

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Suvezen 10 mg/10 mg comprimés pelliculés
Suvezen 20 mg/10 mg comprimés pelliculés
Suvezen 40 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suvezen 10 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Suvezen 20 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Suvezen 40 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

Excipient à effet notoire :

Suvezen 10 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 210,9 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Suvezen 20 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 268,9 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Suvezen 40 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 384,8 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Suvezen 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe d'un diamètre d'environ 9,1 mm.

Suvezen 20 mg/10 mg : comprimé pelliculé jaune à jaune clair, rond, biconvexe d'un diamètre d'environ 9,9 mm.

Suvezen 40 mg/10 mg : comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe d'un diamètre d'environ 11,1 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie primaire/Hypercholestérolémie homozygote familiale (HhoF)

Suvezen est indiqué comme adjuvant au régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients adultes qui sont :

- non contrôlés de manière adéquate par une statine seule,
- contrôlés de manière adéquate par l'administration concomitante de rosuvastatine et d'ézétimibe aux mêmes doses que dans l'association à doses fixes, mais sous forme de médicaments séparés.

Prévention des événements cardiovasculaires

Suvezen est indiqué comme traitement par substitution pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes atteints de maladie cardiaque coronaire (MCC) et ayant des antécédents de syndrome coronaire aigu (SCA), contrôlés de manière adéquate par l'administration concomitante de rosuvastatine et d'ézétimibe aux mêmes doses que dans l'association à doses fixes, mais sous forme de médicaments séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le patient doit suivre un régime hypolipémiant approprié et le poursuivre pendant le traitement par Suvezen.

Suvezen n'est pas recommandé comme traitement initial.

Lorsque Suvezen est indiqué pour les patients non contrôlés par une statine seule, la dose de Suvezen doit être personnalisée en fonction des taux de lipides cibles et de la réponse du patient.

Lorsque Suvezen est indiqué pour les patients contrôlés de manière adéquate par l'administration concomitante de rosuvastatine et d'ézétimibe aux mêmes doses que dans l'association à doses fixes, mais sous forme de médicaments séparés, l'instauration du traitement ou l'adaptation éventuelle de la posologie ne doit être effectuée qu'avec les monocomposants. Après un réglage approprié des doses, le patient peut passer à l'association à doses fixes correspondante.

Le patient doit recevoir la dose correspondant à son traitement précédent.

La posologie recommandée est d'un comprimé de Suvezen par jour.

Administration concomitante avec des séquestrants d'acide biliaire

La dose de Suvezen doit être administrée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un séquestrant d'acide biliaire (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association n'est pas recommandée comme traitement initial. L'instauration du traitement ou l'adaptation éventuelle de la posologie ne doit être effectuée qu'avec les monocomposants. Après un réglage approprié des doses, le patient peut passer à l'association à doses fixes correspondante.

Déficience hépatique

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

Atteinte de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale légère.

La dose initiale de rosuvastatine recommandée est de 5 mg chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

La dose de 40 mg/10 mg est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale modérée. L'emploi de Suvezen chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale grave est contre-indiqué pour toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Race

On a observé une exposition systémique accrue à la rosuvastatine chez les sujets asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose initiale de rosuvastatine recommandée chez les patients d'origine asiatique est de 5 mg. L'association à doses fixes n'est pas recommandée comme traitement initial. Des préparations de monocomposants doivent être utilisées pour commencer le traitement ou en modifier la dose. Les comprimés pelliculés de Suvezen 40 mg/10 mg sont contre-indiqués chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Polymorphismes génétiques

Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour engendrer une exposition accrue à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients dont on sait qu'ils présentent ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Suvezen est recommandée.

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une myopathie

La dose initiale de rosuvastatine recommandée est de 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une myopathie (voir rubrique 4.4). L'association à doses fixes n'est pas recommandée comme traitement initial. Des préparations de monocomposants doivent être utilisées pour commencer le traitement ou en modifier la dose.

Les comprimés pelliculés de Suvezen 40 mg/10 mg sont contre-indiqués chez certains de ces patients (voir rubrique 4.3).

Traitement concomitant

La rosuvastatine est un substrat pour diverses protéines transporteuses (p. ex. OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris une rhabdomyolyse) est accru lorsque Suvezen est administré en même temps que certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison d'interactions avec ces protéines transporteuses (par exemple, la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéase, notamment l'association de ritonavir et atazanavir, lopinavir et/ou tipranavir (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Des médicaments alternatifs doivent être envisagés aussi souvent que possible, de même que l'interruption temporaire éventuelle de Suvezen. Dans les situations où l'administration concomitante de ces médicaments avec Suvezen est inévitable, le bénéfice et le risque d'un traitement concomitant et un ajustement de la posologie de la rosuvastatine doivent être soigneusement envisagés (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

La voie d'administration est orale. Suvezen peut être administré à tout moment de la journée, avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive appropriée (voir rubrique 4.6).
- Maladie hépatique active ou élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients atteints de myopathie (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients recevant une association concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).
- Chez les patients recevant une association concomitante de lédirasvir/sofosbuvir (voir rubrique 4.5).
- Chez les patients recevant un traitement concomitant de ciclosporine (voir rubrique 4.5).

La dose de 40 mg/10 mg est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent les suivants :

- Atteinte de la fonction rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux d'affections musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA-réductase ou fibrate.
- Abus d'alcool.
- Situations dans lesquelles une augmentation des taux plasmatiques de rosuvastatine peut se produire.
- Patients asiatiques.
- Emploi concomitant de fibrates.

(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur les muscles squelettiques

Des effets sur les muscles squelettiques, p. ex. des myalgies, myopathies et rarement des rhabdomyolyses ont été signalés chez des patients traités par rosuvastatine à toutes les doses, en particulier aux doses > 20 mg. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, le taux de déclaration de rhabdomyolyse associé à la rosuvastatine après sa mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été signalés. Cependant, une rhabdomyolyse n'a été signalée que très rarement avec l'ézétimibe en monothérapie et très rarement avec l'ajout d'ézétimibe à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse.

Si, sur la base de symptômes musculaires, une myopathie est suspectée ou si elle est confirmée par le taux de créatine phosphokinase (CPK), le Suvezen et tout autre agent que le patient prend simultanément doivent être arrêtés immédiatement. Tous les patients commençant un traitement par Suvezen doivent être informés du risque de myopathie et de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicables (voir rubrique 4.8).

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisent de novo ou aggravent la myasthénie grave ou la myasthénie oculaire préexistante (voir rubrique 4.8). Suvezen doit être arrêté en cas

d'aggravation des symptômes. Récidives lorsque la même statine ou une autre statine (ré)administrée a été signalée.

