

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/10 mg comprimés
Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/20 mg comprimés
Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/40 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 10 mg de simvastatine.
Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 20 mg de simvastatine.
Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 40 mg de simvastatine.

Excipients à effet notoire:

	10 mg/10 mg comprimés	10 mg/20 mg comprimés	10 mg/40 mg comprimés
lactose	56,05 mg	121,6 mg	252,7 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés à 10 mg/10 mg apparaissent sous la forme de comprimés blancs jaunâtres, ronds, légèrement biconvexes et biseautés. Diamètre de la tablette: 6 mm.

Les comprimés à 10 mg/20 mg apparaissent sous forme de comprimés biconvexes blancs rosés, ovales. Longueur de la tablette 11 mm, largeur 5,5 mm.

Les comprimés de 10 mg/40 mg apparaissent sous forme de comprimés blancs ou presque blancs, en forme de capsules biconvexes. Dimensions de la tablette 14 x 6 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements cardiovasculaires

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

Hypercholestérolémie

Ezetimibe/Simvastatin Krka 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)

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 2 of 38
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ezetimibe/Simvastatin Krka est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple: aphérèse des LDL).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tous les dosages ne sont pas possibles d'Ezetimibe/Simvastatin Krka.

Hypercholestérolémie

Pendant toute la durée du traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté.

Voie d'administration orale. La posologie d'Ezetimibe/Simvastatin Krka est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour administrés le soir. La posologie usuelle est de 10/20 mg ou 10/40 mg une fois par jour 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 le résultat requis 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 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'Ezetimibe/Simvastatin Krka doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'Ezetimibe/Simvastatin Krka (voir rubrique 5.1 Tableau 2) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines. Ezetimibe/Simvastatin Krka peut être pris pendant ou en dehors des repas. Le comprimé ne doit pas être cassé.

Patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de SCA

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La posologie initiale recommandée d'Ezetimibe/Simvastatin Krka chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10/40 mg par jour administrés le soir. La dose de 10/80 mg n'est recommandée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels (voir ci-dessous, rubriques 4.3 et 4.4). Chez ces patients, Ezetimibe/Simvastatin Krka peut être utilisé comme traitement adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (exemple: aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.

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

Administration en association avec d'autres médicaments

L'administration d'Ezetimibe/Simvastatin Krka se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 3 of 38
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

En association avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil du diltiazem ou des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, la posologie d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ne devra pas dépasser 10/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

En association avec de la niacine à doses hypolipidémiantes (≥ 1 g/jour), la posologie d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ne devra pas dépasser 10/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Sujet âgé

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

Population pédiatrique

Le traitement doit être initié 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 recommandée est 10 mg/10 mg une fois par jour le soir. La posologie recommandée est de 10 mg/10 mg jusqu'à la dose maximale de 10 mg/40 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Enfants < 10 ans: Ezetimibe/Simvastatin Krka n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 10 ans, dû au manque de données sur la tolérance et l'efficacité (voir rubrique 5.2). L'expérience chez les enfants pré-pubères est limitée.

Patients insuffisants hépatiques

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

Patients insuffisants rénaux

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'Ezetimibe/Simvastatin Krka est de 10 mg/20 mg, une fois par jour le soir (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Les posologies supérieures devront être instaurées avec précaution.

Mode d'administration

Voie orale. Ezetimibe/Simvastatin Krka peut être administré le soir, en une seule prise.

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 évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 4 of 38
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. nelfinavir) bocéprévir, télaprévir, néfazodone, et les 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).
 - Association de lomitapide à des posologies d'Ezetimibe/Simvastatin Krka > 10 mg/40 mg chez les patients présentant une HFHo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteinte musculaire/Rhabdomyolyse

Depuis la mise sur le marché de l'ézetimibe, des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient également une statine en association avec l'ézetimibe. Cependant, des cas de rhabdomyolyse ont été très rarement rapportés avec l'ézetimibe en monothérapie, ou lorsque l'ézetimibe était associé à d'autres agents connus comme étant liés à un risque accru de rhabdomyolyse.

Ezetimibe/Simvastatin Krka contient de la simvastatine. La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, entraîne parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire se traduit parfois par une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie. De très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est majoré par une augmentation plasmatique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (par exemple 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 les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose de simvastatine. Dans une base de données d'essais cliniques, 41 413 patients ont été traités par la simvastatine. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont participé à des études avec une médiane de suivi d'au moins 4 ans. L'incidence des atteintes musculaires 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 ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.

Dans une étude clinique, chez des patients avec antécédent d'infarctus du myocarde, qui étaient traités par la simvastatine 80 mg/jour (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 1,0 % contre 0,02 % pour les patients à 20 mg/jour. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires est intervenue pendant la première année de traitement. Pour chacune des années suivantes, l'incidence des atteintes musculaires a été environ de 0,1 % (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par ezetimibe/simvastatine 10/80 mg, comparé à ceux traités par d'autres statines et dont l'efficacité lipolipidémiant est similaire. Par conséquent, la dose d'ézetimibe/simvastatine 10/80 mg ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à haut risque de complications cardiovasculaires et qui n'ont pas atteint les résultats espérés à des doses moins élevées et pour lesquels le bénéfice escompté dépasse le risque potentiel. Les patients sous ezetimibe/simvastatine 10/80 mg, nécessitant un autre médicament, avec lequel il existe une interaction, devront recevoir une dose inférieure d'ézetimibe/simvastatine ou passer à un traitement substitutif par statine ayant un risque moindre d'interaction (voir ci-dessous Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquées par des interactions médicamenteuses

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

et les rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vytroin Efficacy International Trial), 18 144 patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de SCA ont reçu soit ézetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg 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 myopathies a été de 0,2 % pour ézetimibe/simvastatine et de 0,1 % pour simvastatine, les myopathies étant définies ici comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques $\geq 10 \times$ LSN ou avec deux résultats successifs de CPK ≥ 5 et $< 10 \times$ LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % pour ézetimibe/simvastatine et de 0,2 % pour simvastatine, la rhabdomyolyse étant ici définie comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques $\geq 10 \times$ LSN et une atteinte rénale prouvée, ou avec des CPK $\geq 5 \times$ LSN et $< 10 \times$ LSN à deux reprises successives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK sériques $\geq 10\,000$ UI/L sans atteinte rénale prouvée (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique randomisée, plus de 9 000 patients insuffisants rénaux chroniques ont reçu ézetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg 1 fois par jour (n = 4 650) ou du placebo (n = 4620) (suivi de 4,9 années [médiane]), l'incidence d'atteinte musculaire était de 0,2 % pour ézetimibe/simvastatine et de 0,1 % pour le placebo (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique durant laquelle les patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ont été traités avec 40 mg/jour de simvastatine (suivi médian 3,9 ans), l'incidence des myopathies était approximativement de 0,05 % chez les patients non-chinois (n = 7 367) comparée à 0,24 % chez les patients chinois (n = 5 468). Etant donné que toute la population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, la prudence doit être de mise en prescrivant ézetimibe/simvastatine aux patients asiatiques et la dose nécessaire la plus faible devra être utilisée.

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

Fonction réduite des protéines de transport

En cas de fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP, l'exposition systémique à la simvastatine acide peut être augmentée et, par conséquent, le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut être augmenté. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (par exemple avec 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 une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine acide 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 avec 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). S'il est connu, le génotype correspondant à la présence de l'allèle C devrait être pris en considération lors de l'évaluation du bénéfice/risque du patient avant de prescrire une dose de 80 mg de simvastatine et les doses élevées devraient être évitées chez les porteurs du génotype CC. Cependant, l'absence de ce gène, une fois le génotype établi, n'exclut pas la survenue d'une myopathie.

