

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ezetimibe EG 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé contient 58 mg de lactose monohydraté et 0,80 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés en forme de gélules blancs à blanc cassé, ovales, d'une longueur d'environ 8 mm et une largeur d'environ 4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie primaire

En association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine), Ezetimibe EG est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule.

Ezetimibe EG en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) chez lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.

Prévention des événements cardiovasculaires

Ezetimibe EG est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronarienne qui présentent un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), en cas d'ajout à un traitement par statine en cours ou en cas d'instauration du traitement en association avec une statine.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

En association avec une statine, Ezetimibe EG est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (p. ex. aphérèse des LDL).

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

Ezetimibe EG est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le patient doit être sous régime hypolipidémiant adapté et poursuivre ce régime pendant toute la durée du traitement par ézétimibe.

La posologie recommandée est de 1 comprimé d'ézétimibe 10 mg par jour. L'ézétimibe peut être administré à tout moment de la journée, pendant ou en dehors des repas.

Lorsque l'ézétimibe est prescrit en association avec une statine, la posologie initiale usuelle, ou la posologie déjà établie de cette statine, doit être poursuivie. Dans ce cas, les recommandations posologiques de la statine utilisée doivent être consultées.

Utilisation chez les patients atteints de maladie coronarienne et présentant un antécédent de SCA

Pour obtenir une réduction supplémentaire des événements cardiovasculaires chez des patients atteints de maladie coronarienne et présentant un antécédent de SCA, ézétimibe 10 mg peut être administré en association avec une statine ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire.

Administration en association avec une résine échangeuse d'ions

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

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus:

A ce jour, la sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Lorsque l'ézétimibe est administré en association avec une statine, se conformer aux indications de posologie de la statine chez les enfants.

Utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans:

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'ézétimibe ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En association avec une statine, se référer au RCP de la statine utilisée.

Le traitement par ézétimibe en association avec une statine est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

L'ézétimibe en association avec une statine est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou des élévations successives et inexpliquées des transaminases sériques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En association avec une statine, se référer au RCP de la statine utilisée.

Enzymes hépatiques

Des études contrôlées de l'association d'ézétimibe avec une statine ont montré des élévations successives des transaminases (≥ 3 x la limite supérieure de la normale [LSN]). Dans ce cas, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés au début du traitement et selon les recommandations relatives à la statine (voir rubrique 4.8).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial), 18 144 patients atteints de maladie coronarienne et présentant un antécédent de SCA ont reçu soit 10 mg/40 mg d'ézétimibe/simvastatine par jour (n = 9 067), soit 40 mg de simvastatine par jour (n = 9 077). Au cours d'un suivi médian de 6,0 années, l'incidence d'élévations successives des transaminases (≥ 3 x LSN) a été de 2,5 % pour l'ézétimibe/la simvastatine et de 2,3 % pour la simvastatine (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique randomisée, plus de 9 000 patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont reçu l'ézétimibe 10 mg en association avec la simvastatine 20 mg par jour (n = 4 650) ou un placebo (n = 4 620), (suivi médian de 4,9 années), l'incidence d'élévations successives des transaminases sériques (> 3 x LSN) était de 0,7 % pour l'ézétimibe associé à la simvastatine et de 0,6 % pour le placebo (voir rubrique 4.8).

Muscles squelettiques

Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont présenté une rhabdomyolyse prenaient une statine en concomitance avec l'ézétimibe. Cependant, des rhabdomyolyses ont été très rarement rapportées avec l'ézétimibe en monothérapie, et très rarement rapportées lorsque l'ézétimibe a été associé à d'autres agents connus comme associés à un risque accru de rhabdomyolyse. Si une myopathie est suspectée sur la base de symptômes musculaires, ou confirmée par un taux de créatine kinase (CK) > 10 x LSN, l'ézétimibe, la statine ou tout autre de ces agents pris de façon concomitante doivent être arrêtés immédiatement. Tous les patients débutant un traitement par ézétimibe doivent être informés du risque de myopathie, et doivent signaler rapidement toute sensibilité douloureuse, douleur ou faiblesse musculaires inexplicables (voir rubrique 4.8).