Dosage de la créatinine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être dosée après une activité physique intense ou en présence d'une autre cause éventuelle d'augmentation de la CK susceptible d'en fausser l'interprétation du résultat. Si les taux de CK sont significativement élevés à la référence ($> 5 \times$ LSN), un test de confirmation doit être effectué dans les 5 à 7 jours. Si le test répété confirme une CK supérieure à 5 fois la LSN de référence, le traitement ne devrait pas être commencé.

Avant l'initiation du traitement

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à une myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent les suivants :

- atteinte de la fonction rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux d'affections musculaires héréditaires,
- antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA-réductase ou fibrate,
- abus d'alcool,
- âge > 70 ans,
- situations dans lesquelles une augmentation des taux plasmatiques peut survenir (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2),
- emploi concomitant de fibrates.

Chez de tels patients, le risque du traitement doit être confronté aux bénéfices potentiels et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement élevés à la référence ($> 5 \times$ LSN), le traitement ne devrait pas être commencé.

Pendant le traitement

Demander aux patients de signaler immédiatement une douleur musculaire, une faiblesse ou des crampes musculaires inexplicables, en particulier si ces symptômes sont associés à un malaise ou à de la fièvre. Les taux de CK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux de CK sont nettement élevés ($> 5 \times$ LSN) ou si les symptômes musculaires sont graves et provoquent une gêne quotidienne (même si les taux de CK sont $\leq 5 \times$ LSN). Si les symptômes disparaissent et si le taux de CK redevient normal, on peut envisager de réintroduire la rosuvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA-réductase à la dose la plus faible, avec surveillance étroite du patient. Une surveillance systématique des taux de CK chez les patients asymptomatiques n'est pas justifiée.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) ont été signalés pendant ou après un traitement par statines, dont la rosuvastatine. La MNMI se caractérise cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une créatinine sérique élevée qui persiste malgré l'arrêt du traitement par statines.

Au cours des essais cliniques, on n'a observé aucune augmentation des effets indésirables de type musculosquelettique chez le petit nombre de patients recevant de la rosuvastatine avec un traitement concomitant. Cependant, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez des patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase en traitement concomitant avec des dérivés de l'acide fibrique, notamment le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéase et les macrolides.

Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en traitement concomitant avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase. Par conséquent, l'association de rosuvastatine et de gemfibrozil n'est pas recommandée. Les bénéfices d'autres modifications des taux de lipides résultant de l'emploi concomitant de rosuvastatine avec des fibrates ou de la niacine doivent être

soigneusement évalués par rapport aux risques potentiels de telles associations. La dose de 40 mg de rosuvastatine est contre-indiquée lors de l'emploi concomitant d'un fibraté (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Suvezen ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une affection aiguë grave évoquant une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (par exemple, sepsis, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, anomalies métaboliques, endocriniennes et électrolytiques graves ou des convulsions non contrôlées).

Effets hépatiques

Dans des essais contrôlés d'administration concomitante de médicaments chez des patients recevant l'ézétimibe et une statine, des élévations subséquentes des transaminases ($\geq 3 \times$ la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées.

On recommande d'effectuer des tests hépatiques avant et trois mois après le début du traitement. La rosuvastatine doit être arrêtée ou la dose doit en être réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale. Le taux de déclaration d'événements hépatiques sérieux (consistant principalement en une augmentation du taux de transaminases hépatiques) dans le cadre de son emploi après mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg.

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie secondaire à une hypothyroïdie ou à un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant le début du traitement par rosuvastatine.

En raison des effets inconnus de l'augmentation de l'exposition à l'ézétimibe chez les patients présentant une déficience hépatique modérée ou grave, Suvezen n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Maladie hépatique et alcool

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, la rosuvastatine doit être utilisée avec prudence chez les patients consommant une quantité excessive d'alcool et/ou ayant des antécédents de maladie hépatique.

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée au moyen de bandelettes réactives et d'origine essentiellement tubulaire, a été observée chez des patients traités par les doses plus élevées de rosuvastatine, en particulier 40 mg, elle était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. On n'a pas montré que la protéinurie prédisait une maladie rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 4.8). Le taux de déclaration d'événements rénaux sérieux liés à son emploi après mise sur le marché est plus élevé à la dose de 40 mg. Une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée lors du suivi de routine des patients traités par une dose de 40 mg.

Diabète sucré

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmentent le taux de glucose sanguin et que, chez certains patients à risque élevé de diabète ultérieur, elles peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant des soins appropriés du diabète. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, élévation des triglycérides, hypertension) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse ont été signalés avec certaines statines, principalement au cours des traitements au long cours (voir rubrique 4.8). Les caractéristiques de présentation peuvent inclure de la dyspnée, une toux improductive et une détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle diffuse chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Effets indésirables cutanés sévères

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

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

Inhibiteurs de protéase

Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez des sujets recevant simultanément de la rosuvastatine et divers inhibiteurs de protéase en association avec le ritonavir. Il faudrait à la fois tenir compte des bénéfices de diminution du taux de lipides liés à l'emploi de Suvezen chez les patients atteints du VIH qui reçoivent des inhibiteurs de protéase et le risque potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine lors de l'instauration et de l'augmentation des doses de rosuvastatine chez les patients traités par inhibiteurs de protéase. L'emploi concomitant de certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandé à moins que la dose de rosuvastatine ne soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Fibrates

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

En cas de suspicion de lithiase biliaire chez un patient traité par Suvezen et par fénofibrate, des examens de la vésicule biliaire sont indiqués et ce traitement doit être arrêté (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Anticoagulants

Si Suvezen est ajouté à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le rapport normalisé international (RIN) doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.5).

Acide fusidique

Suvezen ne peut pas être administré simultanément à de l'acide fusidique par voie systémique, ni dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Pour les patients chez lesquels l'emploi de l'acide fusidique par voie systémique est considéré comme indispensable, le traitement par statines doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant une association d'acide fusidique et de statines (voir rubrique 4.5). Il faut conseiller au patient de consulter immédiatement un médecin s'il présente des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité des muscles.

Le traitement par statines peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'une administration prolongée d'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, p. ex. pour le traitement d'infections graves, la nécessité d'une administration concomitante de Suvezen et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Race

Les études pharmacocinétiques montrent une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez les sujets asiatiques par rapport aux personnes de race blanche (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

Suvezen ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données de sécurité d'emploi et d'efficacité.

Suvezen contient du lactose et du sodium

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose 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'interactionsAssociations contre-indiquées*Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir :*

L'administration concomitante de rosuvastatine et de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir est contre-indiquée, car il a été démontré dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains que des administrations répétées une fois par jour de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir augmentent l'exposition à la rosuvastatine de 7,4 fois (voir tableau 1), ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).