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 6 of 38
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dosage de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale ($> 5 \times \text{LSN}$), il doit être contrôlé à nouveau dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement

Tous les patients débutant un traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes:

- Patients âgés (≥ 65 ans)
- Population féminine
- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie non contrôlée
- Antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire
- Antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibraté
- 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 déjà présenté des troubles musculaires avec un fibraté ou une statine, le traitement avec un médicament contenant une statine (tel qu'Ezetimibe/Simvastatin Krka) ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée ($>5 \times \text{LSN}$), le traitement ne devra pas être initié.

Pendant le traitement

La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par Ezetimibe/Simvastatin Krka, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée ($>5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est $< 5 \times \text{LSN}$, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

De très rares cas de myopathies nécrosantes 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 et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine (voir rubrique 4.8).

Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ou l'introduction d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.

Un taux plus élevé de cas d'atteintes musculaires a été observé chez les patients dont la posologie a été

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 7 of 38
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

augmentée à 80 mg de simvastatine (voir rubrique 5.1). Le dosage périodique des CPK est recommandé car il peut être utile pour identifier des cas d'atteintes musculaires infracliniques. Cependant, il n'y a pas de certitude que ce type de surveillance puisse éviter une atteinte musculaire.

Le traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (voir également rubrique 4.5).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante d'Ezetimibe/Simvastatin Krka et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que 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, néfazodone, 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 Ezetimibe/Simvastatin Krka, le risque d'atteinte musculaire 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'Ezetimibe/Simvastatin Krka (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le risque d'atteinte musculaire y compris de rhabdomyolyse peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'Ezetimibe/Simvastatin Krka. Ce risque peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de lomitapide avec Ezetimibe/Simvastatin Krka chez les patients présentant une HFHo (voir rubrique 4.5).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante d'Ezetimibe/Simvastatin Krka et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. le nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de télichromycine, 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 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) s'avère indispensable, la prise d'Ezetimibe/Simvastatin Krka doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement.

L'association d'Ezetimibe/Simvastatin Krka avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4: fluconazole, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et d'Ezetimibe/Simvastatin Krka doit être évitée.

Ezetimibe/Simvastatin Krka ne doit pas être coadministré avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation de l'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu tout au long du traitement par l'acide fusidique. On a signalé des cas de rhabdomyolyse (y compris certains décès) chez les patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Le patient devrait être conseillé de demander un avis médical immédiatement s'ils éprouvent des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de tendresse.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, où une prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple, pour le traitement d'infections graves, la co-

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

administration d'Ezetimibe/Simvastatin Krka et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

L'utilisation concomitante d'Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 majoré d'atteinte musculaire (voir rubriques 4.2 et 4.5).

En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés. Chacun de ces médicaments séparément, peut entraîner des atteintes musculaires.

Lors d'une étude clinique (suivi médian 3,9 ans) incluant des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire avec des taux de LDL-cholestérol bien contrôlés par 40 mg/jour de simvastatine avec ou sans ézetimibe 10 mg, il n'y a eu aucun bénéfice supplémentaire sur les événements cardiovasculaires consécutif à l'ajout de la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'association de simvastatine avec la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour) ou avec des produits contenant de l'acide nicotinique doit être soigneusement évalué par le prescripteur. Surveiller attentivement les patients en cas de signe ou symptôme de douleur musculaire, sensibilité ou faiblesse, particulièrement pendant les premiers mois de traitement, et lorsque la posologie de l'un ou l'autre des médicaments est augmentée.

De plus, dans cette étude, l'incidence des myopathies était approximativement de 0,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg, comparée à 1,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg et l'association acide nicotinique à libération modifiée/laropiprant 2 000 mg/40 mg. Etant donné que la seule population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, et que l'incidence des myopathies est plus élevée chez les patients chinois comparée aux patients non-chinois, la co-administration d'Ezetimibe/Simvastatin Krka avec des doses hypolipémiantes de niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour) n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.

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

L'utilisation concomitante d'Ezetimibe/Simvastatin Krka à des posologies > 10/20 mg par jour et d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem doit être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.5). L'utilisation concomitante d'Ezetimibe/Simvastatin Krka à des posologies > 10/40 mg avec du lomitapide doit être évitée chez les patients présentant une HFHo (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur CYP3A4, à des doses thérapeutiques de façon concomitante avec Ezetimibe/Simvastatin Krka, en particulier les fortes doses d'Ezetimibe/Simvastatin Krka, ont un risque accru d'atteinte musculaire. En cas de co-administration d'Ezetimibe/Simvastatin Krka et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (agents multipliant par 2 à 5 l'ASC), un ajustement de la posologie de la simvastatine peut être nécessaire. Pour certains inhibiteurs modérés du CYP3A4, par exemple le diltiazem, une dose maximale de 10 mg/20 mg d'Ezetimibe/Simvastatin Krka est recommandée (voir rubrique 4.2).

La simvastatine est un substrat du transporteur de relargage de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprevir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprevir avec la simvastatine n'a pas été étudiée ; cependant, la dose d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprevir (voir rubrique 4.5).

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Ezetimibe/Simvastatin Krka administré en association avec des fibrates n'ont pas été étudiées. Il y a une augmentation du risque d'atteinte musculaire quand la simvastatine est administrée simultanément avec les fibrates (notamment le gemfibrozil). Par conséquent, l'utilisation concomitante du gemfibrozil et d'Ezetimibe/Simvastatin Krka est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et l'utilisation concomitante avec les autres fibrates est déconseillée (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 ézetimibe/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'ézetimibe/simvastatine doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques. Consulter les informations de prescription de la daptomycine pour obtenir plus d'informations sur cette interaction potentielle avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que simvastatine et ézetimibe/simvastatine) et pour plus de conseils sur la surveillance (voir rubrique 4.5).

Enzymes hépatiques

Dans les études cliniques, des élévations persistantes des transaminases sériques ($\geq 3 \times \text{LSN}$) sont survenues chez des patients recevant de l'ézetimibe et de la simvastatine (voir rubrique 4.8).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vytarin Efficacy International Trial), 18 144 patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de SCA ont reçu soit ézetimibe/simvastatine 10 mg/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 ($\geq 3 \times \text{LSN}$) a été de 2,5 % pour Ezetimibe/Simvastatin Krka et de 2,3 % pour la simvastatine (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique randomisée, plus de 9 000 patients insuffisants rénaux chroniques ont reçu Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/20 mg 1 fois par jour ($n = 4 650$) ou du placebo ($n = 4620$) (suivi de 4,9 années [médiane]), l'incidence des élévations persistantes des transaminases sériques ($> 3 \times \text{LSN}$) était de 0,7 % pour Ezetimibe/Simvastatin Krka et 0,6 % pour le placebo (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka, puis ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 10/80 mg par jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 10/80 mg par jour, puis ensuite périodiquement (par exemple, 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, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de $3 \times \text{LSN}$, le traitement devra être interrompu. A noter que les ALAT peuvent émaner des muscles, par conséquent une augmentation des ALAT et des CK peuvent être le signe d'une atteinte musculaire (voir ci-dessus Atteinte

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 10 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

musculaire/Rhabdomyolyse).