Dans l'étude IMPROVE-IT, 18 144 patients atteints de maladie coronarienne et présentant un antécédent de SCA ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg/40 mg d'ézétimibe/simvastatine par jour (n = 9 067), soit 40 mg de simvastatine par jour (n = 9 077). Au cours d'un suivi médian de 6,0 années, l'incidence de myopathies a été de 0,2 % pour l'association ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % pour simvastatine, les myopathies étant définies ici comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexplicable avec des CK sériques ≥ 10 x LSN ou avec deux résultats successifs de CK ≥ 5 et < 10 x LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % pour ézétimibe/simvastatine et de 0,2 % pour simvastatine, la rhabdomyolyse étant ici définie comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexplicable avec des CK sériques ≥ 10 x LSN et une atteinte rénale prouvée, ou avec des CK ≥ 5 x LSN et < 10 x LSN à deux reprises successives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CK $\geq 10 000$ UI/l sans atteinte rénale prouvée (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique, plus de 9 000 patients insuffisants rénaux chroniques ont été randomisés pour recevoir ézétimibe 10 mg en association avec la simvastatine 20 mg par jour (n = 4 650) ou un placebo (n = 4 620), (suivi médian de 4,9 années), l'incidence de myopathie/rhabdomyolyse était de 0,2 % pour ézétimibe en association avec de la simvastatine et 0,1 % pour le placebo (voir rubrique 4.8).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, l'ézétimibe n'est pas recommandé dans cette population (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'ézétimibe ont été évaluées dans un essai clinique contrôlé par placebo, d'une durée de 12 semaines, réalisé chez des patients âgés de 6 ans à 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale. Les effets de l'ézétimibe sur une période de plus de 12 semaines de traitement n'ont pas été étudiés dans cette tranche d'âge (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

L'ézétimibe n'a pas été étudié chez des patients âgés de moins de 6 ans (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'efficacité et la sécurité de l'ézétimibe, en association avec la simvastatine, ont été évaluées dans un essai clinique contrôlé, réalisé chez des patients âgés de 10 à 17 ans, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote: des adolescents (présentant un stade II pubertaire ou plus selon l'échelle de Tanner) et des adolescentes (1 an au moins après l'apparition des premières règles).

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'ézétimibe sur la croissance ou la maturité sexuelle n'ont pas été étudiés au-delà de 33 semaines de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

La sécurité et l'efficacité d'ézétimibe administré en association avec des doses de simvastatine supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans.

La sécurité et l'efficacité d'ézétimibe administré en association avec la simvastatine n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 10 ans (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré en association avec des fibrates n'ont pas été établies.

Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient traité par ézétimibe et fénofibrate, des investigations biliaires sont indiquées et le traitement doit être interrompu (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Ciclosporine

Chez les patients traités par ciclosporine, l'instauration d'un traitement par ézétimibe se fera avec prudence. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients traités par l'ézétimibe en association avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants

Lorsque l'ézétimibe est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le temps de prothrombine, exprimé en INR, doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.5).

Excipient:

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins d' 1 mmole de sodium par comprimé, c'est-à-dire essentiellement « non sodé ».

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

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

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

Antiacides

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

Cholestyramine

L'administration concomitante de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-cholestérol observée, liée à l'association ézétimibe/cholestyramine, pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Fibrates

Chez les patients traités par ézétimibe fénofibrate, les médecins doivent être informés du risque potentiel de survenue d'une lithiase biliaire et d'une affection de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient traité par ézétimibe et fénofibrate, des investigations biliaires sont indiquées et le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8).

L'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente modérément les concentrations totales d'ézétimibe (d'un facteur 1,5 et 1,7 environ, respectivement).

L'administration simultanée d'ézétimibe et d'autres fibrates n'a pas été étudiée.

Les fibrates peuvent accroître l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner ainsi une lithiase biliaire. Dans les études effectuées chez l'animal, l'ézétimibe augmente parfois la teneur en cholestérol dans la bile vésiculaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène lié à l'utilisation thérapeutique d'ézétimibe ne peut être exclu.

Statines

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézétimibe a été associé à l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine.

Ciclosporine

Une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min, recevant une dose stable de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, a mis

en évidence une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total d'un facteur 3,4 (intervalle: de 2,3 à 7,9) par rapport à une population témoin en bonne santé d'une autre étude (n = 17), traitée par l'ézétimibe seul. Dans une autre étude menée chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine ainsi que de nombreux autres médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle observée chez les témoins recevant l'ézétimibe seul. Dans une étude croisée menée sur deux périodes chez 12 sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours, avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine, au 7^e jour, comparée à l'administration d'une dose unique de 100 mg de ciclosporine (sans ézétimibe), a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant de -10 % à +51 %). Aucune étude contrôlée n'a évalué l'effet de la co-administration d'ézétimibe sur l'exposition à la ciclosporine chez les patients transplantés rénaux. Chez les patients traités par ciclosporine, l'instauration d'un traitement par ézétimibe se fera avec prudence. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients traités par ézétimibe en association avec la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants

Dans une étude menée auprès de 12 adultes sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation du temps de prothrombine (exprimé en INR) a été rapportée chez des patients prenant l'ézétimibe en concomitance avec la warfarine ou à la fluindione. Lorsque l'ézétimibe est associé à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, le temps de prothrombine, exprimé en INR, doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'ézétimibe en association avec une statine est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3). Se référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la statine utilisée.

