe témoin correspondant (placebo ou statine en monothérapie) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

pas encore été établies (voir rubrique 5.1).

Rosuvastatine :

Au cours d'une étude clinique de 52 semaines réalisée chez des enfants et des adolescents, des élévations des taux de créatine kinase $> 10 \times$ LSN et des symptômes musculaires survenant après un exercice physique ou une activité physique plus élevée ont été observés plus fréquemment que chez les adultes. Pour le reste, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par rapport à celui des adultes.

Ézétimibe :

Patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans)

Au cours d'une étude réalisée chez des patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hypercholestérolémie non familiale ($n = 138$), des élévations des taux d'ALT et/ou d'AST ($\geq 3 \times$ LSN, de manière consécutive) ont été observées chez 1,1 % des patients (soit 1 patient) sous ézétimibe et chez 0 % des patients du groupe placebo. Aucune élévation des taux de CPK ($\geq 10 \times$ LSN) n'a été observée. Aucun cas de myopathie n'a été signalé.

Au cours d'une autre étude réalisée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ($n = 248$), des élévations des taux d'ALT et/ou d'AST ($\geq 3 \times$ LSN, de manière consécutive) ont été observées chez 3 % des patients (soit 4 patients) traités par ézétimibe/simvastatine, et chez 2 % des patients (soit 2 patients) ayant reçu une monothérapie de simvastatine ; pour l'élévation des taux de CPK ($\geq 10 \times$ LSN), ces chiffres étaient de respectivement 2 % (2 patients) et 0 %. Aucun cas de myopathie n'a été signalé.

Ces études n'étaient pas adéquates pour permettre une comparaison des effets indésirables rares du 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune donnée publiée dans la littérature concernant un surdosage en rosuvastatine.

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage en rosuvastatine.

Au cours d'études cliniques, l'administration d'ézétimibe, à une dose de 50 mg/jour d'ézétimibe chez 15 sujets sains pendant une durée de maximum 14 jours ou à une dose de 40 mg/jour chez 18 patients présentant une hypercholestérolémie primaire pendant une durée de maximum 56 jours, a été généralement bien tolérée. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après l'administration orale de doses uniques de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3 000 mg/kg chez le chien.

Quelques cas de surdosage d'ézétimibe ont été rapportés : la plupart de ces cas n'ont pas été associés à des effets indésirables. Les effets indésirables signalés étaient sans gravité.

En cas de surdosage, il faut instaurer un traitement symptomatique et de soutien. La fonction hépatique et les taux de CK doivent être surveillés. Il est peu probable que l'hémodialyse ait un quelconque bénéfice.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modificateurs des lipides ; inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec d'autres agents modificateurs des lipides, code ATC code: C10BA06.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva est un produit hypolipidémiant qui inhibe de manière sélective l'absorption intestinale de cholestérol et des phytostérols apparentés, et qui inhibe la synthèse endogène de cholestérol.

Mécanisme d'action

Rosuvastatine

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme limitant la vitesse de conversion de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, un précurseur du cholestérol. Le principal site d'action de la rosuvastatine est le foie, l'organe cible pour l'abaissement des taux de cholestérol. La rosuvastatine augmente le nombre des récepteurs hépatiques à LDL à la surface des cellules, ce qui augmente la captation et le catabolisme des LDL et inhibe la synthèse hépatique des VLDL, en réduisant ainsi le nombre total de particules VLDL et LDL.

Ézétimibe

L'ézétimibe fait partie d'une nouvelle classe de composés hypolipidémiant qui inhibent de manière sélective l'absorption intestinale de cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe est actif par voie orale et son mécanisme d'action diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (p. ex. statines, résines échangeuses d'anions, dérivés de l'acide fibrique et phytostanols). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

Effets pharmacodynamiques

Rosuvastatine

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, de non-HDL-C, de VLDL-TG et augmente les taux d'ApoA-I (voir tableau 1). La rosuvastatine réduit également les rapports LDL-C/HDL-C, cholestérol total/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C et ApoB/ApoA-I.

Tableau 1: Réponse en fonction de la dose chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb)

(variation moyenne ajustée par rapport à l'état initial, exprimée en pourcentage)

| Dose | 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 suivant l'instauration du traitement et 90 % de la réponse maximale est atteinte en 2 semaines. La réponse maximale est généralement obtenue en 4 semaines et se maintient par la suite.

Ézétimibe

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, ce qui conduit à une diminution du transfert du cholestérol intestinal vers le foie ; les statines réduisent la synthèse de cholestérol dans le foie et de manière conjointe, ces mécanismes distincts permettent d'obtenir une

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

réduction complémentaire des taux de cholestérol. Au cours d'une étude clinique de 2 semaines réalisée chez 18 patients présentant une hypercholestérolémie, l'ézétimibe a permis d'obtenir une réduction de 54 % de l'absorption intestinale de cholestérol, par comparaison au placebo.