Depuis la mise sur le marché, de rares cas d'insuffisance hépatique fatals et non fatals ont été rapportés chez des patients prenant des statines, incluant la simvastatine. Si des lésions hépatiques graves avec des symptômes cliniques et/ou une hyperbilirubinémie ou une jaunisse se déclarent pendant le traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka, arrêter rapidement le traitement. Si aucune autre cause n'est trouvée, ne pas recommencer le traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka.

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

Insuffisance hépatique

Chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les effets d'une exposition accrue à l'ézetimibe n'étant pas connus, Ezetimibe/Simvastatin Krka n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe thérapeutique, augmente la glycémie et qu'elles peuvent entraîner, chez certains patients à haut risque de diabète, un taux d'hyperglycémie pour lequel une prise en charge formelle du diabète est appropriée. Cependant, ce risque est dépassé par les bénéfices qu'apportent les statines par la réduction du risque vasculaire, et par conséquent ne devra pas constituer un argument pour arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés à la fois cliniquement et biologiquement selon les recommandations nationales.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézetimibe, co-administré avec de la simvastatine, ont été évaluées chez des adolescents (stade II ou plus de l'échelle de Tanner) et chez des adolescentes (1 an au moins après l'apparition des premières règles) dans un essai clinique contrôlé, mené chez des patients âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Dans cette étude contrôlée, aucun effet n'a été décelé sur la croissance ou la maturité sexuelle des adolescents garçons ou filles, ni sur la longueur du cycle menstruel des filles. Cependant, les effets de l'ézetimibe sur la croissance ou la maturité sexuelle n'ont été étudiés au-delà de 33 semaines de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézetimibe co-administré à des doses de plus de 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans.

L'ézetimibe n'a pas été étudié chez des patients de moins de 10 ans ou chez des filles avant l'apparition des premières règles, (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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

Fibrates

L'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association n'ont pas été établies (voir ci-dessus et rubriques 4.3 et 4.5).

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 11 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Anticoagulants

Si Ezetimibe/Simvastatin Krka est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à de la fluindione, le temps de prothrombine exprimé en INR doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.5).

Maladies interstitielles pulmonaires

Des cas de maladie interstitielle pulmonaire ont été rapportés avec certaines statines, dont la simvastatine, particulièrement lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.8). Les signes d'appel peuvent inclure dyspnée, toux non-productive, altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte une maladie interstitielle pulmonaire chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Ezetimibe/Simvastatin Krka contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

De nombreux mécanismes peuvent contribuer à des interactions potentielles avec les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase. Des médicaments ou produits à base de plantes qui inhibent certains enzymes (par exemple le CYP3A4) et/ou transporteurs (par exemple l'OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de simvastatine et simvastatine acide et entraîner un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse.

Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit de tous les autres médicaments coadministrés pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions potentielles avec la simvastatine et/ou les modifications potentielles enzymatiques ou des transporteurs, ainsi que sur les ajustements possibles de la posologie et du schéma thérapeutique.

Interactions pharmacodynamiques

Interactions avec des hypolipémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante de simvastatine et de fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique de la simvastatine avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (voir ci-dessous *Interactions pharmacocinétiques* et rubriques 4.3 et 4.4). En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (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 de la bile vésiculaire (voir rubrique 5.3). Bien que la signification de ces résultats chez l'Homme ne soit pas établie, l'association d'Ezetimibe/Simvastatin Krka et de fibrates n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 12 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Interactions pharmacocinétiques

Les recommandations de prescription dans le cadre des interactions sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après; voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse

Médicaments	Recommandations de prescription
Puissants inhibiteurs du CYP3A4, tels que Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de protéase du VIH (par ex. nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	Contre-indiqués avec Ezetimibe/Simvastatin Krka
Autres fibrates Acide fusidique Palbociclib	Déconseillés avec Ezetimibe/Simvastatin Krka
Niacine (acide nicotinique) (≥ 1 g/jour)	Patients asiatiques: déconseillé avec Ezetimibe/Simvastatin Krka
Amiodarone Amlodipine Vérapamil Diltiazem Niacine (≥ 1 g/jour) Elbasvir Grazoprevir	Ne pas dépasser 10/20 mg d'Ezetimibe/Simvastatin Krka par jour
Lomitapide	Ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg/40 mg d'Ezetimibe/Simvastatin Krka chez les patients présentant une HFHo
Daptomycine	Un arrêt temporaire d'ézetimibe/simvastatin doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques (voir rubrique 4.4)
Ticagrélor	Des doses journalières d'Ezetimibe/Simvastatin Krka supérieures à 10/40 mg ne sont pas recommandées

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Jus de pamplemousse Ribociclib	À éviter durant le traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka
-----------------------------------	---

Effets d'autres médicaments sur ézetimibe/simvastatine

Ezetimibe/simvastatine

Niacine: dans une étude réalisée chez 15 adultes sains, l'administration simultanée d'ézetimibe/simvastatine (10/20 mg par jour pendant 7 jours) et de comprimés à libération prolongée de NIASPAN (1000 mg pendant 2 jours et 2000 mg pendant 5 jours, après un petit-déjeuner pauvre en graisses) a provoqué une légère augmentation des aires sous la courbe moyennes de la niacine (22 %) et de l'acide nicotinique (19 %). Dans cette même étude, l'administration simultanée de NIASPAN a augmenté légèrement les aires sous la courbe 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 diminue le taux d'absorption d'ézetimibe mais n'a aucun 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 diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézetimibe total (ezetimibe + glycuronide d'ézetimibe). La diminution supplémentaire du cholestérol-LDL observée liée à l'association d'Ezetimibe/Simvastatin Krka et de cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Ciclosporine: une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min, recevant une dose fixe de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézetimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézetimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n=17) recevant de l'ézetimibe seul. Une autre étude a montré que, chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux autres médicaments, l'exposition totale à l'ézetimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins recevant de l'ézetimibe seul. Dans une étude en cross-over de deux périodes chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézetimibe pendant 8 jours avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7ème jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant de - 10 % à + 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de 100 mg de ciclosporine. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézetimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux. L'administration concomitante d'Ezetimibe/Simvastatin Krka et de ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fibrates: l'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézetimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois; ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, l'association d'Ezetimibe/Simvastatin Krka avec le gemfibrozil est contre-indiquée et avec des autres fibrates est néanmoins déconseillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Simvastatine

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 14 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent 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. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide.

L'utilisation concomitante de la 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 télithromycine, 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 un traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînent une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) ne peut être évité, Ezetimibe/Simvastatin Krka doit être interrompu pendant la durée du traitement (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée). L'association d'Ezetimibe/Simvastatin Krka avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4: fluconazole, vérapamil ou diltiazem doit être effectuée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Ticagrélor : 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.

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 d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine avec Ezetimibe/Simvastatin Krka. Par conséquent, l'utilisation de la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, on a montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4 et/ou d'OATP1B1.

Danazol: le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec Ezetimibe/Simvastatin Krka, par conséquent l'utilisation du danazol est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Gemfibrozil: le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut-être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison et/ou d'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 augmenté 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.

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Des cas de rhabdomyolyse (y compris certains décès) ont été rapportés chez les patients recevant cette combinaison. La co-administration de cette association peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues des deux médicaments.

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

Amiodarone: l'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Dans un essai clinique, des atteintes musculaires étaient rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg/jour de simvastatine et d'amiodarone. Par conséquent, la dose d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ne doit pas dépasser 10/20 mg par jour chez les patients traités de façon concomitante par amiodarone.