Grossesse:

L'ézétimibe ne doit être administré à la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'ézétimibe chez la femme enceinte. Les études chez l'animal évaluant l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement:

L'ézétimibe ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Des études réalisées chez le rat ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel.

Fertilité:

Il n'existe pas de données issues d'études cliniques sur les effets de l'ézétimibe sur la fertilité humaine. L'ézétimibe n'a pas altéré la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

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 l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

Liste des effets indésirables sous forme de tableau (études cliniques et expérience post-commercialisation)

Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, en association avec une statine chez 11 308 patients ou avec le fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires. L'incidence globale d'effets secondaires observés était identique avec l'ézétimibe et avec le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison des événements indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Ezétimibe administré seul ou en association avec une statine:

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par ézétimibe (N=2 396), selon une incidence supérieure à celle observée avec le placebo (N=1 159), ou chez les patients traités par ézétimibe administré en association avec une statine (N=11 308), selon une incidence supérieure à celle observée avec une statine administrée seule (N=9 361). Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché ont été observés avec ézétimibe administré seul ou avec une statine.

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

Ezétimibe en monothérapie		
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Investigations	élévation des ALAT et/ou des ASAT élévation des taux de CK augmentation de la gamma-glutamyltransférase anomalies dans les tests de la fonction hépatique	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale diarrhée flatulence	Fréquent
	dyspepsie reflux gastro-œsophagien nausées	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie spasmes musculaires douleurs cervicales	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	diminution de l'appétit	Peu fréquent
Affections vasculaires	bouffée de chaleur hypertension	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	Fréquent
	douleur thoracique douleur	Peu fréquent

Autres effets indésirables avec ézétimibe administré en association avec une statine		
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Investigations	élévation des ALAT et/ou des ASAT	Fréquent
Affections du système nerveux	céphalées	Fréquent
	paresthésie	Peu fréquent

Affections gastro-intestinales	sécheresse buccale gastrite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit éruption cutanée urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgies	Fréquent
	dorsalgies faiblesse musculaire douleur dans les extrémités	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie œdème périphérique	Peu fréquent

Expérience post-commercialisation (avec ou sans statine)		
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	étourdissements paresthésie	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	pancréatite constipation	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	érythème polymorphe	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgies myopathie/rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	hypersensibilité, incluant éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème	Fréquence indéterminée
Affections hépato-biliaires	hépatite lithiase biliaire cholécystite	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	dépression	Fréquence indéterminée

Ezetimibe administré en association avec le fénofibrate:

Affections gastro-intestinales: douleurs abdominales (fréquent).

Dans une étude multicentrique, en double-aveugle, contrôlée par placebo, 625 patients présentant une hyperlipidémie mixte ont été traités jusqu'à 12 semaines et 576 jusqu'à un an. Dans cette étude, 172 patients ont été traités par ézetimibe associé au fénofibrate jusqu'à la fin des 12 semaines, et 230 patients ont été traités par ézetimibe associé au fénofibrate (incluant 109 patients ayant reçu ézetimibe en monothérapie pendant les 12 premières semaines) jusqu'à la fin de la période de 1 an. Cette étude n'avait pas pour but de comparer les groupes traités en termes d'effets peu fréquents. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (> 3 x LSN, successives) étaient de 4,5 % (1,9; 8,8) et 2,7 % (1,2; 5,4) respectivement pour les groupes fénofibrate en monothérapie et ézetimibe en association avec le fénofibrate, ajusté à l'exposition au traitement. Les taux d'incidence correspondant à la cholécystectomie étaient respectivement de 0,6 % (0,0; 3,1) et 1,7 % (0,6; 4,0) pour le fénofibrate en monothérapie et pour ézetimibe en association avec le fénofibrate (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Population pédiatrique

Dans une étude menée chez des enfants (âgés de 6 à 10 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale

hétérozygote ou non familiale (n = 138), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, successives) ont été observées chez 1,1 % des patients (1 patient) dans le groupe ézétimibe, contre 0 % des patients dans le groupe placebo. Aucune élévation des taux de CK ($\geq 10 \times$ LSN) n'a été rapportée. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Dans une autre 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 % des patients (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, contre 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des taux de CK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares.

