

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/10 mg comprimés
Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/20 mg comprimés
Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/40 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/10 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 10 mg de simvastatine.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 56,05 mg de lactose et 0,0083 mmol (0,19 mg) de sodium.

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/20 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 20 mg de simvastatine.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 121,6 mg de lactose et 0,0165 mmol (0,38 mg) de sodium

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/40 mg comprimés

Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 40 mg de simvastatine.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 252,7 mg de lactose et 0,0331 mmol (0,76 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/10 mg comprimés sont des comprimés blancs jaunâtres, ronds, légèrement biconvexes, à bords biseautés. Diamètre de la tablette 6 mm.

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/20 mg comprimés sont des comprimés rose-blanc, ovales, biconvexes. Dimensions de la tablette 11 x 5,5 mm.

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/40 mg comprimés sont des comprimés blancs à presque blancs, biconvexes, en forme de gélule. Dimensions de la tablette 14 x 6 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ezetimib/Simvastatin AB est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie cardiaque coronaire et présentant des antécédents de syndrome coronaire aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas.

Hypercholestérolémie

Ezetimib/Simvastatin AB est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée:

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule,
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Ezetimib/Simvastatin AB est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (p. ex.: aphérèse des lipoprotéines de basse densité [LDL-aphérèse]).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tous les posologies ne sont pas possibles avec les dosages autorisés d'Ezetimib / Simvastatin AB.

Hypercholestérolémie

Le patient doit se trouver sous régime hypolipémiant approprié et doit le poursuivre pendant la durée du traitement par Ezetimib/Simvastatin AB.

Voie d'administration orale. La posologie d'Ezetimib/Simvastatin AB est de 10/10 mg /jour à 10/80 mg/jour à administrer le soir. La posologie usuelle est de 10/20 mg/jour ou de 10/40 mg/jour à raison d'une dose unique administrée le soir. La posologie de 10/80 mg est uniquement recommandée chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, et n'ayant pas atteint leurs objectifs thérapeutiques à des doses plus faibles et lorsque le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le taux de LDL-cholestérol, les facteurs de risque de maladie cardiaque coronaire et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte en début de traitement ou lors de l'ajustement de posologie.

La posologie d'Ezetimib/Simvastatin AB doit être individualisée en fonction de l'efficacité connue des différents dosages d'Ezetimib/Simvastatin AB (voir rubrique 5.1 Tableau 2) ainsi que de la réponse au traitement hypolipémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines. Ezetimib/Simvastatin AB peut être administré pendant ou en dehors des repas. Le comprimé ne peut pas être divisé.

Patients atteints de maladie cardiaque coronaire et présentant des antécédents de SCA

Dans l'étude relative à la réduction du risque d'événements cardiovasculaires (IMPROVE-IT), la dose initiale a été de 10/40 mg une fois par jour le soir. La dose de 10/80 mg est uniquement recommandée lorsque les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La posologie initiale recommandée chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10/40 mg par jour d'Ezetimib/Simvastatin AB à administrer le soir. La dose de 10/80 mg est uniquement recommandée lorsque les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels (voir ci-dessus; rubriques 4.3 et 4.4). Ezetimib/Simvastatin AB peut être utilisé chez ces patients comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (p. ex. LDL-aphérèse) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.

Chez les patients traités par lomitapide en association avec Ezetimib/Simvastatin AB, la dose d'Ezetimib/Simvastatin AB ne doit pas dépasser 10/40 mg/jour (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Administration en association avec d'autres médicaments

L'administration d'Ezetimib/Simvastatin AB se fera soit ≥ 2 heures avant, soit ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

En association avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil ou du diltiazem, la posologie d'Ezetimib/Simvastatin AB ne devra pas dépasser 10/20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Chez les patients prenant des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine en association avec Ezetimib/Simvastatin AB, la posologie d'Ezetimib/Simvastatin AB ne devra pas dépasser 10/20 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un spécialiste.

Adolescents ≥ 10 ans (puberté: garçons = stade II et plus de l'échelle de Tanner; jeunes filles 1 an au moins après l'apparition des premières règles): l'expérience clinique chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) est limitée. La dose initiale habituelle recommandée est de 10/10 mg une fois par jour le soir. L'intervalle posologique recommandé est de 10/10 mg jusqu'à la dose maximale de 10/40 mg/jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Enfants < 10 ans: Ezetimib/Simvastatin AB n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 10 ans, en raison du manque de données sur la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2). L'expérience chez les enfants pré-pubères est limitée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6). Le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7 à 9) ou sévère (score de Child-Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Chez les patients insuffisants rénaux chroniques ayant un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min/1,73 m², la dose recommandée d'Ezetimib/Simvastatin AB est de 10/20 mg une fois par jour le soir (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Des posologies supérieures devront être instaurées avec précaution.

Mode d'administration

Ezetimib/Simvastatin AB est à prendre par voie orale. Ezetimib/Simvastatin AB peut être administré en une seule prise le soir.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

- Affection hépatique active ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (agents entraînant une multiplication par 5 ou plus de l'ASC) (p. ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, télichromycine, inhibiteurs de protéase du VIH (p. ex. nelfinavir), bocéprévir, télaprévir, néfazodone et médicaments contenant du cobicistat) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Administration concomitante de gemfibrozil, de ciclosporine ou de danazol (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Chez les patients présentant une HFHo, administration concomitante de lomitapide avec des doses > 10/40 mg d'Ezetimib/Simvastatin AB (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/ Rhabdomyolyse

Dans l'expérience post-commercialisation avec l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyses ont été rapportés. La plupart des patients qui ont développé une rhabdomyolyse prenaient une statine en association avec l'ézétimibe. Cependant, une rhabdomyolyse a été rapportée dans de très rares cas lors d'une monothérapie par l'ézétimibe ou lors de l'ajout d'ézétimibe à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse.

Ezetimib/Simvastatin AB contient de la simvastatine. La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, entraîne parfois une myopathie qui se manifeste par une douleur, une sensibilité ou une faiblesse dans les muscles, avec un taux de créatine-kinase (CK) supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). La myopathie se traduit parfois par une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobulinurie, et de très rares décès sont survenus. Le risque de myopathie est majoré par des niveaux élevés d'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase dans le plasma (c.à.d. des taux plasmatiques élevés de simvastatine et de simvastatine acide), pouvant être dû en partie à des médicaments qui interagissent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou les transporteurs (voir rubrique 4.5).

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque de myopathie/rhabdomyolyse est proportionnel à la dose de simvastatine. Dans une base de données d'essais cliniques incluant 41 413 patients traités par la simvastatine, dont 24 747 (soit environ 60 %) avaient été enrôlés dans des études avec un suivi médian d'au moins 4 ans, l'incidence de myopathie a été d'environ 0,03 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,61 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients avaient été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions avaient été exclus.

Dans une étude clinique incluant des patients avec antécédents d'infarctus du myocarde traités par la simvastatine à 80 mg/jour (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence de myopathie a été d'environ 1,0 % contre 0,02 % pour les patients recevant 20 mg/jour. Environ la moitié de ces cas de myopathie est intervenue pendant la première année de traitement. L'incidence de myopathie durant chaque année subséquente du traitement a été d'environ 0,1 % (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le risque de myopathie est accru chez les patients traités par ézetimibe/simvastatine 10/80 mg, par comparaison à d'autres traitements à base de statines dont l'efficacité en termes de réduction du LDL-C est similaire. Par conséquent, la dose de 10/80 mg d'ézetimibe/simvastatine ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs thérapeutiques avec des doses plus faibles et pour qui les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels. Chez les patients sous ézetimibe/simvastatine 10/80 mg qui ont besoin d'un médicament générant une interaction, il convient de réduire la dose d'ézetimibe/simvastatine ou de passer à un traitement substitutif à base de statine ayant un moindre potentiel d'interactions (voir ci-dessous « Mesures pour réduire le risque de myopathie provoquée par des interactions médicamenteuses » et les rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Dans l'étude « IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial » (IMPROVEIT),

18 144 patients ayant une maladie cardiaque coronaire et des antécédents de SCA ont été randomisés pour recevoir soit l'association ézetimibe/ simvastatine à 10/40 mg par jour (n = 9067), soit la simvastatine à 40 mg par jour (n = 9077). Au cours d'un suivi médian de 6,0 années, l'incidence de myopathie a été de 0,2 % pour l'association ézetimibe/simvastatine et de 0,1 % pour la simvastatine, la myopathie étant définie ici comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexplicable avec CK sérique ≥ 10 x LSN ou avec deux observations successives de CK ≥ 5 et <10 x LSN. L'incidence de rhabdomyolyse a été de 0,1 % pour l'association ézetimibe/ simvastatine et de 0,2% pour la simvastatine, la rhabdomyolyse étant définie ici comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexplicable avec CK sérique ≥ 10 x LSN et atteinte rénale prouvée, ou avec CK ≥ 5 x LSN et < 10 x LSN à deux occasions successives et atteinte rénale prouvée, ou encore avec CK sérique $\geq 10 000$ UI/l sans atteinte rénale prouvée (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique incluant plus de 9000 patients insuffisants rénaux chroniques randomisés pour recevoir l'association ézetimibe/simvastatine 10/20 mg par jour (n = 4650) ou un placebo (n = 4620) (suivi médian de 4,9 ans), l'incidence de myopathie a été de 0,2 % pour l'ézetimibe/simvastatine et de 0,1 % pour le placebo (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique menée chez des patients à haut risque de maladie cardiovasculaire traités par la simvastatine à 40 mg/jour (suivi médian de 3,9 ans), l'incidence de myopathie a été d'environ 0,05 % chez les patients non chinois (n = 7367) par comparaison à 0,24 % chez les patients chinois (n = 5468). En dépit du fait que la seule population asiatique évaluée dans cette étude clinique était chinoise, la prudence doit être de mise lorsqu'Ezetimib/Simvastatin AB est prescrit à des patients asiatiques et la plus faible dose nécessaire doit être utilisée.