Inhibiteurs calciques

Vérapamil: le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine à la dose de 40 ou 80 mg (voir rubrique 4.4). Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de simvastatine et de 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, chez les patients dont le traitement comporte du vérapamil, la posologie d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ne dépassera pas 10/20 mg par jour.

Diltiazem: le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80 mg de simvastatine (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, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ne dépassera pas 10/20 mg par jour.

Amlodipine: les patients traités de façon concomitante par l'amlodipine et la simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amlodipine, la posologie d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ne doit pas dépasser 10/20 mg par jour.

Lomitapide: Le risque d'atteinte musculaire 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, la posologie d'Ezetimibe/Simvastatin Krka ne doit pas dépasser 10 mg/40 mg par jour chez les patients présentant une HFHo, traités de façon concomitante avec lomitapide.

Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4: Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, de façon concomitante avec Ezetimibe/Simvastatin Krka, en particulier les fortes doses d'Ezetimibe/Simvastatin Krka, ont un risque accru d'atteinte musculaire (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs des protéines 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 du cancer du sein (BCRP): L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP, y compris ceux contenant de l'elbasvir ou du grazoprevir,

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 (plus d'1 litre/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. En cas de traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka, la prise de jus de pamplemousse devra par conséquent être évitée.

Colchicine: des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Un suivi clinique étroit est recommandé 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 rifampicine (par ex. traitement de la tuberculose) peuvent avoir une perte de l'efficacité de la simvastatine. Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains, l'administration de rifampicine a diminué de 93 % l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de la simvastatine acide.

Niacine: des cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été observés avec la simvastatine associée avec des doses hypolipidémiantes (≥ 1 g/jour) d'acide nicotinique (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 les 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 et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézetimibe en association à la warfarine ou la fluindione. Si Ezetimibe/Simvastatin Krka est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant dérivé de la coumarine (AVK), ou 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 par le cytochrome P450 3A4.

Anticoagulants oraux: dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des AVK: le temps de prothrombine, exprimé en INR, a augmenté d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des AVK, l'INR doit être déterminé avant l'introduction d'Ezetimibe/Simvastatin Krka et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative de l'INR. Une fois la stabilité de l'INR documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous AVK. Si la posologie d'Ezetimibe/Simvastatin Krka est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications de l'INR chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipidémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

Ezetimibe/simvastatine

Ezetimibe/Simvastatin Krka est contre-indiqué pendant la grossesse. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'ézetimibe/simvastatine pendant la grossesse. Les études animales sur l'utilisation de l'association ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Simvastatine

La sécurité d'emploi 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 rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective 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 était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation à 2,5 fois des 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 fœtaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. Pour cette raison, Ezetimibe/Simvastatin Krka ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, chez la femme souhaitant le devenir ou pensant l'être. Le traitement par Ezetimibe/Simvastatin Krka 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).

Ezetimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézetimibe pendant la grossesse.

Allaitement

Ezetimibe/Simvastatin Krka est contre-indiqué pendant l'allaitement. Des études réalisées chez le rat

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 18 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

ont montré que l'ézétimibe est sécrété dans le lait maternel. Aucune donnée n'existe sur la sécrétion des principes actifs d'ézétimibe/simvastatine dans le lait maternel chez la femme (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Ezetimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet 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 l'effet de la simvastatine sur la fertilité humaine. La simvastatine n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâle et femelle (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

- 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)

Liste d'effets indésirables sous forme du tableau (études cliniques)

La sécurité d'emploi d'ézétimibe/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 chez des patients traités par ézétimibe/simvastatine (N = 2 404) et à une incidence plus grande que le placebo (N = 1 340), chez les patients traités par ézétimibe/simvastatine (n = 9 595) et à une incidence plus élevée que les statines administrées seules (n = 8 883) dans les études cliniques sur l'ézétimibe ou la simvastatine, et/ou signalées depuis la commercialisation avec l'ézétimibe/simvastatine ou l'ézétimibe ou simvastatine. Ces réactions sont présentées dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Liste tabulée des effets indésirables

Tableau 1
Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Indéterminée	thrombocytopénie ; anémie
Affections du système immunitaire	
Très rare	anaphylaxie
Indéterminée	hypersensibilité

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Indéterminée	perte de l'appétit
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	troubles du sommeil ; insomnie
Indéterminée	dépression
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	étourdissements ; maux de tête ; paresthésies
Indéterminée	neuropathie périphérique ; troubles de la mémoire ; myasthénie
Affections oculaires	
Rare	vision floue ; troubles visuels
Indéterminée	myasthénie oculaire
Affections vasculaires	
Indéterminée	bouffées de chaleur ; hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
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
Indéterminée	constipation ; pancréatite ; gastrite
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	hépatite/ictère ; insuffisance hépatique fatale et non fatale ; lithiasse biliaire ; cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	prurit ; rash ; urticaire
Très rare	éruptions lichénoïdes induites par le médicament
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
Indéterminée	crampes musculaires, atteintes musculaires* (dont myosite) ; rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4) ; tendinopathies, parfois compliquées d'une rupture ; myopathie nécrasante à médiation auto-immune (IMNM)**.
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare	gynécomastie
Indéterminée	dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Peu fréquent	asthénie ; douleur à la poitrine ; fatigue ; malaise ; œdème périphérique
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 γ -glutamyl transférase ; augmentation de l'INR ; présence de protéine dans les urines ; diminution de poids
Indéterminée	élévation des phosphatases alcalines ; anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques

* Dans une étude clinique, des cas de myopathie sont apparus plus 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 ézetimibe/simvastatine, versus 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des CPK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Cet essai n'avait pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares.

Patients atteints de maladie coronaire et ayant un antécédent de SCA

Dans l'étude IMPROVE-IT (voir rubrique 5.1), menée chez 18 144 patients traités soit par ézetimibe/simvastatine 10 mg /40 mg (n = 9 067; dont 6 % a reçu une posologie augmentée à 10 mg/80 mg d'ézetimibe/simvastatine) soit par simvastatine 40 mg (n = 9 077; 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 années. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 10,6 % pour les patients traités par ézetimibe/simvastatine et de 10,1 % pour les patients traités par simvastatine. L'incidence des myopathies a été de 0,2 % pour ézetimibe/simvastatine et de 0,1 % pour simvastatine; les myopathies étant ici définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques $\geq 10 \times$ LSN ou avec deux résultats successifs de CPK $\geq 5 \times$ LSN et $< 10 \times$ LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % pour ézetimibe/simvastatine et de 0,2 % pour simvastatine, les rhabdomyolyses étant ici définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques $\geq 10 \times$ LSN avec une atteinte rénale prouvée ou avec $\geq 5 \times$ LSN et $< 10 \times$ LSN à deux reprises successives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK $\geq 10\,000$ UI/L sans atteinte rénale prouvée. L'incidence d'élévations successives des transaminases ($\geq 3 \times$ LSN) a été de 2,5 % pour

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 21 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