Patients atteints de maladie coronarienne et présentant un antécédent de SCA

Dans l'étude IMPROVE-IT (voir rubrique 5.1), menée chez 18 144 patients traités soit par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9 067; dont 6 % ont reçu une posologie augmentée à 10 mg/80 mg d'ézétimibe/simvastatine), soit par 40 mg de simvastatine (n = 9 077; dont 27 % ont reçu une posologie augmentée à 80 mg de simvastatine), les profils de sécurité ont été similaires pendant une période de suivi médiane de 6,0 années. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables ont été de 10,6 % pour les patients traités par ézétimibe/simvastatine et de 10,1 % pour les patients traités par simvastatine. L'incidence de myopathies a été de 0,2 % pour l'association ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % pour la simvastatine, les myopathies étant définies ici comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des taux de CK sériques $\geq 10 \times$ LSN ou avec deux résultats successifs de CK ≥ 5 et $< 10 \times$ LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % pour ézétimibe/simvastatine et de 0,2 % pour simvastatine, la rhabdomyolyse étant ici définie comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des taux de CK sériques $\geq 10 \times$ LSN et une atteinte rénale prouvée, ou avec des taux de CK $\geq 5 \times$ LSN et $< 10 \times$ LSN à deux reprises successives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CK $\geq 10 000$ UI/l sans atteinte rénale prouvée. L'incidence d'élévations successives des transaminases ($\geq 3 \times$ LSN) a été de 2,5 % pour 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 contre 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 contre 9,5 % des patients traités par simvastatine.

Patients souffrant d'une maladie rénale chronique:

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

Valeurs biologiques

L'incidence des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, successives) a été similaire avec l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %) au cours des études cliniques contrôlées menées en monothérapie. Dans les études cliniques d'administration

concomitante, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe en association à une statine, et de 0,4 % chez les patients traités par une statine seule. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et non associées à une cholestase; les valeurs sont revenues aux valeurs initiales à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques, des taux de CK > 10 x LSN ont été observés chez 4 des 1 674 patients sous ézétimibe seul (soit 0,2 %) contre 1 des 786 patients sous placebo (soit 0,1 %); ainsi que chez 1 des 917 patients sous ézétimibe associé à une statine (soit 0,1 %) contre 4 des 929 patients sous statine seule (soit 0,4 %). Il n'y a pas eu d'augmentation excessive des cas de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe en comparaison avec le groupe témoin (placebo ou statine seule) (voir rubrique 4.4).

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 AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou ou via le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

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 à la dose de 40 mg/jour à 18 patients présentant une hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours, a été généralement bien tolérée. 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.

Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec l'ézétimibe; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des effets indésirables. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres hypolipémiants. Code ATC: C10A X09

Mécanisme d'action

L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. L'ézétimibe est utilisé par voie orale. Son mécanisme d'action 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'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

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

Effets pharmacodynamiques

Plusieurs études précliniques ont été réalisées en vue de déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [¹⁴C]-cholestérol, mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la

progesterone, de l'éthinyl-œstradiol, ou des vitamines liposolubles A et D.

Des études épidémiologiques ont montré que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires varient directement en fonction du taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol, et sont inversement proportionnels au taux de HDL-cholestérol.

L'administration d'ézétimibe avec une statine est efficace pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne et présentant un antécédent de SCA.

Efficacité et sécurité cliniques

Des études cliniques contrôlées ont montré que, chez des patients ayant une hypercholestérolémie, l'ézétimibe administré en monothérapie ou en association avec une statine diminue d'une part significativement le cholestérol total (C-total), le LDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de basse densité), les apolipoprotéines B (Apo B) et les triglycérides (TG), et augmente d'autre part le HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de haute densité).

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 8 semaines, 769 patients ayant une hypercholestérolémie déjà traités par une statine en monothérapie, mais n'atteignant pas l'objectif de LDL-cholestérol du NCEP (National Cholesterol Education Program), soit 2,6 à 4,1 mmol/l [100 à 160 mg/dl], selon les caractéristiques initiales, ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo, en association avec le traitement par la statine en cours.

Chez les patients traités par statine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-cholestérol lors du bilan initial (~82 %), le nombre de patients randomisés pour recevoir l'ézétimibe était significativement plus élevé à atteindre l'objectif du LDL-cholestérol en fin d'étude, par rapport aux patients randomisés pour recevoir le placebo, soit respectivement 72 % contre 19 % des patients. Les diminutions correspondantes du LDL-cholestérol étaient significativement différentes entre l'ézétimibe et le placebo (25 % et 4 %, respectivement). De plus, l'ézétimibe, en association au traitement par la statine en cours, a significativement diminué le taux de cholestérol total, les apolipoprotéines B et les triglycérides, et a augmenté le taux de HDL-cholestérol par rapport au placebo. L'association d'ézétimibe ou d'un placebo à un traitement par une statine a diminué la concentration médiane de la protéine C-réactive de respectivement 10 % et 0 % par rapport à la valeur initiale.