Lédipasvir/sofosbuvir :

L'administration concomitante de rosuvastatine et de lédipasvir/sofosbuvir peut augmenter de manière significative la concentration de rosuvastatine (plusieurs fois l'ASC), ce qui est associé à un risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).

Ciclosporine

L'administration concomitante de Suvezen et de ciclosporine est contre-indiquée en raison de la rosuvastatine (voir rubrique 4.3). Lors d'un traitement concomitant par rosuvastatine et ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois plus élevées que celles observées chez des volontaires sains (voir Tableau 1). L'administration concomitante n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

Dans une étude portant sur huit patients greffés rénaux présentant une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min et sous dose stable de ciclosporine, une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (de 2,3 à 7,9 fois) par rapport à une population témoin de sujets sains issue d'une autre étude (n = 17) et recevant de l'ézétimibe en monothérapie. Dans une autre étude, un patient greffé rénal présentant une atteinte de la fonction rénale grave et recevant de la ciclosporine et de multiples autres médicaments a montré une exposition totale 12 fois plus élevée à l'ézétimibe que les témoins correspondants recevant de l'ézétimibe en monothérapie. Dans une étude croisée de deux périodes chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours et une dose unique de 100 mg de ciclosporine au jour 7 a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (de 10 % de diminution à 51 % d'augmentation) par rapport à une dose unique de 100 mg de ciclosporine seule. Une étude contrôlée de l'effet de l'ézétimibe en administration concomitante à la ciclosporine sur l'exposition à la ciclosporine chez les patients greffés rénaux n'a pas été menée.

Associations non recommandées

Fibrates et autres médicaments hypolipémiants

Chez les patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent être au courant du risque possible de lithiase biliaire et de maladie de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de suspicion de lithiase biliaire chez un patient traité par ézétimibe et fénofibrate, des examens de la vésicule biliaire sont indiqués, et ce traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.8). L'administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil a légèrement augmenté les concentrations totales d'ézétimibe (environ 1,5 et 1,7 fois respectivement).

L'administration concomitante d'ézétimibe et d'autres fibrates n'a pas été étudiée. Les fibrates peuvent augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, entraînant une lithiase biliaire. Dans les études animales, l'ézétimibe a parfois augmenté le cholestérol dans la bile de la vésicule biliaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogénique associé à l'emploi thérapeutique de l'ézétimibe ne peut être exclu.

L'emploi concomitant de rosuvastatine et de gemfibrozil a entraîné une multiplication par 2 de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

D'après les données d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique pertinente avec le fénofibrate n'est attendue. Toutefois, une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et des doses hypolipémiantes (> 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en association avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, probablement parce qu'ils peuvent provoquer une myopathie quand ils sont administrés seuls. La dose de 40 mg/10 mg est contre-indiquée lors de l'emploi concomitant d'une fibrate (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs de protéase

Bien que le mécanisme exact de l'interaction soit inconnu, l'emploi concomitant d'inhibiteurs de protéase peut fortement augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'une association de deux inhibiteurs de protéase (300 mg d'atazanavir/100 mg de ritonavir) chez des volontaires sains a été associée à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine respectivement d'environ trois fois et sept fois. L'emploi concomitant de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéase peut être envisagé après examen attentif des ajustements posologiques de la rosuvastatine en fonction de l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5, Tableau 1).

Inhibiteurs des protéines transporteuses

La rosuvastatine est un substrat pour certaines protéines transporteuses, notamment le transporteur d'absorption hépatique OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de rosuvastatine et de médicaments inhibiteurs de ces protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5, Tableau 1).

Acide fusidique

L'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines peut augmenter le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant cette association.

Pour les patients chez lesquels l'emploi de l'acide fusidique par voie systémique est considéré comme indispensable, le traitement par rosuvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir aussi la rubrique 4.4.

Autres interactions

Enzymes du cytochrome P450

Les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un mauvais substrat pour ces isoenzymes. Par conséquent, des interactions médicamenteuses résultant du métabolisme induit par le cytochrome P450 ne sont pas attendues. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4) et le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4).

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

Antiacides

L'administration concomitante d'antiacides a diminué le taux d'absorption de l'ézétimibe, mais n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette diminution du taux d'absorption n'est pas considérée comme cliniquement significative.

L'administration simultanée de rosuvastatine et d'une suspension d'antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium a entraîné une diminution de la concentration plasmatique de rosuvastatine d'environ 50 %. Cet effet était atténué lorsque l'antiacide était administré 2 heures après la rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Cholestyramine

L'administration concomitante de cholestyramine a diminué l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide d'ézétimibe) d'environ 55 %. La réduction progressive du -cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL - C) due à l'ajout de l'ézétimibe à la cholestyramine peut être atténuée par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Anticoagulants, antagonistes de la vitamine K

L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a eu aucun effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et le temps de prothrombine dans une étude portant sur douze adultes sains de sexe masculin. Toutefois, après mise sur le marché, il y a eu des déclarations d'augmentation du rapport normalisé international (RIN) chez les patients traités par ézétimibe en plus de la warfarine ou de la fluindione. Si le Suvezen est ajouté à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le RIN doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

Comme tous les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, l'instauration d'un traitement ou l'augmentation de la posologie de la rosuvastatine chez les patients traités simultanément par des antagonistes de la vitamine K (par exemple, warfarine ou autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation du rapport normalisé international (RIN). L'arrêt ou la diminution de la rosuvastatine peut entraîner une diminution du RIN. Dans de telles situations, une surveillance appropriée du RIN est souhaitable.

Clopidogrel :

Il a été démontré que le clopidogrel multiplie l'exposition à la rosuvastatine chez les patients par 2 (ASC) et par 1,3 (C_{max}) après l'administration d'une dose de 300 mg de clopidogrel, et par 1,4 (ASC) sans effet sur la C_{max} après l'administration répétée d'une dose de 75 mg de clopidogrel.

Ticagrelor:

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

Érythromycine

L'emploi concomitant de rosuvastatine et d'érythromycine a entraîné une diminution de 20 % de l'ASC_(0-t) et une diminution de 30 % de la C_{max} de la rosuvastatine. Cette interaction peut être causée par l'augmentation de la motilité intestinale causée par l'érythromycine.

Contraceptif oral/Traitement hormonal substitutif (THS)

L'emploi concomitant de rosuvastatine et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation de l'ASC de l'éthinyl estradiol et du norgestrel respectivement de 26 % et de 34 %. Cette augmentation des taux plasmatiques doit être prise en compte lors de la sélection des doses d'un contraceptif oral. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les femmes prenant de la rosuvastatine et un THS, donc un effet similaire ne peut être exclu. Cependant, l'association a été largement utilisée chez les femmes dans les essais cliniques et a été bien tolérée.