Fonction réduite des protéines de transport

Une fonction réduite des protéines de transport hépatiques du type OATP [Organic Anion-Transporting-Polypeptide] peut augmenter l'exposition systémique à l'acide de simvastatine et accroître le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Une fonction réduite peut résulter d'une inhibition exercée par un médicament générant une interaction (p. ex. la ciclosporine) ou chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant pour une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à l'acide de simvastatine et un plus grand risque de myopathie. Le risque de myopathie liée à une forte dose de simvastatine (80 mg) est d'environ 1 % en général, sans test génétique. Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités par une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (voir rubrique 5.2). Quand un génotypage est disponible, il doit être envisagé pour détecter la présence de l'allèle C dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfice/risque avant de prescrire une dose de 80 mg de simvastatine à des patients individuels et les doses élevées seront évitées chez les sujets qui s'avèrent porteurs du génotype CC. Cependant, l'absence de ce gène lors du génotypage n'exclut pas la survenue potentielle d'une myopathie.

Mesure de la créatine-kinase

La créatine-kinase (CK) ne doit pas être mesurée après un effort intense ou en présence de toute autre cause plausible d'élévation de la CK du fait que ceci rend difficile l'interprétation des valeurs. Si les taux de CK sont significativement accrus au départ (> 5 x LSN), ces taux seront remesurés dans les 5 à 7 jours qui suivent afin de confirmer les résultats.

Avant le traitement

Tous les patients débutant un traitement par Ezetimib/Simvastatin AB ou ceux chez qui la dose d'Ezetimib/Simvastatin AB est en cours d'augmentation doivent être informés du risque de myopathie et de la nécessité de signaler rapidement tout cas inexplicé de douleur, de sensibilité douloureuse ou de faiblesse au niveau des muscles.

La prudence est de mise chez les patients ayant des facteurs prédisposant à la rhabdomyolyse. Afin d'établir des valeurs de départ de référence, un taux de CK doit être mesuré avant de commencer le traitement dans les cas suivants:

- Sujets âgés (≥ 65 ans)
- Population féminine
- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie non contrôlée
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate
- Abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque du traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a souffert antérieurement de troubles musculaires sous fibrate ou statine, un traitement par tout produit à base de statine (tel qu'Ezetimib/Simvastatin AB) ne doit être instauré qu'avec prudence. Si les taux de CK sont significativement accrus au départ ($> 5 \times$ LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

En cours de traitement

Si des douleurs, une faiblesse ou des crampes musculaires surviennent chez un patient traité par Ezetimib/Simvastatin AB, son taux de CK doit être mesuré. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement augmentée ($> 5 \times$ LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si les taux de CK sont $< 5 \times$ LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une myopathie est suspectée pour toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM – Immune-Mediated Necrotizing Myopathy) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune se caractérise cliniquement par une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui se prolongent malgré l'arrêt du traitement par la statine (voir rubrique 4.8).

Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK redeviennent normaux, une réintroduction d'Ezetimib/Simvastatin AB ou l'introduction d'une autre statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance étroite.

Une incidence accrue de myopathie a été observée chez les patients dont la posologie avait été augmentée à 80 mg de simvastatine (voir rubrique 5.1). Des mesures périodiques de la CK sont recommandées car elles peuvent être utiles pour identifier des cas de myopathies infracliniques. Cependant, il n'y a pas de certitude que ce type de surveillance puisse éviter une myopathie.

Le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB doit être interrompu temporairement quelques jours avant une chirurgie électorale lourde et quand tout état médical ou chirurgical majeur survient.

Mesures pour réduire le risque de myopathie provoquée par des interactions médicamenteuses (voir également rubrique 4.5).

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente significativement en cas d'utilisation concomitante de l'association ézetimibe/simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels

que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat), ainsi que la ciclosporine, le danazol et le gemfibrozil. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

En raison de la présence de simvastatine dans Ezetimib/Simvastatin AB, le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, de niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem avec certaines doses d'Ezetimib/Simvastatin AB (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique avec Ezetimib/Simvastatin AB. Chez les patients présentant une HFHo, ce risque peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de lomitapide avec Ezetimib/Simvastatin AB (voir rubrique 4.5).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante d'Ezetimib/Simvastatin AB avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et des médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (agents entraînant une multiplication de l'ASC par 5 ou plus) s'avère indispensable, la prise d'Ezetimib/Simvastatin AB doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement. En outre, la prudence est de mise en cas d'association d'Ezetimib/Simvastatin AB avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4: fluconazole, vérapamil ou diltiazem (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et d'Ezetimib/Simvastatin AB doit être évitée.

Ezetimib/Simvastatin AB ne doit pas être administré en association avec des formules systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients pour qui l'administration systémique d'acide fusidique est jugée essentielle, le traitement par statine doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statins en association (voir rubrique 4.5). Le patient doit être invité à consulter immédiatement un médecin s'il développe un quelconque symptôme de faiblesse, de douleur ou de sensibilité sur le plan musculaire.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'une prolongation du traitement par l'acide fusidique sous forme systémique est nécessaire, par ex. pour le traitement d'infections graves, la coadministration d'Ezetimib/Simvastatin AB et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

L'utilisation concomitante d'Ezetimib/Simvastatin AB à des posologies $> 10/20$ mg/jour et de niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) doit être évitée, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2 et 4.5).

De rares cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique), chacun de ces médicaments pouvant entraîner une myopathie lorsqu'il est administré seul.

Lors d'une étude clinique (suivi médian 3,9 ans) incluant des patients à haut risque de maladie cardiovasculaire avec des taux de LDL-C bien contrôlés sous simvastatine 40 mg/jour avec ou sans ézetimibe 10 mg, il n'y a pas eu de bénéfice supplémentaire sur les événements cardiovasculaires suite à l'ajout de niacine (acide nicotinique) à des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour). Par conséquent, les médecins qui envisagent un traitement combiné consistant en simvastatine associée à des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) ou des produits à base de niacine, doivent

soigneusement évaluer les bénéfices et risques potentiels et doivent surveiller les patients avec soin pour détecter tout signe et symptôme de douleur, de sensibilité ou de faiblesse affectant les muscles, en particulier pendant les premiers mois de traitement et lorsque la dose de l'un ou l'autre des médicaments est augmentée.

De plus, dans cette étude, l'incidence de myopathie a été d'environ 0,24 % chez les patients chinois traités par la simvastatine 40 mg ou par l'ézétimibe/simvastatine 10/40 mg, comparativement à 1,24 % chez les patients chinois traités par la simvastatine 40 mg ou par l'ézétimibe/simvastatine 10/40 mg en coadministration avec l'association acide nicotinique à libération modifiée/laropiprant 2000 mg/40 mg. En dépit du fait que la seule population asiatique évaluée dans cette étude clinique était chinoise, étant donné que l'incidence de myopathie est supérieure chez les patients chinois comparés aux non-Chinois, l'administration concomitante d'Ezetimib/Simvastatin AB avec des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) est déconseillée chez les patients asiatiques.

L'acipimox possède une structure proche de celle de la niacine. Bien que l'acipimox n'ait pas été étudié, le risque de toxicité musculaire peut être similaire à celui de la niacine.

L'utilisation combinée d'ézétimibe et de simvastatine à des doses supérieures à 10/20 mg par jour avec l'amiodarone, l'amlodipine, le vérapamil ou le diltiazem doit être évitée. Chez les patients présentant une HFHo, l'utilisation concomitante d'Ezetimib/Simvastatin AB à des posologies supérieures à 10/40 mg avec du lomitapide doit être évitée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Les patients traités par d'autres médicaments connus pour avoir un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 à des doses thérapeutiques, et qui prennent ces médicaments de manière concomitante avec Ezetimib/Simvastatin AB, en particulier de fortes doses d'Ezetimib/Simvastatin AB, peuvent être exposés à un risque accru de myopathie. En cas de coadministration d'Ezetimib/Simvastatin AB avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 (agents multipliant l'ASC par 2-5 environ), un ajustement posologique peut être nécessaire. Pour certains inhibiteurs modérés du CYP3A4, p. ex. le diltiazem, une dose maximale de 10/20 mg d'Ezetimib/Simvastatin AB est recommandée (voir rubrique 4.2).

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). La co-administration de produits inhibiteurs de la BCRP (tels que l'elbasvir et le grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie; Par conséquent, un ajustement de la posologie de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. La co-administration d'elbasvir et de grazoprevir avec la simvastatine n'a pas été étudiée; Cependant, la dose <nom inventé> ne doit pas dépasser 10/20 mg par jour chez les patients recevant un traitement concomitant par des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprevir (voir rubrique 4.5).

La sécurité et l'efficacité d'Ezetimib/Simvastatin AB avec des fibrates n'ont pas été étudiées. Il existe un risque accru de myopathie quand la simvastatine est administrée en concomitance avec des fibrates (surtout le gemfibrozil). Par conséquent, l'utilisation d'Ezetimib/Simvastatin AB est contre-indiquée en association avec le gemfibrozil (voir rubrique 4.3) et déconseillée en association avec d'autres fibrates (voir rubrique 4.5).

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 que simvastatine et ézétimibe/simvastatine) 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'Ezetimib/Simvastatin AB doit être envisagé chez les patients traités par 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 que simvastatine et ézetimibe/simvastatine) et pour plus de conseils sur la surveillance (voir rubrique 4.5).