Une série d'études précliniques a été réalisée en vue de déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption de cholestérol. L'ézétimibe inhibait l'absorption du [¹⁴C]-cholestérol sans 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.

Association rosuvastatine-ézétimibe

Des études épidémiologiques ont établi que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires varient directement avec les taux de cholestérol total et de LDL-C, et inversement avec les taux de HDL-C. L'administration de l'association statine/ézétimibe est efficace pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant une cardiopathie ischémique et des antécédents de SCA.

Efficacité et sécurité cliniques

Hypercholestérolémie primaire

Une étude clinique randomisée, d'une durée de 6 semaines, réalisée en double aveugle et en groupes parallèles a évalué la sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe (10 mg) en association à un traitement stable par rosuvastatine, par rapport à une augmentation de la posologie de rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg (n=440). Les données regroupées ont démontré que l'ézétimibe associé à une dose stable de rosuvastatine de 5 mg ou 10 mg réduisait de 21 % les taux de LDL-cholestérol. Par contre, un doublement de la dose de rosuvastatine à 10 mg ou 20 mg réduisait de 5,7 % les taux de cholestérol (différence entre les groupes de 15,2 %, p < 0,001). Plus spécifiquement, l'ézétimibe associé à une dose de 5 mg de rosuvastatine réduisait davantage les taux de LDL-cholestérol que la rosuvastatine à une dose de 10 mg (différence de 12,3 %, p < 0,001), et l'ézétimibe à une dose de 10 mg de rosuvastatine réduisait davantage les taux de LDL-cholestérol que la rosuvastatine à une dose de 20 mg (différence de 17,5 %, p < 0,001).

Une étude randomisée de 6 semaines a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la rosuvastatine administrée seule à une dose 40 mg ou administrée en association avec 10 mg d'ézétimibe chez des patients à haut risque de cardiopathie ischémique (n=469). Par rapport aux patients ayant reçu une monothérapie de rosuvastatine, un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu l'association rosuvastatine/ézétimibe ont atteint leur valeur cible de LDL-cholestérol selon la classification ATP III (< 100 mg/dl, 94,0 % contre 79,1 %, p < 0,001). L'administration de la dose de 40 mg de rosuvastatine était efficace pour améliorer le profil lipidique athérogène au sein de cette population à haut risque.

Une étude randomisée de 12 semaines et réalisée en ouvert a évalué le niveau de réduction des taux de LDL dans chaque bras de traitement (rosuvastatine 10 mg/ézétimibe 10 mg, rosuvastatine 20 mg/ézétimibe 10 mg, simvastatine 40 mg/ézétimibe 10 mg, simvastatine 80 mg/ézétimibe 10 mg). La réduction par rapport à l'état initial était de 59,7 % avec les associations à faible dose de rosuvastatine, ce qui était significativement supérieur à la réduction obtenue avec les associations à faible dose de simvastatine, qui était de 55,2 % (p < 0,05). Le traitement par l'association à dose élevée de rosuvastatine réduisait de 63,5 % les taux de LDL-cholestérol, alors que la réduction obtenue avec l'association à dose élevée de simvastatine était de 57,4 % (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 le médicament de référence contenant la rosuvastatine et le médicament de référence contenant l'ézétimibe, dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de taux élevés de cholestérol (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Association rosuvastatine/ézétimibe

L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a induit des valeurs 1,2 fois plus élevées de l'ASC de la rosuvastatine chez des sujets présentant une hypercholestérolémie. On ne peut exclure l'existence d'une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe.

Rosuvastatine

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

Distribution : La rosuvastatine est largement absorbée par le foie, qui est le principal site 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 se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation : La rosuvastatine subit un métabolisme limité (environ 10 %). Des études de métabolisme réalisées *in vitro* en utilisant des hépatocytes humains indiquent que la rosuvastatine est un substrat mineur pour le métabolisme régulé par le cytochrome P450. Le CYP2C9 était la principale isoenzyme impliquée, avec le 2C19, le 3A4 et le 2D6 dans une moindre mesure. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et 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 d'inhibition 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 d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'absorption hépatique de rosuvastatine implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur joue un rôle important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité/non-linéarité : L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose. L'administration répétée de doses quotidiennes n'induit aucune modification des paramètres pharmacocinétiques.

Populations particulières

Âge et sexe : L'âge et le sexe n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la pharmacocinétique de la rosuvastatine était similaire à celle des volontaires adultes (voir « Population pédiatrique » ci-dessous).