Dans les études d'interaction clinique, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyl estradiol et lévonorgestrel).

Autres médicaments

D'après les données d'études d'interactions spécifiques avec la rosuvastatine, aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine n'est attendue. Dans les études cliniques sur les interactions médicamenteuses, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la dapsone, du dextrométhorphan, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam lors de l'administration concomitante. La cimétidine administrée de façon concomitante à l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Rosuvastatine/ézétimibe: L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une multiplication par 1,2 de l'ASC de la rosuvastatine chez les sujets hypercholestérolémiques (Tableau 1). Une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.4).

Interactions nécessitant un ajustement de la posologie de la rosuvastatine (voir également Tableau 1)

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer de façon concomitante la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, les doses doivent être ajustées. Commencer par une dose de 5 mg une fois par jour de rosuvastatine si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois ou plus. La dose quotidienne maximale doit être ajustée de manière à ce que l'exposition prévue à la rosuvastatine ne dépasse éventuellement pas celle d'une dose quotidienne de 40 mg de rosuvastatine prise en l'absence de médicaments ayant une interaction ; par exemple une dose de 20 mg de rosuvastatine avec gemfibrozil (augmentation de 1,9 fois) et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec l'association ritonavir/atazanavir (augmentation de 3,1 fois).

Tableau 1 Effet des médicaments administrés de façon concomitante sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; en ordre décroissant) d'après les essais cliniques publiés

Posologie du médicament de l'interaction	Posologie de la rosuvastatine	Variation de l'ASC de la rosuvastatine*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours	10 mg, dose unique	7,4 fois ↑
Ciclosporine 75 mg 2x/j à 200 mg 2x/j, 6 mois	10 mg 1x/j, 10 jours	7,1 fois ↑
Darolutamide 600 mg 2x/j, 5 jours	5 mg, dose unique	5,2 fois ↑
Belumosudil 200 mg une fois par jour, 4 jours	10 mg, dose unique	4,6 fois ↑
Régorafénib 160 mg, 1x/j, 14 jours	5 mg, dose unique	3,8 fois ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/j, 8 jours	10 mg, dose unique	3,1 fois ↑
Velpatasvir 100 mg 1x/j	10 mg, dose unique	2,7 fois ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprèvir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/j / dasabuvir 400 mg 2x/j, 14 jours	5 mg, dose unique	2,6 fois ↑
Grazoprévir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/j, 11 jours	10 mg, dose unique	2,3 fois ↑
Glécaprévir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/j, 7 jours	5 mg 1x/j, 7 jours	2,2 fois ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, 17 jours	20 mg 1x/j, 7 jours	2,1 fois ↑
Clopidogrel 300 mg dose de charge, puis 75 mg à 24 heures	20 mg, dose unique	2 fois ↑
Clopidogrel 300 mg dose de charge, puis 75 mg 1x/j, 7 jours	40 mg, 1xj	2 fois ↑ 1,4 fois ↑
Gemfibrozil 600 mg 2x/j, 7 jours	80 mg, dose unique	1,9 fois ↑
Eltrombopag 75 mg 1x/j, 5 jours	10 mg, dose unique	1,6 fois ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, 7 jours	10 mg 1x/j, 7 jours	1,5 fois ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/j, 11 jours	10 mg, dose unique	1,4 fois ↑
Dronédarone 400 mg 2x/j	Non disponible	1,4 fois ↑
Itraconazole 200 mg 1x/j, 5 jours	10 mg, dose unique	**1,4 fois ↑
Ezétimibe 10 mg 1x/j, 14 jours	10 mg, 1x/j, 14 jours	**1,2 fois ↑
Fosampnénavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, 8 jours	10 mg, dose unique	↔
Aléglitazar 0,3 mg, 7 jours	40 mg, 7 jours	↔
Silymarin 140 mg 3x/j, 5 jours	10 mg, dose unique	↔
Fénofibrate 67 mg 3x/j, 7 jours	10 mg, 7 jours	↔
Rifampin 450 mg 1x/j, 7 jours	20 mg, dose unique	↔
Kétoconazole 200 mg 2x/j, 7 jours	80 mg, dose unique	↔
Fluconazole 200 mg 1x/j, 11 jours	80 mg, dose unique	↔
Érythromycine 500 mg 4x/j, 7 jours	80 mg, dose unique	20 % ↓
Baicaline 50 mg 3x/j, 14 jours	20 mg, dose unique	47 % ↓

*Les données exprimées comme variation x fois représentent un rapport simple entre l'administration concomitante des médicaments et la rosuvastatine seule. Les données exprimées en % de variation représentent la différence en % par rapport à la rosuvastatine seule.
L'augmentation est indiquée par « ↑ », aucun changement par « ↔ », la diminution par « ↓ ».

**Plusieurs études d'interaction ont été réalisées avec différentes doses de rosuvastatine, le tableau indique le rapport le plus significatif
1x/j = une fois par jour ; 2x/j = deux fois par jour ; 3x/j = trois fois par jour ; 4x/j = quatre fois par jour

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Suvezen est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception adéquats.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal sur l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont montré aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, la naissance ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Étant donné que le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel d'inhibition de l'HMG-CoA-réductase l'emporte sur l'avantage du traitement pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal fournissent des preuves limitées de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Si une patiente sous traitement par Suvezen devient enceinte, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Allaitement

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

La rosuvastatine est excrétée dans le lait chez les rats. Il n'existe pas de données sur l'excrétion dans le lait maternel (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données d'essais cliniques sur les effets de l'ézétimibe ou de la rosuvastatine sur la fertilité humaine. L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles, la rosuvastatine aux doses plus élevées a montré une toxicité testiculaire chez les singes et les chiens (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte la possible survenue de sensations vertigineuses.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables aux médicaments signalées antérieurement avec l'un des composants individuels (ézétimibe ou rosuvastatine) sont des effets indésirables potentiels de Suvezen.

Au cours des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe 10 mg par jour a été administré seul à 2 396 patients, avec une statine à 11 308 patients ou avec du fénofibrate à 185 patients.