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). Ezetimib-Simvastatin AB doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Enzymes hépatiques

Dans des essais cliniques contrôlés sur la coadministration d'ézetimibe et de simvastatine, les patients ont présenté des élévations successives des transaminases sériques ($\geq 3 \times$ LSN) (voir rubrique 4.8).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vyturin Efficacy International Trial), 18 144 patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de SCA ont reçu soit l'association ézetimibe/simvastatine 10/40 mg une fois par jour ($n = 9067$), soit simvastatine 40 mg par jour ($n = 9077$). Au cours d'un suivi médian de 6,0 années, l'incidence des élévations successives des transaminases sériques ($\geq 3 \times$ LSN) a été de 2,5 % pour l'association ézetimibe/simvastatine et de 2,3 % pour la simvastatine (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique incluant plus de 9000 patients insuffisants rénaux chroniques randomisés pour recevoir l'association ézetimibe/simvastatine 10/20 mg par jour ($n = 4650$) ou un placebo ($n = 4620$) (suivi médian de 4,9 ans), l'incidence des élévations successives des transaminases sériques ($\geq 3 \times$ LSN) a été de 0,7 % pour l'ézetimibe/simvastatine et de 0,6 % pour le placebo (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de pratiquer des tests de la fonction hépatique avant le début du traitement par Ezetimib/Simvastatin AB et par la suite lorsque c'est cliniquement indiqué. Les patients chez qui la dose est ajustée à 10 mg/80 mg doivent subir un test supplémentaire avant l'ajustement, puis 3 mois après l'ajustement à la dose de 10/80 mg, et par la suite périodiquement (par ex. 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases sériques augmentent; chez ces patients, des mesures seront répétées rapidement et par la suite effectuées plus fréquemment. Si les taux de transaminases montrent des signes probants de progression, en particulier s'ils augmentent jusqu'à $3 \times$ LSN et persistent, le traitement doit être interrompu. Il faut tenir compte du fait que l'ALAT peut provenir des muscles, par conséquent une augmentation simultanée de l'ALAT et de la CK peut indiquer une myopathie (voir ci-dessus la rubrique Myopathie/ Rhabdomyolyse).

Après la mise sur le marché, de rares cas d'insuffisance hépatique fatals et non fatals ont été rapportés chez des patients prenant des statines, y compris la simvastatine. Si des lésions hépatiques graves avec des symptômes cliniques et/ou une hyperbilirubinémie ou un ictère se déclarent pendant le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB, il convient d'arrêter immédiatement le traitement. Si aucune autre cause n'est trouvée, ne pas reprendre le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB.

Ezetimib/Simvastatin AB doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Insuffisance hépatique

Comme les effets d'une exposition accrue à l'ézetimibe sont inconnus chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère, Ezetimib/Simvastatin AB n'est pas recommandé dans ce cas (voir rubrique 5.2).

Diabète

Certaines données probantes semblent indiquer que les statines, en tant que classe, augmentent la glycémie et qu'elles peuvent entraîner chez certains patients à haut risque de diabète futur, un taux d'hyperglycémie justifiant une prise en charge formelle du diabète. Cependant, ce risque est compensé par la réduction du risque vasculaire grâce aux statines et ne devrait donc pas constituer une raison d'arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², élévation des triglycérides, hypertension) doivent être surveillés à la fois sur le plan clinique et le plan biochimique conformément aux directives nationales.

Population pédiatrique (10 à 17 ans)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézétimibe coadministré avec la simvastatine chez des patients de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé chez des adolescents garçons (au moins au Stade II de l'échelle de Tanner) et filles en post-ménarche depuis au moins un an.

Dans cette étude contrôlée limitée, il n'y a généralement pas eu d'effet décelable sur la croissance ou la

maturation sexuelle des adolescents garçons ou filles, ni sur la longueur du cycle menstruel des filles. Toutefois, les effets de l'ézétimibe sur la croissance et la maturation sexuelle n'ont pas été étudiés au-delà de 33 semaines de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe coadministré avec des doses de simvastatine supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques de 10 à 17 ans.

L'ézétimibe n'a pas été étudié chez des patients de moins de 10 ans ni chez des filles en préménarche (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'efficacité à long-terme du traitement par l'ézétimibe chez des patients de moins de 17 ans pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée.

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies (voir cidessus et rubriques 4.3 et 4.5).

Anticoagulants

Si Ezetimib/Simvastatin AB est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le temps de prothrombine exprimé en INR [International Normalised Ratio] doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.5).

Maladies interstitielles pulmonaires

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été rapportés avec certaines statines, dont la simvastatine, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.8). Les signes évocateurs peuvent inclure dyspnée, toux non-productive et détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte une pneumopathie interstitielle diffuse chez un patient, le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB doit être arrêté.

Excipients

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

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

De multiples mécanismes peuvent contribuer aux interactions possibles avec les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase. Les médicaments ou produits à base de plantes inhibant certaines voies enzymatiques (CYP3A4, par exemple) et / ou transporteurs (OATP1B, par exemple) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de simvastatine et de l'acide de simvastatine et entraîner un risque accru de myopathie / rhabdomyolyse.

Consultez les informations de prescription de tous les médicaments utilisés simultanément pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions possibles avec la simvastatine et / ou sur le potentiel de modifications de l'enzyme ou du transporteur, ainsi que sur des ajustements possibles de la posologie et du schéma thérapeutique.

Interactions pharmacodynamiques

Interactions avec des agents hypolipémiants pouvant causer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls

Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, augmente en cas d'administration concomitante de simvastatine avec des fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique de la simvastatine avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine (voir ci-dessous « Interactions pharmacocinétiques » et les rubriques 4.3 et 4.4). De rares cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante de simvastatine et de doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine (voir rubrique 4.4).

Les fibrates peuvent majorer l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner une lithiase biliaire. Une étude préclinique réalisée chez le chien a montré que l'ézetimibe augmentait la teneur en cholestérol dans la bile vésiculaire (voir rubrique 5.3). Bien que la pertinence de ces résultats chez l'être humain ne soit pas établie, l'association d'Ezetimib/Simvastatin AB et de fibrates n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Les recommandations de prescription pour les agents causant des interactions sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont fournies dans le texte; voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Interactions médicamenteuses associées à un risque accru de myopathie/ rhabdomyolyse

Agents causant des interactions	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du CYP3A4, p. ex.: Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Érythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de protéase du VIH (p. ex. nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Ciclosporine	Contre-indiqués avec Ezetimib/Simvastatin AB

Danazol Gemfibrozil	
Autres fibrates Acide fusidique	Déconseillés avec Ezetimib/Simvastatin AB
Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour)	Patients asiatiques: déconseillé avec Ezetimib/Simvastatin AB
Amiodarone Amlodipine Vérapamil Diltiazem Niacine (≥ 1 g/jour) Elbasvir Grazoprévir	Ne pas dépasser 10/20 mg d'Ezetimib/Simvastatin AB par jour
Lomitapide	Pour les patients présentant une HFHo: ne pas dépasser 10/40 mg d'Ezetimib/Simvastatin AB par jour
Daptomycine	Un arrêt temporaire d'Ezetimib/Simvastatin AB doit être envisagé chez les patients traités par daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques (voir rubrique 4.4).
Ticagrélor	Des doses journalières d'Ezetimib/Simvastatin AB supérieures à 10/40 mg/jour ne sont pas recommandées
Jus de pamplemousse	Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB

Effets d'autres médicaments sur ézetimibe/simvastatine

Ezetimibe/simvastatine

Niacine: Dans une étude réalisée chez 15 adultes sains, l'administration concomitante d'ézetimibe/simvastatine (10/20 mg par jour pendant 7 jours) a entraîné une légère augmentation des ASC moyennes de la niacine (22 %) et de l'acide nicotinique (19 %) administrés en tant que comprimés à libération prolongée de NIASPAN (1000 mg pendant 2 jours et 2000 mg pendant 5 jours après un petit-déjeuner pauvre en graisses). Dans la même étude, l'administration concomitante de NIASPAN a légèrement augmenté les ASC moyennes de l'ézetimibe (9 %), de l'ézetimibe total (26 %), de la simvastatine (20 %) et de la simvastatine acide (35 %) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec des doses plus élevées de simvastatine.

Ezetimibe

Antiacides: L'administration simultanée d'antiacides a réduit le taux d'absorption de l'ézetimibe mais n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'ézetimibe. Cette diminution du taux d'absorption d'ézetimibe n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Cholestyramine: L'administration simultanée de cholestyramine a réduit d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide). La diminution supplémentaire du LDL-C résultant de l'ajout de l'association ezetimibe/simvastatine à la cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Ciclosporine: Dans une étude réalisée chez 8 patients après greffe rénale, présentant une clairance de la créatinine de ≥ 50 ml/min sous une dose stable de ciclosporine, l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézetimibe a entraîné une multiplication par 3,4 (intervalle de 2,3 à 7,9 fois) de l'ASC moyenne pour l'ézetimibe total par comparaison à des témoins sains d'une autre étude (n=17) recevant

de l'ézétimibe seul. Dans une autre étude, un greffé rénal atteint d'une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux autres médicaments, a montré une exposition 12 fois plus grande à l'ézétimibe total par comparaison aux témoins recevant de l'ézétimibe seul. Dans une étude en cross-over sur deux périodes chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une dose unique de 100 mg de ciclosporine au 7^{ème} jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (intervalle allant de 10 % de diminution à 51 % d'augmentation) par comparaison à l'administration d'une dose unique de 100 mg de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée n'a été menée sur l'effet d'une coadministration d'ézétimibe sur l'exposition à la ciclosporine chez des patients ayant subi une greffe rénale. L'administration concomitante d'Ezetimib/Simvastatin AB avec la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fibrates: L'administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil a augmenté 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, la coadministration d'Ezetimib/Simvastatin AB est contre-indiquée avec le gemfibrozil et est déconseillée avec d'autres fibrates (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Simvastatine

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque de myopathie et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité inhibitrice sur l'HMG-CoA réductase dans le plasma lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat.

L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télichromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.

L'association de simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée ainsi qu'avec le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (voir rubrique 4.3). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (agents multipliant l'ASC environ par 5 ou plus) s'avère indispensable, le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement. La prudence est de mise lors de l'association d'Ezetimib/Simvastatin AB avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4: fluconazole, vérapamil ou diltiazem (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Fluconazole: De rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante de simvastatine et de fluconazole (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine: Le risque de myopathie/ rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine avec Ezetimib/Simvastatin AB; par conséquent, l'utilisation avec la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été démontré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'augmentation de l'ASC pour la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4 et/ou de l'OATP1B1.

Danazol: Le risque de myopathie/rhabdomyolyse est accru lors de l'administration concomitante de danazol avec Ezetimib/Simvastatin AB; par conséquent l'utilisation du danazol est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Gemfibrozil: Le gemfibrozil multiplie l'ASC de la simvastatine acide par 1,9, peut-être en raison d'une inhibition de la voie de glucuronidation et/ou de l'OATP1B1 (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'administration concomitante avec le gemfibrozil est contre-indiquée.