Origine ethnique : Des études pharmacocinétiques indiquent des valeurs médianes environ 2 fois plus élevées de l'ASC et de la C_{max} chez les sujets asiatiques (japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) par rapport aux sujets caucasiens ; les indiens d'Asie ont des valeurs médianes 1,3 fois plus élevées de l'ASC et de la C_{max} .

Une analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucune différence cliniquement significative

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

entre les groupes caucasien et de race noire.

Insuffisance rénale : Au cours d'une étude réalisée chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, une atteinte rénale légère à modérée n'avait aucun effet sur les concentrations plasmatiques de rosuvastatine ou du métabolite N-desméthyl. Les sujets ayant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) présentaient des concentrations plasmatiques 3 fois plus élevées de rosuvastatine et des concentrations 9 fois plus élevées de métabolite N-desméthyl, par rapport aux volontaires sains. Chez des sujets sous hémodialyse, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de rosuvastatine étaient de 50 % plus élevées que celles des volontaires sains.

Insuffisance hépatique : Au cours d'étude réalisée chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, aucune donnée n'a indiqué une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez les sujets ayant des scores de Child-Pugh égaux ou inférieurs à 7.

Cependant, deux sujets ayant des scores de Child-Pugh de 8 et 9 ont présenté une exposition systémique au moins 2 fois plus élevée, par comparaison aux sujets ayant des scores de Child-Pugh inférieurs.

Il n'existe aucune expérience chez des sujets ayant des scores de Child-Pugh supérieurs à 9.

Polymorphismes génétiques : L'élimination des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, notamment la rosuvastatine, implique les protéines de transport OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant des polymorphismes génétiques SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il existe un risque d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels de SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition plus élevée à la rosuvastatine (ASC), par comparaison aux génotypes SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi en pratique clinique mais chez les patients connus pour présenter ces types de polymorphismes, il est recommandé d'administrer une dose quotidienne plus faible d'Ezetimibe/Rosuvastatine Teva.

Population pédiatrique : Deux études pharmacocinétiques réalisées avec la rosuvastatine (administrée en comprimés) chez des patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 à 17 ans ou de 6 à 17 ans (total de 214 patients), ont démontré que l'exposition chez les patients pédiatriques semble comparable ou inférieure à celle observée chez les adultes. L'exposition de la rosuvastatine était prévisible en fonction de la dose et du temps sur une période de 2 ans.

Ézetimibe

Absorption : Après une administration par voie orale, l'ézetimibe subit une absorption rapide et une conjugaison importante pour former un glucuroconjugué phénolique pharmacologiquement actif (glucuroconjugué d'ézetimibe). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes en 1 à 2 heures pour le glucuroconjugué d'ézetimibe et en 4 à 12 heures pour l'ézetimibe. Il est impossible de déterminer la biodisponibilité absolue de l'ézetimibe car le composé est presque insoluble dans le milieu aqueux requis pour l'injection.

La prise concomitante d'aliments (repas riches en matières grasses ou sans matières grasses) n'avait aucun effet sur la biodisponibilité orale de l'ézetimibe. L'ézetimibe peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution : Le taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines est de 99,7 % pour l'ézetimibe et de 88 à 92 % pour le glucuroconjugué d'ézetimibe.

Biotransformation : L'ézetimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé chez toutes les espèces évaluées. L'ézetimibe et le glucuroconjugué

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

d'ézétimibe sont les composés dérivés du médicament détectés dans le plasma et constituent respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % de la quantité totale du médicament dans le plasma. L'ézétimibe et le glucuroconjugué d'ézétimibe sont lentement éliminés du plasma avec des signes de recyclage entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et du glucuroconjugué d'ézétimibe est d'environ 22 heures.

Elimination : Après l'administration orale de ^{14}C -ézétimibe (20 mg) chez des sujets humains, l'ézétimibe total représentait environ 93 % de la radioactivité totale présente dans le plasma. Environ 78 % et 11 % de la radioactivité administrée se retrouvaient respectivement dans les selles et l'urine, au cours d'une période de collecte de 10 jours. Après 48 heures, on ne détectait aucune radioactivité dans le plasma.

Populations particulières

Age et sexe : Les concentrations plasmatiques d'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 du LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités par ézétimibe. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés. Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (environ de 20 %) chez les femmes que chez les hommes. La réduction du LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les hommes et les femmes traités avec ézétimibe. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

Insuffisance rénale : Après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe chez des patients ayant une maladie rénale sévère ($n=8$; Cl_{Cr} moyenne $\leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total était environ 1,5 fois plus élevée par rapport à celle des sujets sains ($n=9$). Ce résultat n'est pas considéré comme étant cliniquement significatif. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

Au cours de cette étude, un patient supplémentaire (ayant subi une transplantation rénale et recevant plusieurs médicaments, dont la ciclosporine) a présenté une exposition 12 fois plus élevée à l'ézétimibe total.