Les réactions indésirables étaient généralement légères et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'arrêt dû à des événements indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Les événements indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Dans les essais cliniques contrôlés, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont été retirés du traitement en raison d'événements indésirables.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau

Les fréquences des réactions indésirables sont classées comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<u>Classes de systèmes d'organes MedDRA</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effets indésirables</u>
Affections hématologiques et du système lymphatique	rare	thrombopénie ²
Affections du système immunitaire	rare	réactions d'hypersensibilité, dont angioedème ²
Affections endocriniennes	fréquent	diabète ^{1, 2}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	peu fréquent	appétit diminué ³
Affections psychiatriques	fréquence indéterminée	dépression ^{2, 5}
Affections du système nerveux	fréquent	céphalées ^{2, 4} , sensation vertigineuse ²
	fréquence indéterminée	neuropathie périphérique ² , perturbations du sommeil (y compris insomnie et cauchemars) ² , sensation vertigineuse ⁵ ; paresthésie ⁵ , myasthénie grave ²
Affections oculaires	fréquence indéterminée	Myasthénie oculaire ²
Affections vasculaires	peu fréquent	bouffée de chaleur ³ , hypertension ³
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	peu fréquent	toux ³
Affections gastro-intestinales	fréquent	constipation ² , nausée ² , douleur abdominale ^{2,3} , diarrhée ³ , flatulence ³
Affections hépatobiliaires	rare	augmentation des transaminases hépatiques ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	peu fréquent	prurit ^{2, 4} , rash ^{2, 4} , urticaire ^{2,4}
Affections musculo-squelettiques et systémiques	fréquent	myalgie ^{2, 4}
Affections du rein et des voies urinaires	très rare	hématurie ²
Affections des organes de reproduction et du sein	très rare	gynécomastie ²

Investigations	fréquent	ALT et/ou AST augmentées ⁴
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	asthénie ² , fatigue ³

¹ La fréquence dépend 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) – pour la rosuvastatine.

² Profil des réactions indésirables à la rosuvastatine basé sur les données d'études cliniques et/ou sur la vaste expérience après mise sur le marché.

³ Ézétimibe en monothérapie. Des réactions indésirables ont été observées chez des patients traités par ézétimibe (N = 2,396) et à une incidence plus élevée que dans le groupe placebo (N = 1,159).

⁴ Ézétimibe en administration concomitante à une statine. Des réactions indésirables ont été observées chez des patients traités par ézétimibe administré avec une statine (N = 11 308) et à une incidence plus élevée que pour la statine administrée seule (N = 9,361).

⁵ Réactions indésirables supplémentaires à l'ézétimibe, signalées après mise sur le marché (avec ou sans statine).

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, l'incidence des réactions indésirables à un médicament a tendance à dépendre de la dose.

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée au moyen de bandelettes réactives et d'origine essentiellement tubulaire, a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Des changements de la protéinurie, de nulle ou trace à ++ ou plus ont été observés chez < 1 % des patients au cours du traitement par 10 et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Un changement mineur (de nulle ou trace à +) a été observé avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément au cours du traitement. L'examen des données issues des essais cliniques et de l'expérience après mise sur le marché n'a pas mis en évidence, à ce jour, d'association causale entre protéinurie et maladie rénale aiguë ou progressive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine et les données des essais cliniques montrent que l'incidence en est faible.

Effets sur les muscles squelettiques

Des effets sur les muscles squelettiques, par exemple des myalgies, myopathies (dont la myosite) et, rarement, des rhabdomyolyses avec ou sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par rosuvastatine à toutes les doses, en particulier aux doses > 20 mg.

Une augmentation des taux de CK liée à la dose a été observée chez des patients sous rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CK sont élevés (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, une augmentation des taux de transaminases liée à la dose a été observée chez un petit nombre de patients sous rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.

Le taux de déclaration de rhabdomyolyse, d'événements rénaux sérieux et d'événements hépatiques sérieux (consistant principalement en une augmentation du taux de transaminases hépatiques) est plus élevé à la dose de 40 mg.

Les événements indésirables suivants ont été signalés avec certaines statines :

- Dysfonction sexuelle
- Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse, particulièrement au cours des traitements au long cours (voir rubrique 4.4).

Valeurs biologiques

Dans des essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence des augmentations cliniquement importantes des transaminases sériques (ALT et/ou AST ≥ 3 x LSN, consécutives) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais en administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ézétimibe administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités uniquement par une statine. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et sont revenues aux valeurs de référence après l'arrêt du traitement ou après la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Au cours des essais cliniques, un taux de CPK > 10 x LSN a été signalé chez 4 des 1 674 (0,2 %) patients traités par ézétimibe seul, par rapport à 1 des 786 (0,1 %) patients du groupe placebo, et chez 1 des 917 (0,1 %) patients recevant ézétimibe et une statine contre 4 patients sur 929 (0,4 %) recevant uniquement une statine. Il n'y a pas eu plus de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe par rapport au groupe témoin correspondant (placebo ou statine seule) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Rosuvastatine

Des élévations de la créatine kinase > 10 x LSN et des symptômes musculaires consécutifs à une activité physique ou à une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment au cours d'un essai clinique de 52 semaines chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes. À d'autres égards, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes.

Ézétimibe

Dans une étude portant sur des patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale (n = 138), des élévations des taux d'ALT et/ou d'AST (≥ 3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 1,1 % (1 patient) des patients du groupe ézétimibe par rapport à 0 % dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu d'élévation des CPK (≥ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été signalé.

Dans une étude séparée portant sur des patients adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (n = 248), des élévations de l'ALT et/ou de l'AST (≥ 3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 3 % (4 patients) des patients traités par ézétimibe/simvastatine par rapport à 2 % (2 patients) dans le groupe traité par simvastatine en monothérapie ; ces chiffres étaient respectivement de 2 % (2 patients) et de 0 % pour l'élévation de la CPK (≥ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été signalé.

Ces essais n'étaient pas adaptés à la comparaison des effets indésirables rares aux médicaments.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et les mesures d'appoint qui s'imposent.

Ézétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe à raison de 50 mg/jour chez 15 sujets sains pendant un maximum de 14 jours ou de 40 mg/jour chez 18 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire pendant 56 jours a été généralement bien tolérée. Chez les animaux, aucune toxicité n'a été observée après l'administration de doses orales uniques de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3 000 mg/kg chez le chien.

Quelques cas de surdosage d'ézétimibe ont été signalés : la plupart n'ont pas été associés à des effets indésirables. Les effets indésirables signalés n'ont pas été sérieux.

Rosuvastatine

La fonction hépatique et les taux de CK doivent être surveillés. L'hémodialyse n'est probablement pas bénéfique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase en association avec d'autres agents de modification des lipides, la rosuvastatine et l'ézétimibe
Code ATC : C10BA06

Mécanisme d'action

Le cholestérol plasmatique est dérivé de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. Suvezen contient de la rosuvastatine et de l'ézétimibe, deux composés hypolipémiants dotés de mécanismes d'action complémentaires. Suvezen réduit le cholestérol total (C-total), le C-LDL, l'apolipoprotéine B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non à lipoprotéines de haute densité (C-non-HDL), et augmente le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) par une double inhibition de la synthèse et de l'absorption du cholestérol.