Acide fusidique: Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être accru par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique avec des statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas mortels) ont été rapportés chez des patients recevant cette combinaison.

Si un traitement par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir rubrique 4.4).

Amiodarone: L'administration concomitante d'amiodarone avec la simvastatine augmente le risque de myopathie et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Dans un essai clinique, une myopathie a été signalée chez 6 % des patients traités par la simvastatine 80 mg et par l'amiodarone. Par conséquent, la dose d'Ezetimib/Simvastatin AB ne doit pas dépasser 10 mg /20 mg par jour chez les patients traités de façon concomitante par l'amiodarone.

Inhibiteurs calciques:

- *Vérapamil:* Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine 40 mg ou 80 mg (voir rubrique 4.4). Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de simvastatine avec du vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide; ceci est probablement dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, la dose d'Ezetimib/Simvastatin AB ne doit pas dépasser 10 mg /20 mg par jour chez les patients traités de façon concomitante par le vérapamil.

- *Diltiazem:* Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de diltiazem avec la simvastatine 80 mg (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem avec la simvastatine a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide; ceci est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, la dose d'Ezetimib/Simvastatin AB ne doit pas dépasser 10 mg /20 mg par jour chez les patients traités de façon concomitante par le diltiazem.

- *Amlodipine:* Les patients sous amlodipine traités concomitamment avec la simvastatine sont exposés à un risque accru de myopathie. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, la dose d'Ezetimib/Simvastatin AB ne doit pas dépasser 10 mg /20 mg par jour chez les patients traités de façon concomitante par l'amlodipine.

Lomitapide:

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante de lomitapide avec la simvastatine (voir rubrique 4.3 et 4.4). Par conséquent, chez les patients atteints d'HFHo, la dose d'Ezetimib/Simvastatin AB ne doit pas dépasser 10/40 mg par jour en cas de traitement concomitant par le lomitapide.

Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4:

Les patients prenant des médicaments connus pour avoir un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4 en concomitance avec Ezetimib/Simvastatin AB, en particulier de fortes doses d'Ezetimib/Simvastatin AB, sont exposés à un risque accru de myopathie (voir rubrique 4.4).

Ticagrelor : L'administration concomitante du ticagrélor avec la simvastatine a augmenté de 81% la Cmax de la simvastatine et de 56% son ASC, et elle a augmenté de 64% la Cmax de la simvastatine acide et de 52% son ASC, les valeurs individuelles étant multipliées par 2 à 3 dans certains cas. L'administration concomitante de ticagrélor avec des doses de simvastatine dépassant 40mg/jour pourrait causer des effets indésirables dus à la simvastatine qu'il convient d'évaluer par rapport aux bénéfices potentiels. La simvastatine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du

ticagrélor. L'administration concomitante de ticagrélor avec des doses de simvastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée.

Inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1:

La simvastatine acide est un substrat de la protéine de transport OATP1B1. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1 pourrait conduire à des concentrations plasmatiques augmentées de simvastatine acide et à un risque accru de myopathie (voir sections 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) : L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP, y compris les produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Jus de pamplemousse: le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (dépassant 1 litre par jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, il convient d'éviter la prise de jus de pamplemousse au cours d'un traitement par Ezetimib/Simvastatin AB.

Colchicine: Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients prenant cette association.

Rifampicine: La rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4, les patients qui débutent un traitement au long cours par la rifampicine (par ex. traitement de la tuberculose) pourraient subir une perte d'efficacité de la simvastatine. Dans une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique pour la simvastatine acide a été réduite de 93% lors de l'administration concomitante de rifampicine.

Niacine: Des cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été observés avec la simvastatine coadministrées avec des doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) de niacine (voir rubrique 4.4).

Daptomycine: Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être plus élevé lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que simvastatine et ézetimibe/simvastatine) avec la daptomycine (voir rubrique 4.4).

Effets d'ézetimibe/simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Ezetimibe:

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

Anticoagulants: Dans une étude chez 12 volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézetimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine ni sur le temps de prothrombine. Cependant, durant la période postcommercialisation, il y a eu des cas signalés d'augmentation de l'International Normalised Ratio (INR) chez des patients prenant de l'ézetimibe en association à la warfarine ou la fluindione. Si Ezetimib/Simvastatin AB est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

Simvastatine

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés via le cytochrome P450 3A4.

Anticoagulants oraux: Dans deux études cliniques, l'une menée chez des volontaires sains et l'autre chez des patients atteints d'hypercholestérolémie, la simvastatine 20-40 mg/jour a quelque peu potentialisé l'effet des anticoagulants coumariniques: le temps de prothrombine, exprimé en tant qu'International Normalized Ratio (INR), a montré une augmentation depuis la valeur de départ de 1,7 à 1,8 et de 2,6 à 3,4, respectivement dans les études incluant des volontaires sains et des patients. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez des patients prenant des anticoagulants coumariniques, le temps de prothrombine doit être mesuré avant l'instauration d'Ezetimib/Simvastatin AB et cette mesure sera répétée assez fréquemment au début du traitement pour assurer qu'aucune altération significative du temps de prothrombine ne se produit. Une fois qu'un temps de prothrombine stable a été documenté, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous anticoagulants coumariniques. Si la dose d'Ezetimib/Simvastatin AB est modifiée ou le traitement arrêté, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ni à des variations du temps de prothrombine chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Population pédiatrique

Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez des adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'athérosclérose constitue un processus chronique, et normalement l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse ne devrait avoir que peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

Ezétimibe/simvastatine

Ezetimib/Simvastatin AB est contre-indiqué pendant la grossesse. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'association ézetimibe/simvastatine pendant la grossesse. Les études chez l'animal portant sur le traitement combiné ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Simvastatine

La sécurité d'emploi de la simvastatine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été signalés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, dans une analyse relative au suivi prospectif d'environ 200 grossesses exposées au cours du premier trimestre à la simvastatine ou à un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales a été comparable à celle observée dans la population générale. Ce nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation de $\geq 2,5$ fois la survenue d'anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant la simvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par la simvastatine peut réduire les taux foetaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. Pour cette raison, Ezetimib/Simvastatin AB ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, ni chez celles qui

tentent d'être enceintes ou qui pensent l'être. Le traitement par Ezetimib/Simvastatin AB doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été établi que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

Ezétimibe

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse.

Allaitement

Ezetimib/Simvastatin AB est contre-indiqué pendant l'allaitement. Des études réalisées chez le rat ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait. On ignore si les composants actifs d'Ezetimib/Simvastatin AB sont excrétés dans le lait maternel humain (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Ezétimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les effets de l'ézétimibe sur la fertilité humaine. L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

Simvastatine

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les effets de la simvastatine sur la fertilité humaine. La simvastatine n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été effectuée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait qu'une sensation vertigineuse a été rapportée.

4.8 Effets indésirables

- 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 ($<1/10\ 000$);
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de l'association ézétimibe/simvastatine (ou de l'administration concomitante d'ézétimibe et de simvastatine, équivalente à l'association ézétimibe/simvastatine) a été évaluée chez environ 12 000 patients dans les études cliniques.

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des études cliniques de l'association ézétimibe/simvastatine chez des patients traités par l'association ézétimibe/simvastatine (N = 2404) et e à une incidence plus grande qu'avec le placebo (N = 1340), chez des patients traités par Ezetimib/Simvastatin AB (n = 9 595) et à une incidence plus grande que les statines administrées seules (n = 8 883), au cours des études cliniques d'ézétimibe ou de simvastatine, et/ou ont été rapportés depuis la commercialisation d'Ezetimib/Simvastatin AB ou d'ézétimibe ou de simvastatine. Ces effets indésirables sont présentés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Tableau 1

Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Fréquence	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	thrombocytopénie; anémie
Affections du système immunitaire	
Très rare	anaphylaxie
Fréquence indéterminée	hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	perte de l'appétit
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	troubles du sommeil; insomnie
Fréquence indéterminée	dépression
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	étourdissements ; maux de tête ; paresthésies
Fréquence indéterminée	neuropathie périphérique ; troubles de la mémoire ; Myasthénie
Affection oculaires	
Rare	vision floue; troubles visuels; Myasthénie oculaire
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	bouffées de chaleur; hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	toux ; dyspnée ; pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	douleurs abdominales ; gêne abdominale ; douleurs abdominales hautes ; dyspepsie ; flatulence ; nausées ; vomissements ; météorisme abdominal ; diarrhée ; sécheresse buccale ; reflux gastro-œsophagien
Fréquence indéterminée	constipation; pancréatite; gastrite
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	hépatite/jaunisse; insuffisance hépatique fatale et non fatale ; lithiase biliaire ; cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	prurit; rash; urticaire
Très rare	éruptions lichénoïdes induites par le médicament
Fréquence indéterminée	alopécie; érythème multiforme; angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	myalgie
Peu fréquent	arthralgie ; crampes musculaires ; faiblesse musculaire ; gêne musculo-squelettique ; douleurs cervicales ; douleurs des extrémités ; douleurs dorsales ; douleur musculo-squelettique
Très rare	rupture musculaire

Résumé des caractéristiques du produit

Fréquence indéterminée	crampes musculaires, myopathie* (dont myosite) ; rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4) ; tendinopathies, parfois compliquées d'une rupture ; myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM)**.
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	gynécomastie
Fréquence indéterminée	dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	

Peu fréquent	asthénie ; douleur à la poitrine ; fatigue ; malaise ; œdème périphérique
Fréquence indéterminée	douleur
Investigations	
Fréquent	augmentation des ALAT et/ou ASAT ; augmentation des CPK
Peu fréquent	augmentation de la bilirubinémie ; augmentation de l'uricémie ; augmentation de la gamma-glutamyltransférase ; augmentation de l'INR ; présence de protéine dans les urines ; diminution du poids
Fréquence indéterminée	élévation des phosphatases alcalines ; anomalies des tests fonctionnels hépatiques

* Dans une étude clinique, des cas de myopathie sont apparus fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de simvastatine, par rapport aux patients traités par 20 mg/jour (1,0% vs 0,02%, respectivement) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

**De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par : une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine ; une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ; une amélioration sous traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Dans une étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, successives) ont été observées chez 3 % (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, comparativement à 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie; ces chiffres ont été respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation de la CK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Cet essai ne convenait pas pour la comparaison des effets indésirables rares.

