

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg comprimés pelliculés
Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg comprimés pelliculés
Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg comprimés pelliculés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de sel calcique) et 10 mg d'ézetimibe.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de sel calcique) et 10 mg d'ézetimibe.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rosuvastatine (sous forme de sel calcique) et 10 mg d'ézetimibe.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg contient 190,48 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg contient 195,27 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés beiges, ronds, biconvexes, d'environ 10 mm de diamètre et portant l'inscription « EL 4 » gravée sur une face.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaunes, ronds, biconvexes, d'environ 10 mm de diamètre et portant l'inscription « EL 3 » gravée sur une face.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes, d'environ 10 mm de diamètre et portant l'inscription « EL 2 » gravée sur une face.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie primaire

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz est indiqué comme traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate par la coadministration de rosuvastatine et d'ézetimibe, à la même dose que dans l'association à dose fixe, mais comme produits distincts, comme complément au régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire.

Prévention des événements cardiovasculaire

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz est indiqué comme traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate par la coadministration de rosuvastatine et d'ézetimibe, à la même dose que dans l'association à dose fixe, mais comme produits distincts, afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne (MC) et présentant des antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipémiant approprié et doit poursuivre ce régime pendant le traitement par Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz ne convient pas pour un traitement initial. L'instauration du traitement ou l'ajustement de la dose, si nécessaire, ne doit être effectué qu'avec les monocomposants ; le passage à l'association à dose fixe au dosage approprié est possible une fois les doses adéquates établies.

Les patients doivent utiliser le dosage correspondant à leur traitement antérieur. La dose recommandée est d'un comprimé par jour.

Coadministration avec des chélateurs des acides biliaires

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz doit être pris soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

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

Patients âgés

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients > 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association ne convient pas pour un traitement initial. L'instauration du traitement ou l'ajustement de la dose, si nécessaire, ne doit être effectué qu'avec les monocomposants ; le passage à l'association à dose fixe au dosage approprié est possible une fois les doses adéquates établies.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). La dose de 10 mg/40 mg est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

L'utilisation de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée pour toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh de 5 à 6). Le traitement par Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une forme modérée (score de Child Pugh de 7 à 9) ou sévère (score de Child Pugh > 9) de dysfonctionnement hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique active (voir rubrique 4.3).

Origine ethnique

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine pour les patients d'origine asiatique. Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg est contre-indiqué chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Polymorphismes génétiques

Il est connu que des types spécifiques de polymorphismes génétiques augmentent l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients connus pour présenter ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible est recommandée.

Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie (voir rubrique 4.4). Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg est contre-indiqué chez certains de ces patients (voir rubrique 4.3).

Traitement concomitant

La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex., OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris la rhabdomyolyse) est accru lorsque Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz est administré en concomitance avec certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison des interactions avec ces transporteurs protéiques (par ex., la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéase y compris les associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir, et/ou le tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5).

Si possible, d'autres médicaments doivent être envisagés, ainsi que, si nécessaire, l'interruption temporaire du traitement par Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz. Dans les situations où l'administration concomitante de ces médicaments avec Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz ne peut être évitée, le bénéfice et le risque du traitement concomitant et des ajustements posologiques de la rosuvastatine doivent être considérés attentivement (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Par voie orale.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz doit être pris une fois par jour au même moment de la journée, avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ézetimibe) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affection hépatique active, comprenant des élévations inexpliquées et persistantes des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (voir rubrique 4.4).
- Femmes enceintes, allaitantes et en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).
- Chez les patients atteints de myopathie (voir rubrique 4.4).

- Chez les patients recevant un traitement concomitant par l'association de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.5).
- Chez les patients recevant une administration concomitante de ciclosporine (voir rubrique 4.5).

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

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Hypothyroïdie.
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate.
- Abus d'alcool.
- Situations dans lesquelles peut survenir une élévation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine.
- Patients asiatiques.
- Utilisation concomitante de fibrates (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets musculosquelettiques

Des effets sur le muscle squelettique par exemple, une myalgie, une myopathie, et, rarement une rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients sous rosuvastatine toutes doses confondues, et en particulier avec des doses > 20 mg. Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le taux de signalement pour la rhabdomyolyse associée à la rosuvastatine dans l'utilisation postérieure à la mise sur le marché est plus élevé pour la dose de 40 mg.

Dans l'expérience postérieure à la mise sur le marché de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Une interaction pharmacodynamique ne peut être exclue (voir rubrique 4.5) et la prudence est de rigueur concernant leur utilisation combinée. Cependant, une rhabdomyolyse a été très rarement rapportée avec l'ézétimibe en monothérapie et, très rarement avec l'ajout de l'ézétimibe à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse.