Ézétimibe

Mécanisme d'action

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe est actif par voie orale et possède un mécanisme d'action qui diffère des autres classes de composés réduisant le cholestérol (par exemple, les statines, les séquestrants d'acides biliaires [résines], les dérivés d'acide fibrique et les phytostanols). 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 place au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant une diminution de l'apport en cholestérol intestinal au foie ; les statines réduisent la synthèse du cholestérol dans le foie et, ensemble, ces mécanismes distincts permettent une réduction complémentaire du cholestérol. Dans une étude clinique de 2 semaines chez 18 patients hypercholestérolémiques, l'ézétimibe a inhibé l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport au placebo.

Effets pharmacodynamiques

Une série d'études précliniques a été réalisée pour déterminer la sélectivité de l'inhibition de l'absorption du cholestérol par l'ézétimibe. L'ézétimibe a inhibé l'absorption du cholestérol-[C¹⁴] sans effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinyl estradiol ou des vitamines liposolubles A et D.

Des études épidémiologiques ont établi que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires varient directement avec les niveaux de C-total et de C-LDL et inversement avec le niveau de C-HDL.

L'administration d'ézétimibe avec une statine permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie cardiaque coronaire et des antécédents d'événement de SCA.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans des études cliniques contrôlées, l'ézétimibe, en monothérapie ou en association à une statine, a entraîné une réduction significative du cholestérol total (C-total), du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL), de l'apolipoprotéine B (Apo B) et des triglycérides (TG) et une augmentation du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie.

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double aveugle et contrôlée par placebo d'une durée de 8 semaines, 769 patients atteints d'hypercholestérolémie recevant déjà une statine en monothérapie et n'ayant pas atteint l'objectif fixé par le Programme national d'éducation sur le cholestérol (NCEP) (2,6 à 4,1 mmol/l [100 à 160 mg/dl], suivant les caractéristiques à la référence) ont été randomisés pour recevoir soit l'ézétimibe à raison de 10 mg, soit un placebo, en plus de leur traitement par statine en cours.

Parmi les patients sous statine n'ayant pas atteint l'objectif de C-LDL à la référence (~ 82 %), un pourcentage significativement plus élevé de patients randomisés à l'ézétimibe ont atteint leur objectif de C-LDL au moment de l'évaluation des critères de l'étude par rapport aux patients randomisés au placebo, respectivement 72 % et 19 %. Les réductions correspondantes de C-LDL étaient significativement différentes (25 % et 4 % respectivement pour l'ézétimibe par rapport au placebo). De plus, l'ézétimibe, associé au traitement par statine en cours, a significativement diminué le C-total, l'Apo B, les TG, et augmenté le C-HDL par rapport au placebo. L'ézétimibe ou le placebo ajouté au traitement par statine a réduit la protéine C-réactive médiane respectivement de 10 % ou de 0 % par rapport à la référence.

Dans deux études en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines chez 1 719 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, l'ézétimibe 10 mg a significativement diminué le C-total (13 %), le C-LDL (19 %), l'Apo B (14 %) et les TG (8 %), et augmenté le C-HDL (3 %) par rapport au placebo. En outre, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques des vitamines liposolubles A, D et E, aucun effet sur le temps de prothrombine et, comme d'autres agents hypolipémiants, n'a pas altéré la production d'hormones corticoïdes surrénaliennes.

Rosuvastatine

Mécanisme d'action

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

La rosuvastatine augmente le nombre de récepteurs hépatiques des LDL à la surface des cellules, améliorant ainsi l'absorption et le catabolisme des LDL et inhibant la synthèse hépatique des VLDL, réduisant ainsi le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de cholestérol LDL, de cholestérol total et de triglycérides, et augmente le taux de cholestérol HDL. Il réduit également l'Apo B, le C-non-HDL, le C-VLDL, les TG-VLDL et augmente l'Apo A-I (voir Tableau 2). La rosuvastatine diminue également les ratios C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL et C-non-HDL/C-HDL et Apo B/Apo A-I.

Tableau 2 : Réponse en fonction de la dose chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (variation moyenne en pourcentage ajustée par rapport à la référence)

Dose	N	C-LDL	C-total	C-HDL	TG	C-non-HDL	Apo B	Apo A-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Efficacité et sécurité cliniques

La rosuvastatine est efficace chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie, avec ou sans hypertriglycéridémie, sans distinction de race, de sexe ou d'âge, et dans des populations particulières telles que les diabétiques ou les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale.

Sur la base des données de phase III groupées, la rosuvastatine s'est révélée comme un traitement efficace pour la majorité des patients atteints d'hypercholestérolémie de type IIa et IIb (valeur moyenne de C-LDL d'environ 4,8 mmol/l à la référence) aux cibles de référence reconnues de l'European Atherosclerosis Society (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités par 10 mg ont atteint les cibles de l'EAS pour les taux de C-LDL (< 3 mmol/l).

Dans une vaste étude, 435 patients atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale ont reçu de la rosuvastatine à raison de 20 à 80 mg selon un schéma d'augmentation forcée. Toutes les doses ont montré un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques et le traitement visant l'objectif cible. Suite à l'augmentation jusqu'à une dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le taux de C-LDL a été réduit de 53 %. 33 % des patients ont atteint les recommandations de l'EAS pour les taux de C-LDL (< 3 mmol/l).

Dans un essai en ouvert selon un schéma d'augmentation forcée, la réponse à la rosuvastatine de 20 à 40 mg de 42 patients présentant une hypercholestérolémie homozygote familiale a été évaluée. Dans l'ensemble de la population, la réduction moyenne du C-LDL était de 22 %.

Rosuvastatine/Ézétimibe en association

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

L'association rosuvastatine/ézétimibe 10 mg a permis une diminution plus importante du cholestérol LDL et a permis à davantage de patients d'atteindre les objectifs de cholestérol LDL. Ceci a été démontré dans une étude clinique comprenant 469 patients qui ont été assignés au hasard à la rosuvastatine seule ou en association à l'ézétimibe pendant 6 semaines.

L'association rosuvastatine/ézétimibe a permis de réduire le cholestérol LDL de manière significativement plus importante que la rosuvastatine (3,4 mmol/l vs 2,8 mmol/l). Les autres composants du profil lipides/lipoprotéines étaient également significativement améliorés ($p < 0,001$) par l'association rosuvastatine/ézétimibe. Les deux traitements ont été généralement bien tolérés.

Un autre essai clinique de 6 semaines, randomisé, en double aveugle, à groupes parallèles a évalué la sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe (10 mg) associé à la rosuvastatine à dose stable par rapport à une augmentation de la posologie de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg de rosuvastatine.