Deux études randomisées en double aveugle contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines, réalisées chez 1 719 patients présentant une hypercholestérolémie primaire, ont montré qu'une posologie de 10 mg d'ézétimibe diminuait significativement le cholestérol total (13 %), le LDL-cholestérol (19 %), le taux d'apolipoprotéines B (14 %) et de triglycérides (8 %), et augmentait le HDL-cholestérol (3 %), par rapport au placebo. De plus, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques des vitamines liposolubles A, D et E, ni sur le temps de prothrombine; comme pour les autres hypolipémiants, aucune modification de la production d'hormones stéroïdiennes cortico-surréaliennes n'a été observée.

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

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 deux groupes de traitement. Avec l'association ézétimibe 10 mg/simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine seule, l'épaisseur de l'intima-média a augmenté respectivement de 0,0111 mm et de 0,0058 mm, au cours des 2 années 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, les apolipoprotéines B et les triglycérides de façon significativement plus importante que la simvastatine 80 mg. L'augmentation du pourcentage de l'HDL-cholestérol s'est avérée similaire dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 80 mg étaient compatibles avec son profil de sécurité connu.

Population pédiatrique

Dans une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle, 138 patients (59 garçons et 79 filles) âgés de 6 à 10 ans (âge moyen de 8,3 ans) présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou une hypercholestérolémie non familiale, avec des taux de LDL-cholestérol à l'inclusion compris entre 3,74 et 9,92 mmol/l, ont été randomisés pour recevoir ézétimibe 10 mg ou un placebo pendant 12 semaines.

A la 12^e semaine, l'ézétimibe a significativement réduit le cholestérol total (-21 % vs 0 %), le LDL-cholestérol (-28 % vs -1 %), le taux d'apolipoprotéines B (-22 % vs -1 %), et le non HDL-cholestérol (-26 % vs 0 %) par rapport au placebo. Les résultats étaient similaires pour les deux groupes de traitement en termes de triglycérides et de HDL-cholestérol (-6 % vs +8 % et +2 % vs +1 %, respectivement).

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 compris entre 4,1 et 10,4 mmol/l, ont été randomisés pour recevoir soit ézétimibe 10 mg en association avec de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg), soit de la simvastatine seule (10, 20 ou 40 mg) pendant 6 semaines, puis ézétimibe en association à 40 mg de simvastatine ou 40 mg de simvastatine seule pendant les 27 semaines suivantes. Cette étude s'est poursuivie en ouvert avec l'ézétimibe associé à de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) pendant 20 semaines.

A la semaine 6, l'ézétimibe associé à la simvastatine (toutes doses confondues) a significativement réduit le cholestérol total (38 % vs 26 %), le cholestérol-LDL (49 % vs 34 %), les apolipoprotéines B (39 % vs 27 %), et le cholestérol-non HDL (47 % vs 33 %) en comparaison à la simvastatine (toutes doses confondues) seule. Les résultats pour les deux groupes de traitement étaient similaires pour les triglycérides et le cholestérol-HDL (-17 % vs -12 % et + 7 % vs + 6 %, respectivement). Les résultats de la semaine 33 étaient compatibles avec ceux de la semaine 6, et significativement plus de patients sous ézétimibe et 40 mg de simvastatine (62 %) ont atteint l'objectif idéal du NCEP/AAP (National Cholesterol Education Program/American Academy of Paediatrics) (à savoir, < 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) pour le cholestérol-LDL; par rapport aux patients recevant 40 mg de simvastatine (25 %). A la fin de la prolongation de l'étude en ouvert, soit à la semaine 53, les effets sur les paramètres lipidiques ont été maintenus.

La sécurité et l'efficacité d'ézétimibe administré en association avec des doses de simvastatine supérieures à 40 mg par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans. La sécurité et l'efficacité d'ézétimibe administré en association avec la simvastatine n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Chez des patients âgés de moins de 17 ans, l'efficacité à long-terme du traitement par ézétimibe pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée.

Prévention des événements cardiovasculaires

L'étude IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre comparateur actif, menée chez 18 144 patients recrutés dans les 10 jours suivant une hospitalisation pour syndrome coronarien aigu (SCA; infarctus du myocarde aigu [IDM] ou angor instable). Les patients avaient, lors l'inclusion pour un SCA, un taux de LDL-C soit ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) s'ils n'avaient pas pris de traitement hypolipidémiant préalable, soit un taux ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) s'ils avaient pris un traitement hypolipidémiant antérieur. Tous les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9 067), soit simvastatine 40 mg (n = 9 077); ils ont été suivis

pendant une période médiane de 6,0 années.