Patients atteints de maladie cardiaque coronaire et présentant des antécédents de SCA

Dans l'étude IMPROVE-IT (voir rubrique 5.1), menée chez 18.144 patients traités soit par l'association ézétimibe/simvastatine 10/40 mg (n = 9067; dont 6 % a reçu une posologie augmentée à 10/80 mg d'ézétimibe/simvastatine), soit par la simvastatine 40 mg (n = 9077; dont 27 % a reçu une posologie augmentée à 80 mg de simvastatine), les profils de sécurité ont été similaires pendant une période médiane de suivi de 6,0 ans. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables ont été de 10,6% chez les patients traités ézétimibe/simvastatine et de 10,1% chez les patients traités par la simvastatine. L'incidence de myopathie a été de 0,2 % pour l'association ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % pour la simvastatine, la myopathie étant définie ici comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexplicée avec CK sérique $\geq 10 \times$ LSN ou avec deux observations successives de CK ≥ 5 et $< 10 \times$ LSN. L'incidence de rhabdomyolyse a été de 0,1 % pour l'association ézétimibe/simvastatine et de 0,2 % pour la simvastatine, la rhabdomyolyse étant définie ici comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexplicée avec CK sérique $\geq 10 \times$ LSN et atteinte rénale prouvée, ou avec CK $\geq 5 \times$ LSN et $< 10 \times$ LSN à deux occasions successives et atteinte rénale prouvée, ou encore avec CK sérique $\geq 10\ 000$ UI/l sans atteinte rénale prouvée. L'incidence d'élévations successives des transaminases ($\geq 3 \times$ LSN) a été de 2,5 % pour l'association ézétimibe/simvastatine et de 2,3 % pour la simvastatine (voir rubrique 4.4). Des effets indésirables liés à la vésicule biliaire ont été rapportés chez 3,1 % des patients traités par l'association ézétimibe/simvastatine versus 3,5 % des patients traités par la simvastatine. L'incidence des hospitalisations pour cholécystectomie a été de 1,5 % dans les deux groupes de

traitement. Un cancer (défini comme toute nouvelle affection maligne) a été diagnostiqué au cours de l'étude chez 9,4 % des patients sous ézétimibe/simvastatine versus 9,5 % sous simvastatine.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Dans l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (voir rubrique 5.1), chez plus de 9000 patients traités recevant l'association ézétimibe/simvastatine 10/20 mg par jour (n = 4650) ou un placebo (n = 4620), les profils de sécurité ont été comparables pendant une période de suivi médian de 4,9 ans. Dans cet essai, seuls les effets indésirables graves et les arrêts de traitement dus à tout effet indésirable ont été rapportés. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été comparables (10,4 % chez les patients traités par l'association ézétimibe/simvastatine, et 9,8 % chez ceux recevant un placebo) (voir rubrique 4.4). L'incidence de myopathie/rhabdomyolyse a été de 0,2 % chez les patients traités par ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % chez ceux recevant le placebo. Des élévations successives des transaminases ($> 3 \times$ LSN) se sont produites chez 0,7 % des patients traités par l'association ézétimibe/simvastatine comparativement à 0,6 % de ceux traités par placebo. Dans cet essai, il n'y a pas eu d'augmentations statistiquement significatives dans l'incidence de certains effets indésirables préspecifiés, tels que cancer (9,4 % pour l'association ézétimibe/simvastatine et 9,5 % pour le placebo), hépatite, cholécystectomie ou complication de calculs biliaires ou de pancréatite.

Valeurs de laboratoire

Dans les études cliniques sur la coadministration, l'incidence des augmentations cliniquement importantes des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, successives) a été de 1,7 % pour les patients traités par l'association ézétimibe/simvastatine. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et sont revenues aux valeurs de départ après l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Des élévations cliniquement significatives de la CK ($\geq 10 \times$ LSN) ont été observées chez 0,2 % des patients traités par l'association ézétimibe/simvastatine.

Expérience post-commercialisation

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, incluant certaines des manifestations suivantes: angio-oedème, syndrome de type lupus, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopenie, éosinophilie, vitesse de sédimentation augmentée, arthrite et arthralgie, urticaire, réaction de photosensibilité, fièvre, bouffées congestives, dyspnée et malaise.

Des augmentations dans l'HbA1c et la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont la simvastatine.

De rares cas d'atteinte cognitive ont été rapportés après la commercialisation (p. ex.: perte de mémoire, oubli, amnésie, atteinte de la mémoire, confusion) en association avec le traitement par statine, dont la simvastatine. Les cas rapportés sont généralement non graves, et réversibles après arrêt du traitement par statine, avec des délais variables d'apparition des symptômes (de 1 jour à des années) et de disparition des symptômes (médiane de 3 semaines).

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés avec certaines statines:

- troubles du sommeil, dont cauchemars
- dysfonction sexuelle
- diabète: La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², élévation des triglycérides, antécédents d'hypertension).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

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

Association d'ézétimibe et de simvastatine

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être utilisées. L'association d'ézétimibe (1000 mg/kg) et de simvastatine (1000 mg/kg) a été bien tolérée dans les études de toxicité aiguë par voie orale chez la souris et le rat. Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé chez ces animaux. La DL50 orale estimée pour les deux espèces était de ≥ 1000 mg/kg pour l'ézétimibe et ≥ 1000 mg/kg pour la simvastatine.

Ezétimibe

Dans des études cliniques, l'administration d'ézétimibe à 50 mg/jour à 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours, ou à 40 mg/jour à 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 effets indésirables. Les événements indésirables rapportés n'ont pas inclus de cas grave. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3000 mg/kg chez le chien.

Simvastatine

Quelques cas de surdosage ont été rapportés; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients se sont rétablis sans séquelle.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec d'autres agents hypolipémiants, code ATC: C10BA02.

Ezetimib/Simvastatin AB est un agent hypolipémiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés et inhibe la synthèse endogène du cholestérol.

Mécanisme d'action

Association ezétimibe/simvastatine

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène.

Ezetimib/Simvastatin AB contient de l'ézétimibe et de la simvastatine, deux agents hypolipémiants dotés de mécanismes d'action complémentaires. Ezetimib/Simvastatin AB réduit le cholestérol total (C-total), le LDL-C, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non lié aux lipoprotéines de haute 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.

Ezétimibe

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. L'ézétimibe est actif par voie orale et a un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (p. ex. statines, chélateurs de l'acide biliaire [résines], 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, entraînant une diminution de l'apport de cholestérol intestinal au foie; les statines diminuent quant à elles la synthèse du cholestérol dans le foie. Conjointement, ces deux mécanismes distincts fournissent une diminution complémentaire du cholestérol. Dans une étude clinique de 2 semaines menée chez 18 patients hypercholestérolémiques, l'ézétimibe a entraîné une inhibition de 54% de l'absorption du cholestérol intestinal comparativement au placebo.

Plusieurs études précliniques ont été réalisées afin de déterminer la sélectivité de l'ézétimibe pour inhiber l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [14C]-cholestérol sans exercer 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.

Simvastatine

Après absorption orale, la simvastatine, une lactone inactive, est hydrolysée dans le foie, devenant la forme correspondante active de bêta-hydroxyacide, laquelle exerce une puissante activité inhibitrice sur l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl CoA réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, une étape précoce et limitant la vitesse dans la biosynthèse du cholestérol.

La simvastatine abaisse les concentrations du LDL-C qu'elles soient normales ou augmentées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL – Very-Low-Density Protein) et sont catabolisées principalement par le récepteur à haute affinité LDL. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-C) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-C et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément l'HDL-C et réduit les TG plasmatiques. Ces changements ont pour effet de réduire les ratios cholestérol total/ HDL-C et LDL-C/ HDL-C.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études cliniques contrôlées, l'association ézétimibe/simvastatine a significativement réduit le cholestérol total, le LDL-C, les Apo B, les TG et le non-HDL-C, et a augmenté le HDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie.

Prévention des événements cardiovasculaires

L'association ézétimibe/simvastatine a démontré sa capacité à réduire les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients présentant une maladie cardiaque coronaire et des antécédents de SCA.

IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) était une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, versus comparateur actif, menée chez 18.144 patients recrutés dans les 10 jours suivant une hospitalisation pour syndrome coronarien aigu (SCA; infarctus du myocarde aigu ou angor instable). Au moment de l'inclusion pour SCA, les patients avaient un taux LDL-C équivalant soit à ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) s'ils n'avaient pas suivi de traitement hypolipémiant

préalable, soit à ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) s'ils avaient déjà suivi un tel traitement hypolipémiant. Tous les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit l'association ézétimibe/simvastatine 10/40 mg (n = 9067) soit la simvastatine 40 mg (n = 9077) et ont été suivis pendant une période médiane de 6,0 années).