ézétimibe/simvastatine et de 2,3 % pour simvastatine (voir rubrique 4.4). Des effets indésirables liés à la vésicule biliaire ont été rapportés chez 3,1 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine *versus* 3,5 % des patients traités par simvastatine. L'incidence des hospitalisations pour une cholécystectomie a été de 1,5 % dans les deux groupes de traitement. Des cancers (définis comme toute nouvelle tumeur maligne) ont été diagnostiqués au cours de l'étude chez 9,4 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine *versus* 9,5 % des patients traités par simvastatine.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Dans l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (voir rubrique 5.1), chez plus de 9 000 patients traités recevant ézétimibe/simvastatine 10 mg/20 mg 1 fois par jour (n = 4 650) ou du placebo (n = 4 620), les profils de sécurité ont été comparables pendant une période de 4,9 années (médiane). Dans cet essai, seuls les effets indésirables graves et les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été rapportés. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables étaient comparables (10,4 % chez les patients traités par ézétimibe/simvastatine, et 9,8 % chez ceux traités par placebo). L'incidence d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse était de 0,2 % chez les patients traités par ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % chez ceux traités par placebo. L'incidence des élévations successives des transaminases sériques ($> 3 \times \text{LSN}$) était de 0,7 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine comparé à 0,6 % de ceux traités par placebo (voir rubrique 4.4). Dans cet essai, il n'y a pas eu d'augmentation significative des effets indésirables pré-spécifiés, tels que cancer (9,4 % pour ézétimibe/simvastatine et 9,5 % pour le placebo), hépatite, cholécystectomie ou complication de calculs biliaires ou de pancréatite.

Valeurs biologiques

Dans les études cliniques conduites en association, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times \text{LSN}$, successives) étaient de 1,7 % pour les patients traités par ézétimibe/simvastatine. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, les valeurs reviennent à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Des élévations cliniquement significatives des CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$), ont été observées chez 0,2 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine.

Expérience post-commercialisation

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains des éléments suivants: angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Des élévations des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont la simvastatine.

De rares cas de déficience cognitive ont été rapportés (tels que perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles amnésiques, confusion) associés au 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 (moyenne de 3 semaines).

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

- Troubles du sommeil, dont cauchemars
- Dysfonctionnement sexuel
- Diabète: la fréquence sera basée sur la présence ou l'absence de facteurs de risque (glycémie à

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 22 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédent 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

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Ezétimibe/simvastatine

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisées. L'association d'ézétimibe (1 000 mg/kg) et de simvastatine (1 000 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. L'estimation de la DL50 par voie orale a été pour les deux espèces ≥ 1 000 mg/kg pour l'ézétimibe et ≥ 1 000 mg/kg pour la simvastatine.

Ezétimibe

Dans des études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour à 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou 40 mg/jour chez 18 patients ayant une hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours a été généralement bien tolérée. Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec l'ézétimibe; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des effets indésirables. Il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3 000 mg/kg chez le chien.

Simvastatine

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'HMG-Co réductase en association à d'autres agents hypolipidémiants, code ATC: C10BA02

Ezetimibe/Simvastatin Krka (ézétimibe/simvastatine) est un agent hypolipédiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés et inhibe la synthèse endogène du cholestérol.

Mécanisme d'action:

Ezétimibe/simvastatine

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 23 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. ézetimibe/simvastatine contient de l'ézetimibe et de la simvastatine, deux hypolipémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. Ezetimibe/Simvastatin Krka réduit le cholestérol total (C-total), le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non-lié aux lipoprotéines de basse densité (non- HDL-C) et augmente le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol) par la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Ezetimibe

L'ézetimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. L'ézetimibe est actif par voie orale et a un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézetimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1 – Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézetimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément entraînent avec des mécanismes distincts une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de 2 semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques a montré que l'ézetimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport à un placebo.

Plusieurs études précliniques visant à déterminer la sélectivité de l'ézetimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol ont été réalisées. L'ézetimibe inhibe l'absorption du [14C]-cholestérol mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol, ou des vitamines liposolubles A et D.

Simvastatine

Après absorption orale, la simvastatine, un lactone inactif, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl CoA réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

La simvastatine abaisse les concentrations du LDL-cholestérol qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. 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-cholestérol) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol 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 le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

Efficacité et sécurité clinique

Des études cliniques contrôlées ont montré que chez des patients ayant une hypercholestérolémie, ézetimibe/simvastatine diminue significativement le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B, les triglycérides et le non-HDL-cholestérol et augmente le HDL-cholestérol.

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 24 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Prévention des événements cardiovasculaires

Ezétimibe/simvastatine a démontré sa capacité à réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de SCA.

IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) était une étude multicentrique, randomisée, en double-insu, versus comparateur actif, menée chez 18144 patients recrutés dans les 10 jours suivant une admission à l'hôpital pour syndrome coronarien aigu (SCA; infarctus du myocarde aigu [IDM] ou angor instable). Les patients avaient, à l'inclusion pour SCA, un taux de LDL-C soit ≤ 125 mg/dL ($\leq 3,2$ mmol/L) s'ils n'avaient pas de traitement hypolipidémiant préalable, soit ≤ 100 mg/dL ($\leq 2,6$ mmol/L) s'ils avaient un traitement hypolipidémiant antérieur. Tous les patients ont été randomisés selon un ratio 1: 1 pour recevoir soit ézetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9 067) soit simvastatine 40 mg (n = 9 077) 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 hypolipidémiant (n = 6 390) et de 101 mg/dL (2,6 mmol/L) pour ceux qui n'avaient pas de traitement hypolipidémiant 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 ézetimibe/simvastatine et de 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) dans le groupe simvastatine en monothérapie. Les valeurs lipidiques ont été principalement obtenues chez les patients poursuivant le traitement de l'étude.

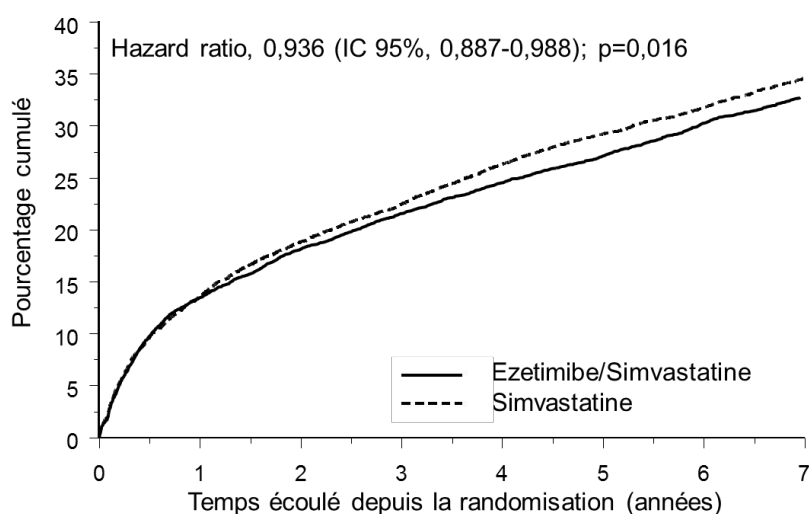
Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur (tels que infarctus du myocarde non fatal, angor instable documenté nécessitant une hospitalisation, ou intervention de revascularisation coronaire intervenant au moins 30 jours après la randomisation des groupes de traitement) et l'AVC non fatal. L'étude a démontré que le traitement par ézetimibe/simvastatine apporte un bénéfice supplémentaire en réduisant le critère composite principal comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur et l'AVC non fatal, comparé au traitement par simvastatine seule (réduction du risque relatif de 6,4 %, p = 0,016). Le critère d'évaluation principal est apparu chez 2 572 sur 9 067 patients (selon l'analyse de Kaplan-Meier [KM] taux de survie à 7 ans de 32,72 %) dans le groupe ézetimibe/simvastatine et chez 2 742 sur 9 077 patients (selon l'analyse KM taux de survie à 7 ans de 34,67 %) 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 non-significative d'AVC hémorragique dans le groupe ézetimibe/simvastatine en comparaison avec le groupe statine seule (voir Tableau 2). Le risque d'AVC hémorragique lorsqu'ézetimibe est co-administré avec des statines plus puissantes n'a pas été évalué dans des études à long-terme.