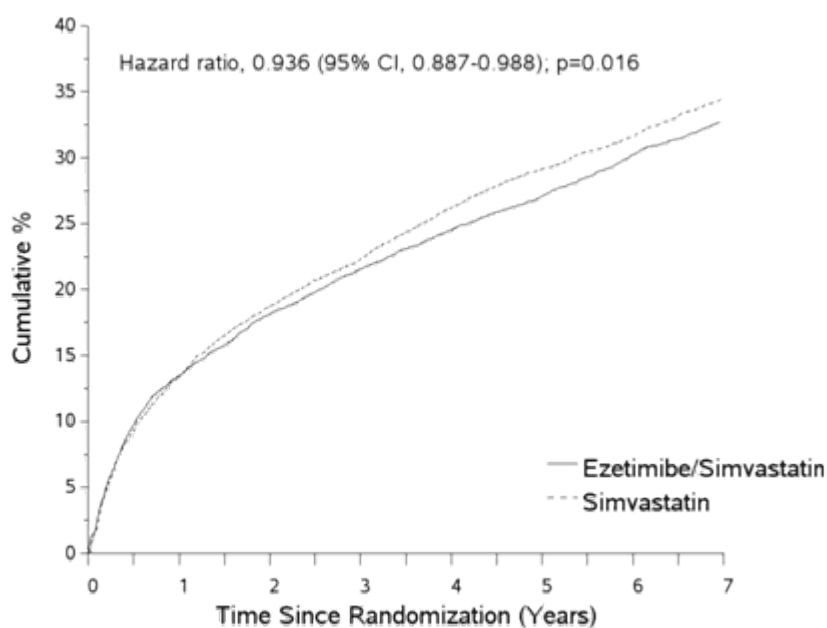
Les patients avaient un âge moyen de 63,6 ans; 76 % étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne et 27 % étaient diabétiques. La valeur moyenne du LDL-C au moment de l'événement répondant aux critères d'entrée dans l'étude était de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pour les patients sous traitement hypolipémiant (n = 6 390) et de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) pour ceux qui ne prenaient pas de traitement hypolipémiant antérieur (n = 11 594). Avant l'hospitalisation pour le SCA autorisant l'inclusion dans l'étude, 34 % des patients étaient sous traitement par statine. Après un an, le LDL-C moyen des patients toujours sous traitement était de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/L) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) dans le groupe simvastatine en monothérapie. Les valeurs lipidiques ont été 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, les événements coronariens majeurs (tels qu'un 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 l'ajout du traitement par ézétimibe à la 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, par rapport au traitement par simvastatine seule (réduction du risque relatif de 6,4 %, p = 0,016). Le critère d'évaluation principal a été atteint 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 ézétimibe/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 1). Ce bénéfice supplémentaire en termes de réduction du risque d'événements cardiovasculaires devrait être similaire lorsque l'ézétimibe est administré en association avec d'autres statines ayant prouvé leur efficacité dans la réduction du risque cardiovasculaire. La mortalité totale n'a pas été modifiée dans ce groupe à haut risque (voir tableau 1).

Un bénéfice global a été observé pour tous les AVC; toutefois, une légère augmentation non significative des AVC hémorragiques a été observée dans le groupe ézétimibe/simvastatine en comparaison avec la simvastatine seule (voir Tableau 1). Le risque d'AVC hémorragique lorsque l'ézétimibe est administré en concomitance avec des statines plus puissantes n'a pas été évalué dans des études à long terme.

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

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



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

Tableau 1

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

Résultat	Ezetimibe/ Simvastatine 10/40 mg ^a (N=9 067)		Simvastatine 40 mg ^b (N=9 077)		Hazard ratio (IC à 95 %)	Valeur de p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Critère d'efficacité composite principal						
(Décès d'origine cardiovasculaire, événements coronariens majeurs et AVC non fatal)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Critères d'efficacité composites secondaires						
Décès d'origine coronarienne, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation coronaire urgente après 30 jours	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Evénement coronarien majeur, AVC non fatal, décès (toutes causes)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, angor	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035

instable nécessitant une hospitalisation, toute revascularisation, AVC non fatal						
Composants du critère d'évaluation composite principal et critères d'efficacité sélectionnés (premières apparitions d'un événement défini survenant à tout moment)						
Mortalité 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 %	1 083	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	1 690	21,84 %	1 793	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 %	1 118	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 toutes causes confondues	1 215	15,36 %	1 231	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'ézétimibe/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.

Prévention des accidents vasculaires majeurs dans la maladie rénale chronique (IRC)

L'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) était une étude internationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, réalisée auprès de 9 438 patients insuffisants rénaux chroniques, dont un tiers des patients étaient dialysés à l'inclusion. Un total de 4 650 patients ont été traités par une association à dose fixe composée d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 20 mg, et 4 620 patients ont reçu un placebo. Ils ont été suivis pendant une durée médiane de 4,9 années. Les patients avaient un âge moyen de 62 ans, 63 % étaient des hommes, 72 % étaient de type caucasien, 23 % étaient diabétiques, et pour ceux qui n'étaient pas dialysés, le débit moyen de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était de 26,5 ml/min/1,73m². Aucun critère d'inclusion n'avait été défini pour 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 de 26 % par rapport au placebo dans le groupe simvastatine 20 mg seule, et de 38 % dans le groupe ézétimibe 10 mg en association avec simvastatine 20 mg.