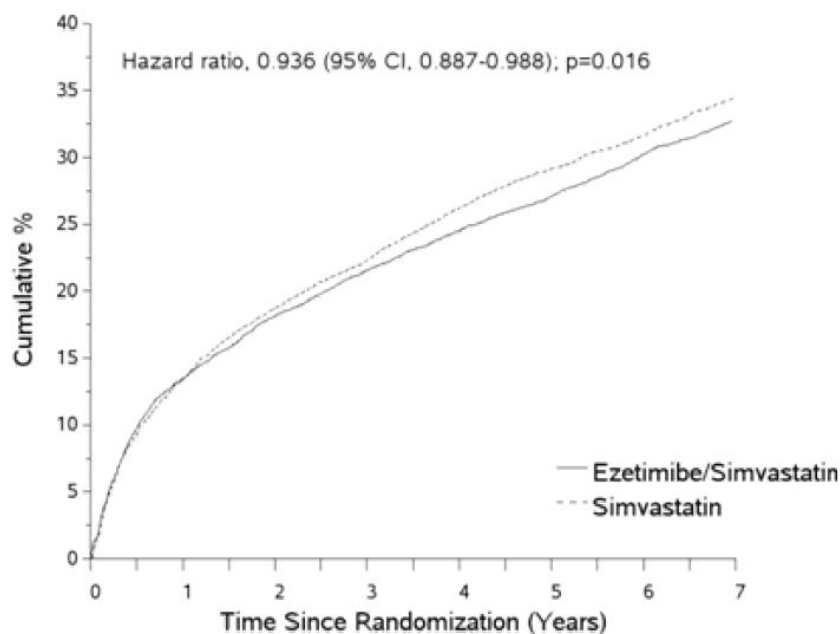
Les patients avaient un âge moyen de 63,6 ans; 76 % étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne et 27 % étaient diabétiques. La valeur moyenne du LDL-C au moment de l'événement qualifiant l'entrée dans l'étude était de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pour ceux sous traitement hypolipémiant (n = 6390) et de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) pour ceux non traités par hypolipémiant antérieur (n = 11.594). Avant l'hospitalisation pour le SCA qualifiant l'inclusion dans l'étude, 34 % des patients étaient sous traitement par statine. Après un an, le LDL-C moyen des patients toujours sous traitement était de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) dans le groupe simvastatine en monothérapie. Les valeurs lipidiques ont été généralement été recueillies pour les patients poursuivant le traitement de l'étude.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, des événements coronariens majeurs (ceux-ci étant définis comme un infarctus du myocarde non fatal, un angor instable documenté nécessitant une hospitalisation ou toute intervention de revascularisation coronaire pratiquée au moins 30 jours après la randomisation aux groupes de traitement) et un AVC non fatal. L'étude a démontré que le traitement par l'association ézétimibesimvastatine a fourni un bénéfice supplémentaire dans la réduction du critère d'évaluation composite principal à savoir le décès d'origine cardiovasculaire, un événement coronarien majeur et un AVC non fatal, par comparaison au traitement par la simvastatine seule (réduction du risque relatif de 6,4 %, p = 0,016). Le critère d'évaluation principal s'est produit chez 2572 patients sur 9067 (taux de 32,72 % à 7 ans selon Kaplan-Meier [KM]) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, et chez 2742 patients sur 9077 patients (taux de 34,67% à 7 ans selon KM) dans le groupe simvastatine seule (voir Figure 1 et Tableau 2). La mortalité totale est restée inchangée dans ce groupe à haut risque (voir Tableau 2).

Un bénéfice global a été observé pour tous les AVC; cependant il y a eu une petite augmentation nonsignificative des AVC hémorragiques dans le groupe ézétimibe/simvastatine par rapport au groupe statine seule (voir Tableau 2). Le risque d'AVC hémorragique lorsque l'ézétimibe est coadministré avec des statines plus puissantes n'a pas été évalué dans des études à long-terme.

L'effet du traitement par ézétimibe/simvastatine a généralement été cohérent sur l'ensemble des résultats recueillis dans de nombreux sous-groupes tels que: sexe, âge, race, antécédents médicaux de diabète, taux de lipides au départ, traitement antérieur par statine, AVC antérieur et hypertension.

Figure 1: Effet de l'association ézétimibe/simvastatine sur le critère d'évaluation composite principal comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, un événement coronarien majeur ou un AVC non fatal



Subjects at risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimibe/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906	
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857	

Tableau 2
Événements cardiovasculaires majeurs par groupe de traitement chez tous les patients randomisés dans l'étude IMPROVE-IT

Résultats	Ezetimibe/simvastatine 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatine 40 mg ^b (N=9077)		Risque relatif (Hazard ratio) (IC à 95%)	Valeur p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Critère d'efficacité composite principal						
(Décès d'origine cardiovasculaire, événements coronariens majeurs et AVC non fatal)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Critère d'efficacité composite secondaire						
Décès dû à une maladie cardiaque coronaire, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation coronaire urgente après 30 jours	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Événement coronarien majeur, AVC non fatal, décès (toutes causes)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, toute revascularisation, AVC non fatal	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Composants pour critère d'évaluation composite principal et critères d'efficacité sélectionnés (premières apparitions de l'événement spécifié à n'importe quel moment)						
Décès d'origine cardiovasculaire	537	6,89%	538	6,84%	1,000	0,997

					(0,887, 1,127)	
Événement coronaire majeur:						
Infarctus du myocarde non fatal	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angor instable nécessitant une hospitalisation	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularisation coronaire après 30 jours	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
AVC non fatal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Tout infarctus du myocarde (fatal et non fatal)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Tous les AVC (fatal et non fatal)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
AVC non hémorragique ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
AVC hémorragique	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Décès toute cause	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a chez 6%, ajustement posologique de l'ézétimibe/simvastatine à 10/80 mg.

^b chez 27%, ajustement posologique de la simvastatine à 80 mg.

^c Estimation de Kaplan-Meier à 7 ans.

^d inclut un AVC ischémique ou un AVC de type indéterminé.

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double-aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 8 semaines, 240 patients ayant une hypercholestérolémie, déjà traités par la simvastatine en monothérapie et n'atteignant pas l'objectif du NCEP (National Cholesterol Education Program) pour le LDL-C (2,6 à 4,1 mmol/l [100 à 160 mg/dl] selon les caractéristiques initiales), ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo, en association avec leur traitement par la simvastatine en cours. Chez les patients sous simvastatine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C au départ (~80 %), les patients randomisés à l'ézétimibe coadministré avec la simvastatine ont été significativement plus nombreux à atteindre leur objectif LDL-C en fin d'étude comparés aux patients randomisés au placebo coadministré avec la simvastatine, à savoir respectivement 76% et 21,5%.

Les réductions correspondantes du LDL-C pour l'ézétimibe ou le placebo coadministré avec la simvastatine ont également été statistiquement différentes (respectivement 27 % ou 3 %). En outre, l'ézétimibe coadministré avec la simvastatine a significativement diminué le cholestérol total, les Apo B et les triglycérides par rapport au placebo coadministré avec la simvastatine.

Dans une étude multicentrique, en double-aveugle d'une durée de 24 semaines, 214 patients diabétiques de type 2 traités par des thiazolidinediones (rosiglitazone ou pioglitazone) depuis au moins 3 mois et

par la simvastatine 20 mg depuis au moins 6 semaines, avec un LDL-C moyen de 2,4 mmol/l (0,93 g/dl), ont été randomisés pour recevoir soit la simvastatine 40 mg ou les substances actives coadministrées équivalentes à l'association ézétimibe/simvastatine 10/20 mg. L'association ézétimibe/simvastatine 10mg/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose de simvastatine à 40 mg pour réduire davantage le LDL-C (-21 % et 0 %, respectivement), le cholestérol total (-14% et -1 %, respectivement), les Apo-B (-14 % et -2 %, respectivement), et le non HDL-C (-20 % et -2 %, respectivement), en plus de réductions observées avec la simvastatine 20 mg. Les résultats pour l'HDL-C et les TG entre les deux groupes de traitement n'ont pas été significativement différents. Les résultats n'ont pas été affectés par le type de traitement par thiazolidinediones.

L'efficacité des différents dosages de l'association ézétimibe/simvastatine (10/10 mg jusqu'à 10/80 mg/jour) a été démontrée dans une étude multicentrique de 12 semaines, en double-aveugle et contrôlée par placebo, qui a inclus toutes les doses disponibles de l'association ézétimibe/simvastatine et toutes les doses correspondantes de simvastatine. Lors de la comparaison entre les patients ayant reçu toutes les doses d'ézétimibe/simvastatine et ceux ayant reçu toutes les doses de simvastatine, l'association ézétimibe/simvastatine a significativement réduit le cholestérol total, le LDL-C et les TG (voir tableau 3), ainsi que les Apo-B (respectivement -42 % et -29 %), le non-HDL-C (respectivement -49 % et -34 %) et la protéine C-réactive (respectivement 33 % et -9 %). Les effets de l'association ézétimibe/simvastatine sur le HDL-C ont été similaires aux effets observés avec la simvastatine. Une analyse complémentaire a montré que l'association ézétimibe/simvastatine a significativement augmenté le HDL-C comparé au placebo.

Tableau 3

Réponse à l'association ézétimibe/simvastatine chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire (Variation moyenne^a en % par rapport aux valeurs de départ avant traitement^b)

Traitement (Dose journalière)	N	Cholestérol total	LDL-C	HDL-C	TG ^a
Données compilées (toutes doses d'ézétimibe/simvastatine) ^c	353	- 38	-53	+8	-28
Données compilées (toutes doses de simvastatine) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ézétimibe 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ézétimibe/simvastatine par dose					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatine par dose					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Pour les triglycérides, variation médiane en % par rapport aux valeurs de départ

^b Valeurs de départ – sans traitement hypolipémiant

^c Les doses compilées d'ézétimibe/simvastatine (10/10-10/80) ont significativement réduit le cholestérol total, le LDL-C et les TG par comparaison avec la simvastatine, et ont significativement augmenté le HDL-C par comparaison avec le placebo.

Dans une étude au schéma similaire, les résultats de tous les paramètres lipidiques ont généralement été cohérents. Dans une analyse des données compilées de ces deux études, la réponse lipidique à l'association ézetimibe/simvastatine a été similaire chez les patients ayant des taux de TG supérieurs ou inférieurs à 200 mg/dl.

Dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, en double aveugle (ENHANCE), 720 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été randomisés pour recevoir 10 mg d'ézetimibe en association à 80 mg de simvastatine (n = 357) ou 80 mg de simvastatine (n = 363) pendant 2 ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'association ézetimibe/simvastatine sur l'épaisseur intima-média (EIM) de l'artère carotide par rapport à la simvastatine en monothérapie. L'impact de ce marqueur de substitution sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été démontré.

Le critère d'évaluation principal, la variation dans l'EIM moyenne des 6 segments de l'artère carotide, n'a pas montré de différence significative ($p = 0,29$) entre les deux groupes de traitement tel que mesuré par échographie en mode B. Avec l'association ézetimibe 10 mg/simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine 80 mg seule, l'épaississement intima-média a augmenté respectivement de 0,0111 mm et 0,0058 mm, pendant les 2 ans de la durée de l'étude (EIM carotidienne moyenne au départ respectivement de 0,68 mm et de 0,69 mm).