La population de l'étude comprenait 440 sujets présentant un risque modérément élevé/élevé de maladie cardiaque coronaire avec des taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) supérieurs aux recommandations du groupe III du Programme national d'éducation sur le cholestérol (< 100 mg/dl chez les sujets à risque modérément élevé/élevé ne présentant pas de maladie vasculaire athéroscléreuse ou < 70 mg/dl chez les sujets à risque élevé, atteints d'une maladie vasculaire athéroscléreuse). Les données groupées ont montré que l'ézétimibe ajouté à 5 mg ou 10 mg de rosuvastatine à dose stable réduisait le cholestérol LDL de 21 %. En revanche, doubler la dose de rosuvastatine de 10 ou 20 mg a réduit le cholestérol LDL de 5,7 %. Individuellement, l'ézétimibe associé à 5 mg de rosuvastatine a réduit davantage le cholestérol LDL que 10 mg de rosuvastatine, et l'ézétimibe plus 10 mg de rosuvastatine a réduit davantage le cholestérol LDL que 20 mg de rosuvastatine. Par rapport à l'augmentation de la posologie de la rosuvastatine, l'ajout d'ézétimibe a permis d'atteindre nettement plus souvent un taux de cholestérol LDL < 70 ou < 100 mg/dl et < 70 mg/dl chez tous les sujets ; elle a engendré des réductions significativement plus importantes du cholestérol total, du cholestérol à lipoprotéines de haute densité et de l'apolipoprotéine B, et a eu des effets similaires sur d'autres paramètres lipidiques. En conclusion, par rapport au doublement de la posologie de la rosuvastatine, l'ajout d'ézétimibe à 10 mg à la rosuvastatine à une dose stable de 5 ou 10 mg a engendré une amélioration plus importante de nombreux paramètres lipidiques.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, à double placebo, à bras parallèles, contrôlée par comparateur actif (LPS15021) a été menée chez 452 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et présentant un risque élevé (*high risk*, HR) ou très élevé (*very high risk*, VHR) de maladie cardiovasculaire (MCV) et non contrôlés de manière adéquate par une dose quotidienne stable de 10 ou 20 mg de rosuvastatine ou statine équivalente, sans autre traitement modificateur des lipides (TML).

Durant la phase de traitement en double aveugle de 6 semaines :

- 208 patients HR ont été randomisés pour recevoir la rosuvastatine 10 mg plus ézétimibe 10 mg sous forme d'association à dose fixe (ADF) (R10/E10, $n = 104$) ou la rosuvastatine 20 mg (R20, $n = 104$).
- 244 patients VHR ont été randomisés pour recevoir la rosuvastatine 20 mg plus ézétimibe 10 mg sous forme d'ADF (R20/E10, $n = 82$) ou la rosuvastatine 40 mg plus ézétimibe 10 mg sous forme d'ADF (R40/E10, $n = 79$) ou rosuvastatine 40 mg (R40, $n = 83$).

Le critère d'évaluation principal était la variation en pourcentage du LDL-C calculé, entre la référence et la Semaine 6 dans la population en intention de traiter modifiée (mITT).

Dans la catégorie VHR, la variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du LDL-C entre la référence et la Semaine 6 était de -34,28 % pour le groupe R40/E10, de -26,90 % pour le groupe R20/E10 et de -14,62 % pour le groupe R40. La supériorité de l'ADF (R40/E10 ou R20/E10) sur R40 a été démontrée avec des différences de la moyenne des MC de -19,66 % ($p < 0,001$) et de -12,28 % ($p = 0,015$), respectivement.

Dans la catégorie HR, une réduction plus grande du LDL-C entre la référence et la Semaine 6 a également été observée pour l'ADF : variations des moindres carrés de -27,02 % pour le groupe R10/E10 et de -21,82 % pour le groupe R20. Une diminution cliniquement pertinente du LDL-C pour le bras R10/E10 a été observée, même si sur le plan statistique, la supériorité de R10/E10 par rapport à R20 n'a pas pu être démontrée (différence de la moyenne des MC de -5,20 % ; $p = 0,306$).

Après exclusion des données d'un participant présentant une valeur aberrante dans le bras R10/E10, la différence de variation en pourcentage du LDL-C entre les bras de traitement était statistiquement significative dans la catégorie HR (différence de la moyenne des MC : R10/E10 contre R20: -8,84 % ; $p = 0,026$).

Globalement, les résultats de sécurité observés chez les patients traités par les trois dosages de Suvezen correspondaient au profil de sécurité connu de la rosuvastatine et de l'ézétimibe.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Suvezen dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique traitée pour hypercholestérolémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique importante entre les deux composants de cette préparation à dose fixe.

Les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine et de l'ézétimibe total ne différaient pas entre les groupes de monothérapie et d'administration concomitante de rosuvastatine 10 mg et d'ézétimibe 10 mg.

Absorption

Ézétimibe

Après son administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et largement conjugué à un glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glucuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glucuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut pas être déterminée, car le composé est pratiquement insoluble dans les milieux aqueux appropriés à l'injection.

L'administration concomitante d'aliments (repas riches en matières grasses ou non grasses) n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe lorsqu'il est administré sous forme de comprimés d'ézétimibe à 10 mg. L'ézétimibe peut être administré avec ou sans nourriture.

Rosuvastatine

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

Distribution

Ézétimibe

L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide se lient respectivement à hauteur de 99,7 % et de 88 à 92 % aux protéines plasmatiques humaines.

Rosuvastatine

La rosuvastatine est largement absorbée par le foie, principal site de synthèse du cholestérol et de clairance du C-LDL. Le volume de distribution de la rosuvastatine est d'environ 134 l. Environ 90 % de la rosuvastatine est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation

Ézétimibe

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

Rosuvastatine

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

Élimination

Ézétimibe

Après administration orale d'ézétimibe-C¹⁴ (20 mg) chez des sujets humains, l'ézétimibe total représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et l'urine sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, il n'y avait plus de taux détectables de radioactivité dans le plasma.

Rosuvastatine

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces (constituée de la substance active absorbée et non absorbée) et la partie restante est excrétée dans l'urine. Environ 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures. La demi-vie d'élimination n'augmente pas à des doses plus élevées. La clairance plasmatique moyenne géométrique est d'environ 50 litres/heure (coefficient de variation de 21,7 %). Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, l'absorption hépatique de rosuvastatine implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur est important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité

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

Populations particulières

Déficience hépatique

Ézétimibe

Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a été multipliée par 1,7 environ chez les patients présentant une déficience hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6) par rapport aux sujets sains. Dans une étude à doses multiples de 14 jours (10 mg par jour) chez des patients présentant une déficience hépatique modérée (scores de Child-Pugh de 7 à 9), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a été multipliée par 4 environ aux jours 1 et 14 par rapport aux sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une déficience hépatique légère. En raison des effets inconnus de l'augmentation de l'exposition à l'ézétimibe chez les patients présentant une déficience hépatique modérée ou grave (score de Child Pugh > 9), l'ézétimibe n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Rosuvastatine

Dans une étude portant sur des sujets présentant divers degrés de déficience hépatique, on n'a pas mis en évidence d'exposition accrue à la rosuvastatine chez les sujets présentant un score de Child-Pugh de 7 ou inférieur. Cependant, deux sujets présentant des scores de Child-Pugh de 8 et 9 ont présenté une augmentation de l'exposition systémique deux fois supérieure au moins à celle des sujets présentant des scores de Child-Pugh inférieurs. Il n'existe pas d'expérience chez les sujets présentant des scores de Child-Pugh supérieurs à 9.