Le critère principal du protocole SHARP était une analyse en intention de traiter des événements vasculaires majeurs (définis comme suit: 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 ézétimibe en association avec simvastatine (n = 4 193) ou le groupe placebo (n = 4 191). Les analyses secondaires incluaient le même critère composite pour la cohorte entière (à l'inclusion ou à 1 an) randomisée dans le groupe ézétimibe en association avec simvastatine (n = 4 650) ou dans le groupe placebo (n = 4 620), ainsi que les composants de ces critères.

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

La méthodologie de cette étude n'a toutefois pas permis de déterminer la contribution spécifique de l'ézétimibe pour réduire significativement le risque d'accidents vasculaires majeurs chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Les composants individuels des événements vasculaires majeurs chez les patients randomisés sont présentés dans le tableau 2. L'ézétimibe en association avec la simvastatine a réduit de façon significative le risque d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation, avec des différences numériques non significatives en faveur de l'ézétimibe en association avec simvastatine pour les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiaque.

Tableau 2

Événements vasculaires majeurs, par groupe de traitement, chez tous les patients inclus dans l'étude SHARP^a

Résultat	Ezétimibe 10 mg en association avec simvastatine 20 mg (N =4 650)	Placebo (N =4 620)	Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur de p
Événements vasculaires majeurs	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarctus du myocarde non fatal	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
Tout AVC	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
AVC non hémorragique	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
AVC hémorragique	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Toute revascularisation	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Événements athérosclérotiques majeurs ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analyse en intention de traiter sur la totalité des patients randomisés au début de l'étude SHARP ou à 1 an, dans le groupe ézétimibe en association avec simvastatine ou le groupe placebo

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

La réduction absolue du LDL-cholestérol obtenue avec l'ézétimibe, en association avec la

simvastatine, était inférieure chez les patients ayant un taux de LDL-cholestérol plus bas (< 2,5 mmol/l) à l'inclusion et chez les patients dialysés à l'inclusion, par rapport aux autres patients, et les réductions de risque correspondantes dans ces deux groupes étaient atténuées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, a été réalisée chez 50 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (diagnostic clinique et/ou génotypique) et traités par atorvastatine ou simvastatine (40 mg), associée ou non à une aphérese du LDL-cholestérol. L'ézétimibe associé à un traitement par atorvastatine (40 ou 80 mg) ou par simvastatine (40 ou 80 mg) a réduit significativement (de 15 %) le LDL-cholestérol, par rapport à une augmentation de dose de la monothérapie par simvastatine ou atorvastatine, de 40 à 80 mg.

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

Une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 8 semaines, a été réalisée chez 37 patients présentant une sitostérolémie homozygote, randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe (n = 30), soit un placebo (n = 7). Certains patients recevaient également d'autres traitements (tels que statines, résines). L'ézétimibe a réduit de façon significative les taux des deux principaux phytostérols, le sitostérol et le campestérol, de 21 % et 24 % respectivement par rapport à leurs valeurs initiales. Les effets du sitostérol sur la diminution de la morbidité et de la mortalité dans cette population ne sont pas connus.

Sténose aortique

L'étude SEAS (Simvastatine et Ezétimibe dans le traitement de la Sténose Aortique) était une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée médiane de 4,4 ans, réalisée chez 1 873 patients présentant une sténose aortique asymptomatique documentée par mesure échodoppler 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 (selon un rapport 1:1) pour recevoir un placebo ou l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 40 mg par jour.

Le critère d'évaluation principal était un composite d'événements cardiovasculaires majeurs 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 d'évaluation secondaires principaux étaient des composites de sous-groupes du critère principal.

L'ézétimibe/simvastatine 10/40 mg n'a pas réduit de façon significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, en comparaison avec le placebo. Le critère d'évaluation principal a été atteint chez 333 patients (35,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 355 patients (38,2 %) dans le groupe placebo (hazard ratio dans le groupe ézétimibe/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 ézétimibe/simvastatine et chez 278 patients (29,9 %) dans le groupe placebo (hazard ratio: 1,00; IC à 95 %: 0,84 à 1,18; p = 0,97). Moins de patients ont présenté des événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe ézétimibe/simvastatine (n = 148) que dans le groupe placebo (n = 187) (hazard ratio: 0,78; IC à 95 %: 0,63 à 0,97; p = 0,02), principalement en raison du nombre plus faible de patients ayant bénéficié d'un pontage coronarien.