L'association ézetimibe 10 mg/simvastatine 80 mg a produit sur le LDL-C, le cholestérol total, les Apo B et les TG une réduction significativement supérieure par rapport à la simvastatine 80 mg. L'augmentation en pourcentage de l'HDL-C a été similaire dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'ézetimibe 10 mg associé à la simvastatine 80 mg ont été cohérents avec son profil connu de sécurité connu.

Ezetimib/Simvastatin AB contient de la simvastatine. Dans deux grandes études cliniques contrôlées versus placebo, la Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; n = 4444 patients) et la Heart Protection Study (40 mg; n = 20.536 patients), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez des patients à haut risque d'événements coronariens en raison d'une maladie cardiaque coronaire existante, d'un diabète, d'une maladie des vaisseaux périphériques, d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie cérébrovasculaire. Il a été prouvé que la simvastatine fait baisser le risque de mortalité totale en réduisant les décès dus à une maladie cardiaque coronaire, le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'AVC, et le besoin de recourir à des interventions de revascularisation coronaire et non-coronaire.

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) a évalué les effets d'un traitement par la simvastatine 80 mg versus simvastatine 20 mg (suivi médian de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (définis comme une maladie cardiaque coronaire fatale, un infarctus du myocarde non fatal, une intervention de revascularisation coronaire, un AVC fatal ou non fatal, ou une intervention de revascularisation périphérique) chez 12.064 patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde. Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes; simvastatine 20 mg (n = 1553; 25,7 %) vs simvastatine 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR 0,94 %; IC 95 %: 0,88 à 1,01. La différence absolue entre les taux de LDL-C dans les deux groupes de traitement pendant la durée de l'étude a été de $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Les profils de tolérance ont été similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence de myopathie qui a été d'environ 1,0 % pour les patients sous simvastatine 80 mg comparativement à 0,02 % pour les patients sous simvastatine 20 mg. Environ la moitié de ces cas de myopathie sont survenus pendant la première année de traitement. L'incidence de myopathie durant chaque année subséquente de traitement a été d'environ 0,1 %.

Population pédiatrique

Dans une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle, 142 garçons (Stade II et plus de l'échelle de Tanner) et 106 filles en post-ménarche âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,2 ans) présentant une

hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) avec des taux de LDL-C au départ entre 4,1 et 10,4 mmol/l, ont été randomisés pour recevoir pendant 6 semaines soit de l'ézétimibe (10 mg) associé à de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg), soit de la simvastatine seule (10, 20 ou 40 mg); puis pendant 27 semaines soit l'ézétimibe associé à la simvastatine 40 mg, soit la simvastatine 40 mg seule; et enfin pendant les 20 semaines suivantes, dans le cadre d'une prolongation en ouvert, ils ont reçu l'ézétimibe coadministré à la simvastatine (10, 20 ou 40 mg).

À la semaine 6, l'ézétimibe associé à la simvastatine (toutes doses) avait significativement réduit le cholestérol total (38 % vs 26 %), le LDL-C (49 % vs 34 %), les Apo B (39 % vs 27 %) et le non-HDL-C (47 % vs 33 %) par comparaison avec la simvastatine (toutes doses) administrée seule. Les résultats dans les deux groupes de traitement ont été similaires pour les TG et l'HDL-C (-17 % vs -12 % et + 7 % vs + 6 %, respectivement). À la semaine 33, les résultats étaient cohérents avec ceux de la semaine 6, et un nombre significativement supérieur de patients recevant l'ézétimibe associé à la simvastatine 40 mg (62 %) avaient atteint l'objectif idéal du NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl] pour le LDL-C comparativement aux patients recevant la simvastatine 40 mg (25 %). A la semaine 53, au terme de la prolongation en ouvert, les effets sur les paramètres lipidiques s'étaient maintenus.

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe coadministré avec des doses de simvastatine supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez des patients pédiatriques de 10 à 17 ans. L'efficacité à long terme du traitement par l'ézétimibe chez les patients de moins de 17 ans pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études portant sur l'association ézétimibe/simvastatine dans tous les sous-groupes de population pédiatrique en cas d'hypercholestérolémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Une étude randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 12 semaines, a été réalisée chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote HFHo (diagnostic clinique et/ou génotypique). Les données analysées proviennent d'un sous-groupe de patients (n = 14) qui recevaient 40 mg de simvastatine au départ. L'augmentation de la dose de simvastatine de 40 mg à 80 mg (n = 5) a entraîné une réduction du LDL-C de 13 % par rapport à la valeur de départ sous simvastatine 40 mg. L'ézétimibe et la simvastatine coadministrés à doses équivalentes à l'association ézétimibe/simvastatine (10/40 mg et 10/80 mg, données compilées, n = 9) ont entraîné une réduction du LDL-C de 23 % par rapport à la valeur de départ sous simvastatine 40 mg. Chez ces patients recevant l'ézétimibe et la simvastatine coadministrés à doses équivalentes à Ezetimib/Simvastatin AB (10/80 mg, n = 5), il s'est produit une réduction du LDL-C de 29 % par rapport au départ sous simvastatine 40 mg.

Prévention des événements vasculaires majeurs en cas de maladie rénale chronique (MRC)

L'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée chez 9438 patients atteints de maladie rénale chronique, un tiers d'entre eux étant dialysés à l'inclusion. Un total de 4650 patients furent assignés au traitement par l'association ézétimibe/simvastatine 10/20 mg, et 4620 au placebo, avec un suivi médian de cette population pendant 4,9 ans. Les patients avaient un âge moyen de 62 ans, 63 % étaient des hommes, 72 % de type caucasien, 23 % étaient diabétiques, et pour ceux qui n'étaient pas dialysés, le débit moyen de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était de 26,5 ml/min/1,73 m². Il n'y avait pas de critère d'inclusion en ce qui concerne les lipides. Le taux moyen de LDL-C au départ était de 108 mg/dl. Après un an, en incluant les patients ne prenant plus le médicament d'étude, le LDL-C était réduit par rapport au placebo de 26 % dans le groupe simvastatine seule et de 38 % dans le groupe de l'association ézétimibe/simvastatine 10/20 mg.

Le critère principal de comparaison tel que spécifié au protocole SHARP était une analyse en intention de traiter des « événements vasculaires majeurs » (définis comme un infarctus du myocarde non fatal ou un décès d'origine cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou toute intervention de revascularisation), survenant uniquement chez les patients randomisés initialement au groupe ézetimibe/simvastatine (n = 4193) ou au groupe placebo (n = 4191). Les analyses secondaires incluaient le même critère composite étudié pour toute la cohorte (à l'inclusion ou à 1 an) randomisée au groupe ézetimibe/simvastatine (n = 4650) ou au groupe placebo (n = 4620), ainsi que les éléments de ce composite.

L'analyse du critère principal a montré que l'association ézetimibe/simvastatine avait significativement réduit le risque d'événements vasculaires majeurs (749 patients présentant des événements dans le groupe placebo contre 639 dans le groupe ézetimibe/simvastatine), avec une réduction du risque relative de 16 % (p = 0,001).

Cependant, le schéma de cette étude n'a pas permis de déterminer la contribution spécifique de l'ézetimibe dans l'efficacité à réduire significativement le risque d'événements vasculaires majeurs chez des patients souffrant de MRC.

Les composants individuels des événements vasculaires majeurs chez les patients randomisés sont présentés dans le tableau 4. L'association ézetimibe/simvastatine a significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et de toute revascularisation, avec des différences numériques non significatives en faveur de l'association ézetimibe/simvastatine pour les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiaque.

Tableau 4
Événements vasculaires majeurs par groupe de traitement chez tous les patients randomisés dans l'étude SHARP^a

Résultats	Ezetimibe/simvastatine 10/20 (N=4650)	Placebo (N=4620)	Ratio de risque (95% BI)	valeur P
Événements vasculaires majeurs	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarctus du myocarde non fatals	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Décès d'origine cardiaque	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Accident vasculaire cérébral	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
AVC non hémorragique	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
AVC hémorragique	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Toute revascularisation	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Événements athérosclérotiques majeurs ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analyse en intention de traiter sur la totalité des patients de l'étude SHARP randomisés au groupe ézetimibe/simvastatine ou au groupe placebo au départ ou après 1 an.

^b Événements athérosclérotiques majeurs tels qu'un infarctus du myocarde non fatal, un décès d'origine coronaire, un accident vasculaire cérébral non hémorragique ou toute revascularisation.

La réduction absolue du cholestérol LDL obtenue avec l'association ézétimibe/simvastatine a été plus faible chez les patients qui présentaient un LDL-C inférieur au départ (<2,5 mmol/l) et chez les patients sous dialyse au départ par rapport aux autres patients, et les réductions correspondantes du risque dans ces deux groupes ont été moindres.

Sténose aortique

L'étude SEAS (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) était une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée médiane de 4,4 ans, réalisée chez 1873 patients présentant une sténose aortique asymptomatique documentée par une mesure échodoppler du pic de vélocité du flux aortique se situant dans l'intervalle de 2,5 à 4,0 m/s. Seuls les patients ne nécessitant pas de traitement par statine pour réduire le risque cardiovasculaire athérosclérotique ont été enrôlés dans l'étude. Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir un placebo ou l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 40 mg par jour.

Le critère d'évaluation principal était un composite d'événements cardiovasculaires majeurs comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, le remplacement chirurgical de la valve aortique, l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) consécutive à l'évolution de la sténose aortique, l'infarctus du myocarde non fatal, le pontage coronarien, l'intervention coronarienne percutanée (ICP), l'hospitalisation pour angor instable et l'AVC non hémorragique. Les plus importants critères d'évaluation secondaires étaient des composites de sous-groupes des catégories d'événements du critère principal.

En comparaison au placebo, l'association ézétimibe/simvastatine 10/40 mg n'a pas réduit de façon significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

Le critère d'évaluation principal a été atteint chez 333 patients (35,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 355 patients (38,2 %) dans le groupe placebo (risque relatif [hazard ratio] dans le groupe ézétimibe/simvastatine de 0,96; intervalle de confiance à 95% de 0,83 à 1,12; p = 0,59). La valve aortique a été remplacée chez 267 patients (28,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 278 patients (29,9 %) dans le groupe placebo (risque relatif de 1,00; IC 95 % de 0,84 à 1,18; p = 0,97). Les patients du groupe ézétimibe/simvastatine (n = 148) ont été moins nombreux à présenter des événements cardiovasculaires ischémiques que dans le groupe placebo (n = 187) (risque relatif de 0,78; IC 95 % de 0,63 à 0,97; p = 0,02), principalement en raison du nombre plus faible de patients ayant subi un pontage coronarien.