Atteinte de la fonction rénale

Ézétimibe

Après une dose unique de 10 mg d'ézétimibe chez les patients atteints d'une maladie rénale grave (n = 8 ; ClCr moyenne \leq 30 ml/min/1,73 m²), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a été multipliée par 1,5 environ par rapport aux sujets sains (n = 9). Ce résultat n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale légère.

Un patient supplémentaire dans cette étude (post greffe rénale et traitement multiple, y compris la ciclosporine) a présenté une exposition 12 fois supérieure à l'ézétimibe total.

Rosuvastatine

Dans une étude chez des sujets présentant une atteinte de la fonction rénale à des degrés divers, une maladie rénale légère à modérée n'a pas eu d'influence sur la concentration plasmatique de rosuvastatine ou de son métabolite N-desméthyl. Les sujets atteints d'insuffisance grave (ClCr < 30 ml/min) présentaient une concentration plasmatique trois fois plus élevée et une concentration du métabolite N-desméthyl multipliée par 9 par rapport aux volontaires sains. Les concentrations plasmatiques de la rosuvastatine à l'état d'équilibre chez les sujets sous hémodialyse étaient environ 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.

*Âge et sexe*Ézétimibe

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

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

Rosuvastatine

Il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez l'adulte.

*Population pédiatrique*Ézétimibe

La pharmacocinétique de l'ézétimibe est similaire chez les enfants âgés de ≥ 6 ans et chez les adultes. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique < 6 ans. L'expérience clinique chez les patients pédiatriques et les adolescents inclut des patients atteints de HhoF, d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (HheF) ou de sitostérolémie.

Rosuvastatine

Deux études de pharmacocinétique réalisées avec la rosuvastatine (administrée sous forme de comprimés) chez des patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale et âgés de 10 à 17 ans ou de 6 à 17 ans (214 patients au total) ont démontré que l'exposition observée chez les patients pédiatriques s'avérait comparable à celle observée chez les patients adultes, ou était plus faible que celle-ci. L'exposition à la rosuvastatine par rapport à la dose et au temps était prévisible sur une période de 2 ans.

*Race*Rosuvastatine

Les études pharmacocinétiques montrent une élévation approximative de 2 fois de l'ASC médiane et de la C_{max} chez les sujets asiatiques (japonais, chinois, philippins, vietnamiens et coréens) par rapport aux sujets caucasiens. Les Indiens d'Asie présentent une élévation d'environ 1,3 fois de l'ASC médiane et de la C_{max} . Une analyse de pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement significative en matière de pharmacocinétique entre les groupes caucasien et noir.

*Polymorphismes génétiques*Rosuvastatine

L'élimination des inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, y compris la rosuvastatine, implique les protéines transporteuses OATP1B1 et BCRP. Chez les patients atteints de polymorphismes génétiques SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il existe un risque d'exposition accrue à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition plus importante à la rosuvastatine (ASC) par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique, mais pour les patients dont on sait qu'ils présentent ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de rosuvastatine est recommandée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études d'administration concomitante de statines et d'ézétimibe, les effets toxiques observés étaient essentiellement ceux associés aux statines. Certains des effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés pendant le traitement par statines seules. Ceci est attribué aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du traitement concomitant. Aucune interaction de ce type ne s'est produite dans les études cliniques. Les myopathies ne sont apparues chez le rat qu'après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'humain (environ 20 fois les taux d'ASC pour les statines et 500 à 2 000 fois les taux d'ASC pour les métabolites actifs).

L'administration concomitante de statines et d'ézétimibe n'a pas été tératogène chez le rat. Chez les lapines enceintes, un petit nombre de difformités squelettiques (vertèbres caudales et thoraciques fusionnées, nombre réduit de vertèbres caudales) a été observé.

Dans une série d'essais *in vivo* et *in vitro*, l'ézétimibe, administré seul de façon concomitante avec des statines, n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Ézétimibe

Les études chez l'animal sur la toxicité chronique de l'ézétimibe n'ont révélé aucun organe cible pour les effets toxiques. Chez les chiens traités pendant quatre semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration en cholestérol de la bile du canal cystique était multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. Cependant, dans une étude d'un an sur des chiens recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, aucune augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ou d'autres effets hépatobiliaires n'ont été observés. L'importance de ces données pour l'homme n'est pas connue. Un risque lithogénique associé à l'emploi thérapeutique de l'ézétimibe ne peut être exclu.

Les tests de carcinogénicité à long terme portant sur l'ézétimibe se sont révélés négatifs.

L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles ni d'effet tératogène chez le rat ou le lapin ni n'a affecté le développement prénatal ou postnatal. L'ézétimibe a traversé la barrière placentaire chez des rates et des lapines enceintes ayant reçu des doses multiples de 1 000 mg/kg/jour.

Rosuvastatine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de la sécurité, de génotoxicité et de carcinogénicité potentielles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les tests spécifiques pour les effets sur hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à l'exposition clinique étaient les suivants : Dans les études de toxicité à doses répétées, des modifications hépatiques histopathologiques probablement dues à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observées chez la souris, le rat et, dans une moindre mesure, des effets sur la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. De plus, une toxicité testiculaire a été observée chez les singes et les chiens à des doses plus élevées. La toxicité pour la reproduction était évidente chez les rats avec l'observation d'une taille de portée, un poids de portée et une survie des petits réduite aux doses toxiques pour la mère, où les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures au niveau d'exposition thérapeutique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Suvezen 10 mg/10 mg

Noyau

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Laurylsulfate de sodium
Povidone
Dioxyde de silicium colloïdal
Croscarméllose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Macrogol
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553)

Suvezen 20 mg/10 mg

Noyau

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Laurylsulfate de sodium
Povidone
Dioxyde de silicium colloïdal
Croscarméllose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Macrogol
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553)
Oxyde de fer jaune (E172)

Suvezen 40 mg/10 mg

Noyau

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Laurylsulfate de sodium
Povidone
Dioxyde de silicium colloïdal
Croscarméllose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Macrogol
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Taille des conditionnements : 10, 15, 30, 60, 90, 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem

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

Suvezen 10 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE539920

Suvezen 20 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE539937

Suvezen 40 mg/10 mg comprimés pelliculés : BE539946

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

3 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2024