Insuffisance hépatique : Après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, les valeurs moyennes d'ASC pour l'ézétimibe total étaient environ 1,7 fois plus élevées chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6), par comparaison aux sujets sains. Au cours d'une étude en administration répétée (10 mg par jour), réalisée durant 14 jours chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), les valeurs moyennes d'ASC pour l'ézétimibe total étaient environ 4 fois plus élevées le Jour 1 et le Jour 14, par comparaison aux sujets sains. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. En raison des effets inconnus de l'exposition plus élevée à l'ézétimibe chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 9), le traitement par Ezetimibe/Rosuvastatine Teva n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique : Les propriétés pharmacocinétiques de l'ézétimibe sont similaires chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 6 ans. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique pour la population pédiatrique âgée de moins de 6 ans. L'expérience clinique acquise chez les patients pédiatriques et chez les adolescents concernent des patients atteints d'HFHo, d'HFHe ou de sitostérolémie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'études évaluant l'administration concomitante d'ézétimibe et de statines, les effets toxiques observés étaient essentiellement ceux qui sont typiquement associés aux statines. Certains de ces effets toxiques étaient plus marqués que ceux observés pendant le traitement avec des statines seules. On attribue ce phénomène aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques survenant pendant le traitement combiné. Aucune

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

interaction de ce type n'est survenue au cours des études cliniques. Des myopathies sont survenues chez des rats, uniquement après l'exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique utilisée chez l'être humain (environ 20 fois le niveau de l'ASC pour les statines et 500 à 2 000 fois le niveau de l'ASC pour les métabolites actifs).

Au cours d'une série de tests réalisés *in vivo* et *in vitro*, l'ézétimibe, administré seul ou en association avec des statines, n'a présenté aucun potentiel génotoxique. Les résultats des tests de carcinogénicité à long terme réalisés avec l'ézétimibe étaient négatifs.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de statines n'était pas tératogène chez le rat. Chez des lapines gravides, un faible nombre d'anomalies squelettiques (vertèbres thoraciques et caudales fusionnées, réduction du nombre de vertèbres caudales) ont été observées.

Rosuvastatine : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun test spécifique évaluant les effets sur le gène hERG n'a été réalisé. Les effets indésirables n'ayant pas été observés au cours des études cliniques mais ayant été observés chez des animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique étaient les suivants : au cours d'études de toxicité en administration répétée, des modifications histopathologiques hépatiques probablement dues à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observées chez la souris et le rat, et dans une moindre mesure avec des effets au niveau de la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. De plus, une toxicité testiculaire a été observée chez le singe et le chien en cas d'administration de posologies plus élevées. Une toxicité sur la reproduction a été constatée chez le rat, avec une diminution de la taille et du poids des jeunes ainsi que du nombre de jeunes survivants en cas d'administration de doses toxiques pour la mère, soit à des niveaux d'exposition systémique plusieurs fois supérieurs au niveau d'exposition thérapeutique.

Ézétimibe : Des études de toxicité chronique réalisées chez l'animal avec l'ézétimibe n'ont identifié aucun organe cible pour les effets toxiques. Chez des chiens traités par ézétimibe pendant quatre semaines ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), les concentrations de cholestérol dans la bile étaient 2,5 à 3,5 fois plus élevées. Cependant, au cours d'une étude d'un an réalisée chez des chiens ayant reçu des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, aucune incidence plus élevée de lithiase biliaire ou d'autres effets hépatobiliaires n'a été observée. On ignore la signification de ces données pour l'être humain. Il est impossible d'exclure l'existence d'un risque lithogène associé à l'utilisation thérapeutique d'ézétimibe.

L'ézétimibe n'a induit aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles, il n'était pas non plus tératogène chez le rat ou le lapin, et n'a pas altéré le développement prénatal ou postnatal. L'ézétimibe traversait la barrière placentaire chez des rates et des lapines gravides ayant reçu des doses multiples de 1 000 mg/kg/jour.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a induit des décès embryonnaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Lactose monohydraté,
- Cellulose microcristalline,
- Croscarmellose sodique,
- Crospovidone, type A
- Povidone K-30
- Laurylsulfate de sodium
- Stéarate de magnésium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EzetimibeRosuvastatineTeva-SKPF-afsl-REN-jan24.docx

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de 10, 28, 30, 84, 90, 98 ou 100 comprimés sous plaquette (PA/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 MARCHÉ

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

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

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/5 mg: BE545057
Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/10 mg: BE545066
Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/20 mg: BE545075

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

Date de première autorisation: 11.09.2019
Date de renouvellement de l'autorisation : 03/01/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2024.
Date d'approbation du texte : 01/2024.