La survenue de cancer a été plus fréquente dans le groupe ézétimibe/simvastatine (105 versus 70, p = 0,01). La signification clinique de cette observation est incertaine étant donné que, dans l'étude SHARP de plus grande envergure, il n'y a pas eu de différence dans les nombres totaux de patients présentant des événements cancéreux de toute nature (438 dans le groupe ézétimibe/ simvastatine contre 439 pour le groupe placebo). De plus, dans l'étude IMPROVE-IT, les nombres totaux de patients atteints de toute nouvelle affection maligne (853 dans le groupe ézétimibe/simvastatine versus 863 dans le groupe simvastatine) n'étaient pas significativement différents et par conséquent, les observations issues de l'étude SEAS n'ont pas pu être confirmées par les études SHARP ou IMPROVE-IT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézétimibe a été coadministré avec la simvastatine.

Absorption

Ezétimibe/simvastatine

Ezetimib/Simvastatin AB est bioéquivalent à l'association ézetimibe et simvastatine.

Ezetimibe

Après administration orale, l'ézetimibe est rapidement absorbé et subit une importante glucuroconjugaison conduisant à la formation d'un composé glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (ezetimibe-glucuronide). Les concentrations plasmatiques moyennes maximales (C_{max}) sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézetimibe-glucuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézetimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézetimibe ne peut être déterminée car le produit est pratiquement insoluble dans le milieu aqueux convenant pour l'injection.

L'administration concomitante d'aliments (repas riches en graisses ou repas sans graisses) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézetimibe administré sous forme de comprimés de 10 mg.

Simvastatine

La disponibilité du bêta-hydroxyacide actif pour la circulation systémique après dose orale de simvastatine s'est avérée inférieure à 5 % de la dose, ce qui est cohérent avec l'importante extraction de premier passage hépatique. Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs.

Par rapport à la prise à jeun, les profils plasmatiques tant des inhibiteurs actifs que totaux n'ont pas été affectés lorsque la simvastatine était administrée juste avant un repas.

Distribution

Ezetimibe

L'ézetimibe et l'ézetimibe-glucuronide montrent une liaison aux protéines humaines de respectivement 99,7 % et 88 à 92 %.

Simvastatine

La simvastatine et le bêta-hydroxyacide se lient tous deux aux protéines plasmatiques humaines (95%).

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées. Dans toutes les études pharmacocinétiques ci-dessus, la concentration plasmatique maximale des inhibiteurs a été atteinte de 1,3 à 2,4 heures après la dose administrée.

Biotransformation

Ezetimibe

L'ézetimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces évaluées. L'ézetimibe et l'ézetimibe-glucuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % du médicament total dans le plasma. L'ézetimibe et l'ézetimibe-glucuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma, avec des signes probants de recyclage entérohépatique significatif. La demi-vie de l'ézetimibe et de l'ézetimibe-glucuronide est d'environ 22 heures.

Simvastatine

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée in vivo pour devenir le métabolite correspondant, le bêta-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie; l'hydrolyse au niveau du plasma humain s'effectue très lentement.

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une importante extraction de premier passage hépatique. L'extraction dans le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site

d'action, avec excrétion subséquente des équivalents médicamenteux dans la bile. Par conséquent, la disponibilité du médicament actif pour la circulation systémique est faible.

Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été en moyenne de 1,9 heure.

Élimination

Ezétimibe

Après administration orale de ¹⁴C-ézétimibe (20 mg) à des sujets humains, l'ézétimibe total a été responsable d'environ 93 % de la radioactivité totale dans plasma. Des fractions d'environ 78 % et 11% de la radioactivité administrée se sont retrouvées respectivement dans les selles et les urines sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, aucun taux de radioactivité n'était plus détectable dans le plasma.

Simvastatine

La simvastatine est activement absorbée dans les hépatocytes via la protéine de transport OATP1B1.

La simvastatine est un substrat du transporteur d'effluent BCRP

Après une dose orale de simvastatine radioactive administrée chez un sujet humain, 13 % de la radioactivité a été excrétée dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents médicamenteux absorbés excrétés dans la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après une injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, 0,3 % seulement de la dose IV a été excrété en moyenne dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

Populations particulières

Patients pédiatriques:

L'absorption et le métabolisme de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant et l'adolescent (10 à 18 ans) et chez l'adulte. D'après les données sur l'ézétimibe total, il n'y a pas de différence pharmacocinétique entre l'adolescent et l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique < 10 ans. L'expérience clinique acquise chez les patients pédiatriques et adolescents inclut les patients atteints de HFHo ou de sitostérolémie (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Les concentrations plasmatiques pour l'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-C et le profil de sécurité sont comparables chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités par l'ézétimibe (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total a été multipliée environ par 1,7 chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6) par rapport aux sujets sains. Dans une étude de 14 jours portant sur des doses multiples (10 mg par jour) chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total a été multipliée environ par 4 au Jour 1 et au Jour 14 comparativement aux volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. En raison des effets inconnus d'une exposition accrue à l'ézétimibe chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 9), l'ézétimibe est déconseillé chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Ezétimibe

Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, CrCl moyenne \leq 30 ml/min), l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total a été multipliée par environ 1,5 comparativement aux sujets sains (n = 9) (voir rubrique 4.2).

Chez un autre patient de cette étude (qui avait subi une greffe rénale et recevait de nombreux médicaments dont la ciclosporine), l'exposition à l'ézétimibe total a été 12 fois supérieure.

Simvastatine

Dans une étude chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux après une dose unique d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase apparenté ont été environ deux fois plus élevées que celles observées chez des volontaires sains.

Sexe

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (d'environ 20 %) chez les femmes que chez les hommes. La diminution du LDL-C et le profil de sécurité sont comparables chez les hommes et les femmes traités par ézétimibe.

Polymorphisme SLCO1B1

Les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1 présentent une activité OATP1B1 réduite. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, la simvastatine acide, est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC) comparativement aux patients présentant le génotype le plus courant (TT). L'allèle C est présent chez 18 % de la population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine, pouvant entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Association ézétimibe/ simvastatine

Dans les études de coadministration sur l'ézétimibe et la simvastatine, les effets toxiques observés ont été essentiellement les mêmes que ceux associés typiquement aux statines. Certains des effets toxiques ont cependant été plus marqués que ceux observés lors du traitement par des statines seules. Ceci est attribué aux interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques consécutives à la coadministration. Aucune interaction de ce type ne s'est produite 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 humaine (environ 20 fois l'ASC pour la simvastatine et 1 800 fois l'ASC pour le métabolite actif). Il n'y a pas eu de données probantes indiquant que l'association avec l'ézétimibe ait affecté le potentiel myotoxique de la simvastatine seule.

Chez des chiens qui avaient reçu une association d'ézétimibe et de statines, certains effets hépatiques ont été observés à de faibles expositions (\leq 1 fois l'ASC humaine). Des augmentations marquées dans les enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) ont été observées en l'absence de nécrose tissulaire. Des observations histopathologiques au niveau hépatique (hyperplasie des canaux biliaires, accumulation de pigments, infiltration par des cellules mononucléaires et petits hépatocytes) ont été réalisées chez des chiens ayant reçu une association d'ézétimibe et de simvastatine. Ces modifications n'ont pas progressé en cas de prolongation de la durée d'administration jusqu'à 14 mois. Un rétablissement général des valeurs hépatiques observées a été constaté après l'arrêt du traitement. Ces observations ont été cohérentes avec celles décrites pour les inhibiteurs HMG-CoA ou sont attribuées aux taux de cholestérol très bas obtenus chez les chiens affectés.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de simvastatine n'a pas eu d'effet tératogène chez des rats. Chez des lapines gravides, quelques déformations squelettiques (fusion des vertèbres caudales, réduction du nombre des vertèbres caudales) ont été observées.

Dans une série de tests in vivo et in vitro, l'ézétimibe administré seul ou en association avec la simvastatine n'a pas montré de potentiel génotoxique.

Ezétimibe

Les études de toxicité chronique de l'ézétimibe réalisées chez l'animal n'ont pas identifié d'organes cibles pour des effets toxiques. Chez des chiens traités pendant quatre semaines par l'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 des chiens recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ni d'autres effets hépatobiliaires. La signification de ces données pour l'être humain n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ézétimibe ne peut être exclu.

Les tests de carcinogénèse 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, et il n'a pas non plus affecté le développement pré- ou post-natal. L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravides ayant reçu des doses répétées de 1000 mg/kg/jour.

Simvastatine

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux présumés liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées, chez la rate et la lapine, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation foetale et n'a eu aucun effet sur la fertilité, les fonctions reproductrices ou le développement néonatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

lactose monohydraté
cellulose microcristalline
croscarmellose sodique
stéarate de magnésium
hypromellose 2910,
oxyde de fer jaune (E172) - uniquement pour les comprimés à 10 mg / 10 mg,
oxyde de fer rouge (E172) - uniquement pour les comprimés à 10 mg / 20 mg
hydroxy toluène butylique (E321)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Résumé des caractéristiques du produit

10 mg/10 mg comprimés

Plaquettes OPA/Alu/PVC//Alu: cartons de 28, 30, 50, 90, 98 et 100 comprimés

10 mg/20 mg – 10 mg/40 mg comprimés

Plaquettes OPA/Alu/PVC//Alu : cartons de 28, 30, 50, 90, 98 et 100 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

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

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/10 mg comprimés : BE541875

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/20 mg comprimés : BE541884

Ezetimib/Simvastatin AB 10 mg/40 mg comprimés : BE541893

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

Date de première autorisation: 22/03/2019

Date de renouvellement de l'autorisation : 22/03/2024

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

Date de mise à jour du texte : 08/2023.

Date d'approbation du texte: 08/2023.