L'effet du traitement d'ézetimibe/simvastatine était généralement cohérent sur l'ensemble des résultats recueillis dans de nombreux sous-groupes, incluant sexe, âge, origine ethnique, antécédent de diabète, taux de lipides à l'inclusion, traitement antérieur par statine, antécédent d'AVC, et hypertension.

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

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium



Sujets à risque								
Ezetimibe/Simvastatine	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatine	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tableau 2
Evénements cardiovasculaires majeurs par groupe de traitement chez tous les patients randomisés d'IMPROVE-IT

Résultat	Ezétimibe/simvastatine 10/40 mg ^a		Simvastatine 40 mg ^b		Hazard Ratio (95% CI)	p-value
	(N=9067)		(N=9077)			
	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 d'origine coronarienne, 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
Evénement 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,	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897,	0,035

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, toute revascularisation, AVC non fatal					0,996)	
Composants du critère d'efficacité composite principal et critères d'efficacité sélectionnés (premières apparitions d'un événement défini pouvant survenir à tout moment)						
Décès d'origine cardiovasculaire	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Événement coronarien 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
Tout 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 6% ont reçu une augmentation de la dose à 10 mg/80 mg d'ézetimibe/simvastatine

^b 27% ont reçu une augmentation de la dose à 80 mg de simvastatine

^c Taux de survie à 7 ans de Kaplan-Meier

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

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double-aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 8 semaines, 240

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 27 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

patients ayant une hypercholestérolémie, déjà traités par la simvastatine en monothérapie, mais n'atteignant pas l'objectif de LDL-C du NCEP (National Cholesterol Education Program - soit 2,6 à 4,1 mmol/l [1,0 à 1,6 g/l], selon les caractéristiques initiales), ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézetimibe, soit un placebo, en association avec le traitement par la simvastatine en cours. Chez les patients traités par simvastatine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (~80 %), l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 76 % des patients randomisés co- traités par ezetimibe contre 21,5 % des patients co-traités par placebo.

En association au traitement par la simvastatine, la diminution correspondante du LDL-cholestérol était également significative entre l'ézetimibe et le placebo (27 % et 3 %, respectivement). De plus, en association avec la simvastatine, l'ézetimibe a significativement diminué le cholestérol total, les Apo B et les triglycérides par rapport au placebo.

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 une moyenne de LDL- cholestérol de 2,4 mmol/l (0,93 g/l), ont été randomisés pour recevoir soit la simvastatine 40 mg ou les substances actives associées équivalentes à ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg. ezetimibe/simvastatine 10mg/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose de simvastatine à 40 mg en réduisant 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-cholestérol (- 20 % et -2 %, respectivement), en plus de réductions observées avec la simvastatine 20 mg. Les résultats pour le HDL-C et les TG entre les deux groupes de traitement n'ont pas été significativement différents. Les résultats n'ont pas été modifiés selon le type de traitement par thiazolidinediones.

L'efficacité des différentes posologies d'ézetimibe/simvastatine (10/10 à 10/80 mg/jour) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, versus placebo, de 12 semaines, qui a inclus toutes les doses disponibles d'ézetimibe/simvastatine et les doses équivalentes de simvastatine. La comparaison des patients ayant reçu toutes les doses d'ézetimibe/simvastatine par rapport à ceux ayant reçu toutes les doses de simvastatine a montré qu'ézetimibe/simvastatine a diminué de façon significative le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les TG (voir tableau 3) ainsi que les Apo-B (- 42 % et - 29 %, respectivement), le non-HDL-cholestérol (- 49 % et -34 %, respectivement) et la protéine C-réactive (- 33 % et - 9 %, respectivement). Les effets d'ézetimibe/simvastatine sur le HDL-cholestérol ont été similaires à ceux observés avec la simvastatine. Une analyse complémentaire a montré qu'ézetimibe/simvastatine a augmenté de façon significative le HDL-cholestérol comparé au placebo.

Tableau 3

Réponse à ezetimibe/simvastatine chez des patients ayant une Hypercholestérolémie primaire (Moyenne des différences (en %) par rapport aux valeurs de base sans traitement^{b)}

Traitement					
(Dose journalière)	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG ^a
Répartition (toutes doses	353	-38	-53	+8	-28
Répartition (toutes doses de	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimibe10 mg	92	-14	-20	+7	-13

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Placebo	93	+2	+3	+2	-2
ézétimibe/simvastatine par dose					
10/10 mg	87	-32	-46	+9	-21
10/20 mg	86	-37	-51	+8	-31
10/40 mg	89	-39	-55	+9	-32
10/80 mg	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, médiane des différences (en %) par rapport aux valeurs de base

^b Valeurs de base – sans traitement hypolipidémiant

^c ézétimibe/simvastatine en doses regroupées (10/10-10/80) a réduit de façon significative le C-total, LDL-C, et les triglycérides, en comparaison avec la simvastatine, et augmenté de façon significative le HDL-C en comparaison avec le placebo.

Dans une étude réalisée suivant le même schéma, les résultats de tous les paramètres lipidiques ont été généralement cohérents. Dans une analyse combinée de ces deux études, la réponse lipidique à l'administration d'ézétimibe/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'ézétimibe 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 ézétimibe/simvastatine sur l'épaisseur intima-média (EIM) de l'artère carotide par rapport à la simvastatine seule. L'impact de ce marqueur de substitution sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

La mesure par échographie en mode B de la modification de l'EIM moyenne des 6 segments de l'artère carotide (critère principal), n'a pas mis en évidence de différence significative (p = 0,29) entre les 2 groupes de traitement. Avec l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine seule, l'épaisseur intima-média a augmenté respectivement de 0,0111 mm et 0,0058 mm, pendant les 2 ans de la durée de l'étude (EIM initiale moyenne = 0,68 mm et 0,69 mm, respectivement).

L'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg a abaissé le LDL-cholestérol, le cholestérol total, l'Apo B et les triglycérides de façon significativement plus importante que la simvastatine 80 mg. L'augmentation du pourcentage de l'HDL-cholestérol a été similaire dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 80 mg ont été cohérents avec son profil connu de sécurité d'emploi.

Ezetimibe/Simvastatine Krka contient de la simvastatine. Dans deux grandes études cliniques contrôlées versus placebo, 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), (20-40 mg, n = 4 444 patients) et HPS (Heart Protection Study) (40 mg, n = 20 536 patients), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez des patients à risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronaire existante, d'un diabète, d'une pathologie des vaisseaux périphériques, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie cérébrovasculaire. La simvastatine a réduit le risque de mortalité totale par réduction des décès coronariens. Elle a réduit le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral, et la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne et non-coronarienne.