L'apparition de cancer a été plus fréquente dans le groupe ézétimibe/simvastatine (105 contre 70, p = 0,01). La signification clinique de cette observation est incertaine, d'autant que dans l'étude SHARP de plus grande envergure, le nombre de patients développant un cancer (438 dans le groupe ézétimibe/simvastatine contre 439 dans le groupe placebo) n'était pas différent. De plus, dans l'étude IMPROVE-IT, le nombre total de patients développant une nouvelle tumeur maligne (853 dans le groupe ézétimibe/simvastatine contre 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

Absorption:

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

L'administration concomitante d'aliments (repas riches en graisses ou repas sans graisses) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe administré sous la forme de comprimés d'ézétimibe 10 mg. De ce fait, l'ézétimibe peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution:

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

Biotransformation:

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé chez toutes les espèces évaluées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide 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'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma; un recyclage entérohépatique significatif est observé. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glucuronide est d'environ 22 heures.

Élimination:

Chez l'homme, après administration orale de ^{14}C -ézétimibe (20 mg), l'ézétimibe total représente environ 93 % de la radioactivité totale du plasma. Environ 78 % de la radioactivité est récupérée 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.

Populations particulières:

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'ézétimibe est similaire chez l'enfant (≥ 6 ans) et chez l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents est limitée aux patients présentant une HFHo, une HFHe ou une sitostérolémie.

Patients 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). Le profil en termes de réduction du LDL-cholestérol et de sécurité est comparable chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités par ézétimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le patient âgé.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'un facteur 1,7 environ chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh de 5 ou 6), par rapport aux sujets sains. Une étude en administration répétées (posologie de 10 mg par jour), d'une durée de 14 jours, menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh compris entre 7 et 9), montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'un facteur 4 environ au Jour 1 et au Jour 14, par rapport aux sujets 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), l'ézétimibe n'est pas recommandé en raison des effets inconnus

d'une exposition accrue à l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($n = 8$, clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min/1,73 m²), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation d'un facteur 1,5 environ de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total par rapport aux sujets sains ($n = 9$). Ce résultat n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Dès lors, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

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

Sexe

Les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (d'environ 20 %) chez la femme que chez l'homme. Le profil en termes de réduction du LDL-cholestérol et de sécurité est comparable chez l'homme et la femme traités par ézétimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique ne s'impose en fonction du sexe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun organe cible n'a été identifié dans les études de toxicité chronique réalisées chez l'animal avec l'ézétimibe. Chez le chien traité pendant quatre semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), les concentrations de cholestérol dans la bile vésiculaire ont été multipliées par un facteur compris entre 2,5 et 3,5. Par contre, 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 ou d'autres effets hépatobiliaires. La signification de ces données chez l'homme n'est pas connue. Un risque lithogène lié à l'utilisation thérapeutique d'ézétimibe ne peut être exclu.

En association avec une statine, les effets toxiques observés sont essentiellement ceux qui sont habituellement observés avec les statines. Certains effets toxiques sont cependant plus importants que ceux observés par un traitement par une statine seule; ceci est attribué aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées avec le traitement combiné. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques. Chez le rat, des cas de myopathies ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme (environ 20 fois le niveau de l'ASC des statines et 500 à 2 000 fois le niveau de l'ASC des métabolites actifs).

Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique lorsque l'ézétimibe est administré seul ou en association avec une statine. Les tests de carcinogénicité à long terme de l'ézétimibe se sont révélés négatifs.

L'ézétimibe n'exerce aucun effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle, ne s'est pas avéré tératogène chez le rat et le lapin, et n'a pas affecté le développement pré-ou post-natal. L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravide recevant des doses multiples de 1 000 mg/kg/jour. L'administration concomitante d'ézétimibe et de statines n'a eu pas d'effet tératogène chez le rat. Chez la lapine gravide, un petit nombre de déformations squelettiques (fusion des vertèbres thoraciques et caudales, réduction du nombre des vertèbres caudales) ont été observées. L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a entraîné des morts embryonnaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E 460)
Povidone (E 1201)

Résumé des caractéristiques du produit

Croscarmellose sodique (E 468)
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium (E 470b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PCTFE/PVC ou PVC/PE/PVdC (film clair, transparent)//Al.
Plaquettes de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100,112, 156, 168 comprimés.
Plaquettes en dose unitaire en PVC/PCTFE/PVC ou PVC/PE/PVdC (film clair, transparent)//Al.
Plaquettes de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100,112, 156, 168 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

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

BE500613

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

Date de première autorisation: 20/01/2021

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

Date d'approbation du texte: 01/2021
Date de mise à jour du texte: 04/2019