Si une myopathie est suspectée sur base de symptômes musculaires, ou confirmée par un taux de créatine kinase, Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz et l'un quelconque de ces agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse et pris en concomitance par le patient, doivent être immédiatement interrompus. Tous les patients débutant un traitement doivent être informés de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée (voir rubrique 4.8).

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/Rosuvastatin Sandoz doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Mesure de la créatine kinase

La créatine kinase (CK) ne doit pas être mesurée après un effort intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK, ce qui pourrait fausser l'interprétation des résultats.

Si les taux de CK sont significativement élevés à la référence (> 5xLSN), un test de confirmation doit être réalisé dans les 5 à 7 jours. Si le test répété confirme une CK à la référence > 5xLSN, le traitement ne doit pas être instauré.

Avant le traitement

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz, comme d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs incluent :

- insuffisance rénale

- hypothyroïdie
- antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- antécédent de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un fibrate
- abus d'alcool
- âge > 70 ans
- situations dans lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut se produire (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2)
- utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le risque du traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel, et une surveillance clinique est recommandée. Si les concentrations de CK sont significativement élevées à la référence (> 5xLSN) le traitement ne doit pas être instauré.

Pendant le traitement

Les patients doivent être invités à signaler immédiatement toute douleur musculaire, faiblesse ou crampe inexplicable, en particulier si elle est associée à une sensation de malaise ou de fièvre. Les concentrations de CK doivent être mesurées chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les concentrations de CK sont nettement élevées (> 5xLSN) ou si ces symptômes sont sévères et provoquent une gêne quotidienne (même si les concentrations de CK sont $\leq$ 5xLSN). Si les symptômes se résolvent et si les concentrations de CK reviennent à la normale, une attention particulière doit alors être accordée lors de la réintroduction de la rosuvastatine ou d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase à la dose la plus faible, accompagnée d'une surveillance étroite du patient. La surveillance systématique des concentrations de CK chez les patients asymptomatique n'est pas obligatoire.

Les cas de myopathie nécrosante à médiation par le système immunitaire (MNMI) pendant ou après le traitement par statines, y compris la rosuvastatine, ont été très rares. La MNMI est cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire proximale et des concentrations élevées de créatine kinase, qui persistent malgré l'interruption du traitement par statine.

Dans les essais cliniques, il n'y a eu aucun signe d'augmentation des effets musculo-squelettiques chez le faible nombre de patients recevant de la rosuvastatine et un traitement concomitant. Toutefois, une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec de l'acide fibrique, dont notamment le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, des antifongiques azolés, des inhibiteurs de la protéase et des antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en concomitance avec certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Par conséquent, l'association de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz et de gemfibrozil n'est pas recommandée. Le bénéfice d'autres altérations des taux de lipides dues à l'utilisation combinée de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz et de fibrates ou de niacine doit être soigneusement évalué par rapport aux risques potentiels de telles associations. La dose de 40 mg de rosuvastatine est contre-indiquée avec l'utilisation concomitante d'un fibrate (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Acide fusidique

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz ne doit pas être administré en concomitance avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'interruption d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est jugée essentielle, le traitement par statines doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (notamment certains avec une issue fatale) ont été rapportés chez les patients recevant une association d'acide fusidique et de statines (voir rubrique 4.5). Il doit être conseillé au patient de consulter immédiatement un médecin s'il présente des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire. Le traitement par statines peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, dans lesquelles l'administration prolongée d'acide fusidique systémique est nécessaire, par ex., pour le traitement des infections graves, la nécessité d'une administration concomitante de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz ne doit pas être utilisé chez tout patient présentant une maladie aiguë, une affection grave évoquant une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (par exemple sepsis, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques graves, perturbations endocriniennes et troubles électrolytiques ; ou crises convulsives non contrôlées).

Effets sur le foie

Dans le cadre d'essais de co-administration contrôlés chez des patients recevant de l'ézetimibe avec une statine, des élévations des transaminases consécutives ($\geq 3 \times$ la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées.

Il est recommandé que des tests de la fonction hépatique soient réalisés 3 mois après le début du traitement par rosuvastatine. La rosuvastatine doit être interrompue ou la dose réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale. Le taux de déclaration d'événements hépatiques graves (constitués principalement d'élévations des transaminases hépatiques) dans l'utilisation post-AMM est plus élevé à la dose de 40 mg.

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie secondaire causée par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant l'instauration du traitement par Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz.