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 29 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) a évalué les effets d'un traitement par 80 mg de simvastatine comparé à 20 mg (médiane de suivi de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (tels que maladie coronarienne fatale, infarctus du myocarde non fatal, ou intervention de revascularisation coronaire, accident vasculaire cérébral fatal ou non, intervention de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients avec antécédent d'infarctus du myocarde. Il n'y a pas eu de différence significative sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement; simvastatine 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) vs simvastatine 80 mg (n = 1 477; 24,5 %) RR 0,94 %; IC 95 %: 0,88 à 1,01. La différence absolue du C-LDL dans les deux groupes de traitement pendant l'étude était de $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Les profils de tolérance ont été similaires entre les deux groupes, sauf pour l'incidence des atteintes musculaires qui était d'environ 1,0 % pour les patients sous simvastatine 80 mg comparé à 0,02 % pour les patients sous 20 mg de simvastatine. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires est apparue pendant la première année de traitement. L'incidence des atteintes musculaires durant chaque année suivante du traitement était environ de 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 (1 an au moins après l'apparition des premières règles) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,2 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) avec des taux initiaux de LDL-cholestérol de 4,1 à 10,4 mmol/l ont été randomisés pour recevoir de l'ézétimibe (10 mg) en association avec de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) ou de la simvastatine seule (10, 20 ou 40 mg) pendant 6 semaines, puis de l'ézétimibe en association à 40 mg de simvastatine ou 40 mg de simvastatine seule pendant les 27 semaines suivantes. Cet essai s'est poursuivi en ouvert avec de l'ézétimibe associé à de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) pendant 20 semaines.

A la semaine 6, l'ézétimibe en association à la simvastatine (toutes doses confondues) a significativement réduit le cholestérol total (38 % vs 26 %), le LDL-cholestérol (49 % vs 34 %), les Apo B (39 % vs 27 %), et le non HDL-cholestérol (47 % vs 33 %) en comparaison à la simvastatine (toutes doses) seule. Les résultats pour les deux groupes de traitement étaient similaires pour les triglycérides et le HDL-cholestérol (-17 % vs -12 % et + 7 % vs + 6 %, respectivement). Les résultats de la semaine 33 étaient consistants avec ceux de la semaine 6, et significativement plus de patients ont atteint l'objectif idéal du NCEP/AAP (National Cholesterol Education Program/American Academy of Paediatrics) ($<2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) pour le LDL-cholestérol en comparaison à ceux recevant 40 mg de simvastatine (25 %). A la fin de la prolongation de l'essai en ouvert: semaine 53, les effets sur les paramètres lipidiques ont été maintenus.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe co-administré à des doses supérieures à 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans. L'efficacité à long-terme du traitement par l'ézétimibe chez des patients de moins de 17 ans pour réduire la morbi-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 d'études réalisées avec ézetimibe/simvastatine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique concernant l'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

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 30 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

génotypique). Les résultats ont été analysés à partir d'un sous-groupe de patients (n = 14) recevant 40 mg de simvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose de simvastatine de 40 mg à 80 mg (n = 5) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 13 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. L'association d'ézetimibe et de simvastatine à doses équivalentes à ézetimibe/simvastatine (10/40 mg et 10/80 mg, combinés, n = 9) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 23 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. Chez ces patients, l'association d'ézetimibe et de simvastatine à doses équivalentes à ézetimibe/simvastatine (10/80 mg, n = 5), a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 29 % par rapport à la valeur initiale avec la simvastatine 40 mg.

Prévention des accidents vasculaires majeurs dans l'insuffisance rénale chronique (MRC)

L'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée chez 9 438 patients insuffisants rénaux chroniques, un tiers d'entre eux étaient dialysés à l'inclusion. Un total de 4 650 patients furent mis sous ézetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg, et 4 620 sous placebo et ont été suivis pendant 4,9 années (médiane). 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 26,5 ml/min/1,73 m². Il n'y avait pas de critère d'inclusion sur les lipides. Le taux moyen initial de LDL-cholestérol était de 108 mg/dl. Après un an, en incluant les patients ne prenant plus de médicament dans l'étude, le LDL-cholestérol était réduit par rapport au placebo de 26 % dans le groupe simvastatine seule et de 38 % dans le groupe ézetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg.

Le protocole SHARP dont le critère principal était une analyse en intention de traiter des événements vasculaires majeurs (tels que infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine cardiaque, accident vasculaire cérébral ou toute intervention de revascularisation), uniquement chez les patients randomisés dans le groupe ézetimibe/simvastatine (n = 4 193) ou le groupe placebo (n = 4 191). Les analyses secondaires incluaient le même critère composite pour la population entière (à l'inclusion ou à un an) randomisée dans le groupe ézetimibe/simvastatine (n = 4650) ou le groupe placebo (n = 4620), ainsi que les composants de ces critères.

L'analyse du critère principal montrait qu'ézetimibe/simvastatine réduisait significativement le risque d'événements vasculaires majeurs (749 patients avec des événements dans le groupe placebo contre 639 dans le groupe ézetimibe/simvastatine) avec une réduction du risque relatif de 16 % (p = 0,001).

Cependant, le schéma de cette étude n'a pas permis de déterminer la contribution spécifique de l'ézetimibe pour réduire significativement le risque d'accidents vasculaires majeurs chez les patients ayant une maladie rénale chronique.

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

Tableau 4

Evénements vasculaires majeurs, par groupes de traitement, chez tous les patients inclus dans SHARPa

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 31 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Résultats	<u>ézetimibe/simvastatin</u> e 10 mg/20 mg (n	Placebo (n = 4620)	Rapport risques (IC 95 %)	Valeur P
Evénements vasculaires	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77 - 0,94)	0,001
Infarctus du myocarde	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	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
Evénements athérosclérotiques	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 randomisés au début de l'étude SHARP ou à 1 an, dans le groupe ézetimibe/simvastatine ou le groupe placebo

^b Evénements athérosclérotiques majeurs tels qu'infarctus du myocarde non fatals, décès d'origine coronaire, accident vasculaire non hémorragique, toute revascularisation

La réduction absolue du LDL-cholestérol atteinte avec ézetimibe/simvastatine, était inférieure chez les patients dialysés et ceux ayant un taux de LDL-cholestérol plus bas (< 2,5 mmol/l), à l'inclusion, que chez les autres patients, et la réduction des risques correspondants dans ces deux groupes était atténuée.

Sténose aortique

L'étude SEAS (Simvastatine et Ezétimibe dans le traitement de la Sténose Aortique) était une étude multicentrique, en double aveugle, *versus* placebo, d'une durée de 4,4 ans (médiane), réalisée chez 1 873 patients avec une sténose aortique asymptomatique documentée par mesure écho-doppler du pic de vélocité du flux aortique situé dans l'intervalle 2,5 – 4,0 m/s. Seuls ont été inclus dans l'étude les patients ne nécessitant pas un traitement par une statine pour réduire le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose. Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir un placebo ou l'ézetimibe 10 mg associé à la simvastatine 40 mg par jour.

Le critère principal était un composite d'événements cardiovasculaires majeurs associant 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 (CABG), l'intervention coronarienne percutanée (ICP), l'hospitalisation pour angor instable et l'AVC non hémorragique. Les critères secondaires principaux étaient des composites de sous-groupes du critère principal.

L'ézetimibe/simvastatine 10/40 mg n'a pas réduit de façon significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, en comparaison au placebo.

Les événements du critère principal ont été observés chez 333 patients (35,3 %) dans le groupe ézetimibe/simvastatine et chez 355 patients (38,2 %) dans le groupe placebo (risque relatif dans le groupe ézetimibe/simvastatine: 0,96; intervalle de confiance à 95 %: 0,83 à 1,12; p = 0,59). La valve aortique a été remplacée chez 267 patients (28,3 %) dans le groupe ézetimibe/simvastatine et chez 278 patients (29,9 %) dans le groupe placebo (risque relatif: 1,00; IC 95 %: 0,84 à 1,18; p = 0,97). Moins de patients ont eu des événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe ézetimibe/simvastatine (n = 148) que dans le groupe placebo (n = 187) (risque relatif: 0,78; IC 95

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

%, 0,63 à 0,97; $p = 0,02$), principalement en raison du nombre plus faible de patients ayant bénéficié d'un pontage coronarien.

La survenue de cancer était plus fréquente dans le groupe ézetimibe/simvastatine (105 versus 70, $p = 0,01$). La signification clinique de cette observation est incertaine, d'autant que dans l'étude SHARP plus importante en terme de patients, le nombre de cancers (438 dans le groupe ézetimibe/simvastatine contre 439 pour le groupe placebo) n'était pas différent. De plus, dans l'étude IMPROVE-IT, le nombre total de patients atteints de toute nouvelle apparition de tumeur maligne (853 dans le groupe ézetimibe/simvastatine versus 863 dans le groupe simvastatine) n'était pas significativement différent et, par conséquent, les résultats de l'étude SEAS n'ont pas été confirmés par ceux des études SHARP ou IMPROVE-IT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézetimibe a été associé à la simvastatine.

Absorption

Ezetimibe/simvastatine

Ezetimibe/Simvastatin Krka 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 glycuronide phénolique pharmacologiquement actif (ezetimibe-glycuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'ézetimibe-glycuronide 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 les milieux aqueux adaptés aux injections.

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

Simvastatine

La disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée, en raison d'une très importante captation hépatique lors du premier passage après administration d'une dose orale. Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs.

L'administration de simvastatine immédiatement avant le repas ne modifie pas le profil plasmatique des inhibiteurs actifs et totaux, par comparaison avec la prise à jeun.

Distribution

Ezetimibe

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

Simvastatine

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et du bêta-hydroxyacide est de 95 %.

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 33 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 est atteinte environ 1,3 à 2,4 heures après la prise de simvastatine.

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-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézetimibe et l'ézetimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma; il existe un recyclage entérohépatique significatif. La demi-vie de l'ézetimibe et de l'ézetimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Simvastatine

La simvastatine est un lactone inactif, facilement hydrolysée *in vivo* en un métabolite β -hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie; son hydrolyse au niveau du plasma humain s'effectue très lentement.

Chez l'homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active, avec élimination du produit dans la bile. Par conséquent, la disponibilité du principe actif dans la circulation systémique est faible.

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

Élimination

Ezetimibe

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

Simvastatine

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

La simvastatine est un substrat du transporteur de relargage de la BCRP.

Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'Homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, seuls 0,3 % en moyenne de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

Populations particulières

Population pédiatrique

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 34 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 chez l'enfant de moins de 10 ans n'est disponible. L'expérience clinique chez l'enfant et l'adolescent des patients de patients comprend ce avec HoFH, HeFH, ou sitostérolémie. (Voir la section 4.2.).

Sujets âgés

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez le sujet âgé (≥ 65 ans) que chez le sujet jeune (18 à 45 ans). La diminution du LDL-cholestérol et la sécurité d'emploi sont comparables chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités par l'ézétimibe (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 1,7 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh de 5 ou 6), par rapport aux sujets sains. Une étude de doses répétées (10 mg par jour) d'une durée de 14 jours réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh de 7 à 9), montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 4 fois au Jour 1 et au Jour 14, par rapport aux volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child Pugh > 9), compte-tenu des effets inconnus d'une exposition accrue, l'ézétimibe n'est pas recommandé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Ezetimibe

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($n = 8$, clairance moyenne de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation d'environ 1,5 fois de l'ASC de l'ézétimibe total par rapport aux volontaires sains ($n = 9$) (voir rubrique 4.2).

Dans cette étude, chez un patient transplanté rénal recevant de nombreux médicaments dont la ciclosporine, l'exposition à l'ézétimibe total était 12 fois supérieure.

Simvastatine

Dans une étude, chez des patients présentant 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 chez des volontaires sains.

Sexe

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (approximativement 20 %) chez la femme que chez l'homme. La diminution du LDL-cholestérol et la sécurité d'emploi sont comparables chez l'homme et la femme traités par ézetimibe.

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) par rapport à celle des 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 acide, pouvant entraîner une augmentation du risque de

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Ezétimibe/simvastatine

Dans les études d'association de l'ézétimibe avec la simvastatine, les effets toxiques rapportés sont essentiellement ceux typiquement observés avec les statines. Certains effets sont cependant plus importants que ceux observés sous statine seule; ceci pouvant être attribué aux interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées après administration de l'association. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques. Chez le rat, des cas de myopathies ont été observés uniquement après de la simvastatine et 1 800 fois l'ASC du métabolite actif. Il n'y a aucune évidence que l'association d'ézétimibe affecte l'effet myotoxique potentiel de la simvastatine seule.

Chez des chiens qui ont reçu de l'ézétimibe et des statines en association, quelques effets hépatiques ont été observés après une faible exposition (moins de 1 fois l'ASC chez l'homme). Une augmentation marquée des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) a pu être observée en l'absence de nécrose tissulaire. Des constatations histopathologiques au niveau hépatique (hyperplasie des canaux biliaires, accumulation de pigments, infiltration par des cellules mononucléaires et petits hépatocytes) ont été faites chez des chiens qui ont reçu à la fois de l'ézétimibe et de la simvastatine. Ces modifications ne sont pas majorées avec la durée de traitement, ceci jusqu'à 14 mois. Après l'arrêt du traitement, les examens hépatiques sont redevenus normaux. Ces constatations sont en accord avec celles décrites pour les inhibiteurs de l'HMG-CoA ou attribuées aux taux de cholestérol extrêmement bas obtenus chez les chiens atteints.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de simvastatine n'a pas d'effet tératogène chez le rat. Chez la lapine gravide, quelques déformations squelettiques (fusion des vertèbres caudales, réduction du nombre des vertèbres caudales) ont été observées.

Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique de l'ézétimibe administré seul ou en association avec la simvastatine.

Ezétimibe

Les études de toxicité chronique réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant quatre semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. En revanche, une étude d'un an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ni d'autre effet hépatobiliaire. La signification de ces données chez l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ézétimibe ne peut être exclu.

Les tests de cancérogenèse à long terme de l'ézétimibe ont été négatifs.

L'ézétimibe n'a pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle ni d'effet tératogène chez le rat et le lapin, ni sur le développement pré- ou post-natal. L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la ratte et la lapine gravides recevant des doses répétées de 1 000 mg/kg/jour.

Simvastatine

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 36 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

génotoxicité, de carcinogenèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées, chez la ratte et la lapine, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation fœtale, 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) - *seulement pour 10 mg/10 mg comprimés*
L'oxyde de fer, rouge (E172) - *seulement pour 10 mg/20 mg comprimés*

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 l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (OPA/alu/PVC//alu): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 comprimés dans une boîte.
Plaquette (dose unitaire, plaquettes perforées, OPA/alu/PVC//alu): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 comprimé, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

PI_Text109781 2	- Updated:	Page 37 of 38
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe/Simvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/10 mg comprimés BE505057
Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/20 mg comprimés BE505066
Ezetimibe/Simvastatin Krka 10 mg/40 mg comprimés BE505075

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

Date de première autorisation: 01/02/2017
Date de dernier renouvellement: 28/04/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour: 03/2026

Date d'approbation AFMPS : 04/2026