Compte tenu des effets inconnus d'une exposition accrue à l'ézetimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Maladie hépatique et consommation d'alcool

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou présentent des antécédents de maladie hépatique.

Effets rénaux

Détectée par bandelette réactive et principalement d'origine tubulaire, une protéinurie a été observée chez les patients traités par des doses plus élevées de rosuvastatine, en particulier, 40 mg, et était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. La protéinurie ne s'est pas avérée être prédictive d'une maladie rénale aiguë ou évolutive (voir rubrique 4.8). Le taux de déclaration d'événements rénaux graves dans l'utilisation post-commercialisation est plus élevée à la dose de 40 mg. Une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée pendant le suivi de routine des patients traités par une dose de 40 mg.

Maladie pulmonaire interstitielle

Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier dans le cadre d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les caractéristiques de celle-ci peuvent inclure dyspnée, toux non productive et détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on suspecte qu'un patient a développé une maladie pulmonaire interstitielle, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète sucré

Certaines preuves suggèrent que les statines, en tant que classe, augmentent la glycémie et chez certains patients présentant un risque élevé de diabète futur, pourraient produire un niveau d'hyperglycémie pour lequel des soins formels du diabète sont appropriés.

Ce risque est toutefois compensé par la diminution du risque vasculaire avec les statines, et ne doit donc pas être une raison d'interrompre le traitement par statine. Les patients à risque (glucose à jeun 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être surveillés sur le plan clinique et biochimique, conformément aux directives nationales.

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

Anticoagulants

Si Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz est ajouté à la warfarine, un autre anticoagulant coumarinique, ou la fluindione, le rapport international normalisé (taux de prothrombine, INR) doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine : Voir rubriques 4.3 et 4.5.

Fibrates

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézetimibe administré en association avec des fibrates n'ont pas été établies (voir ci-dessus et rubriques 4.3 et 4.5).

En cas de suspicion de cholélithiase chez un patient recevant Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz et du fénofibrate, une surveillance de la vésicule biliaire est indiquée et ce traitement doit être interrompu (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Inhibiteurs de protéase

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les patients recevant de la rosuvastatine en concomitance avec divers inhibiteurs de protéase en association avec le ritonavir. Il doit être tenu compte à la fois du bénéfice de la réduction des taux de lipides grâce à l'utilisation de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz chez les patients infectés par le VIH recevant des inhibiteurs de protéase et du potentiel d'élévation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine lors de l'instauration et de l'augmentation de la dose de rosuvastatine chez les patients traités par des inhibiteurs de protéase. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée sauf si la dose est ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ainsi qu'une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), susceptibles d'engager le pronostic vital ou d'être d'issue fatale, ont été rapportées avec la rosuvastatine. Au moment de prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées graves et faire l'objet d'une surveillance étroite. Si des signes et symptômes évocateurs de cette réaction apparaissent, Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz doit être immédiatement interrompu et un autre traitement doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou DRESS en lien avec l'utilisation de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz, le traitement par rosuvastatine ne doit à aucun moment être réinstauré chez ce patient.

Origine ethnique

Les études pharmacocinétiques sur la rosuvastatine montrent une augmentation de l'exposition chez les sujets asiatiques comparativement aux sujets caucasiens (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. C'est pourquoi son utilisation n'est pas recommandée pour cette tranche d'âge.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz contient du lactose

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

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz contient du sodium

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

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

Contre-indications

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

Dans une étude sur huit patients greffés rénaux, présentant une clairance de la créatinine > 50 ml/min sous une dose stable de ciclosporine, une seule dose de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation par 3,4 (intervalle de 2,3 à 7,9 fois) de l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total par rapport à une population témoin en bonne santé, recevant l'ézétimibe seul, dans une autre étude (n = 17). Dans une autre étude, un patient greffé rénal et présentant une insuffisance rénale sévère, qui était sous ciclosporine et plusieurs autres médicaments, a démontré une exposition 12 fois plus élevée à l'ézétimibe total par rapport aux témoins concomitants recevant de l'ézétimibe seul. Dans une étude croisée à deux périodes sur douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une dose unique de 100 mg de ciclosporine au Jour 7 a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (intervalle de 10 % de réduction à 51 % d'augmentation) par rapport à une dose unique de 100 mg de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée sur l'effet d'une co-administration d'ézétimibe sur l'exposition à la ciclosporine chez les transplantés rénaux n'a été menée.

Associations non recommandées

Inhibiteurs de protéase : Bien que le mécanisme exact de l'interaction soit inconnu, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de protéase pourrait augmenter fortement l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 4.5 Tableau). Par exemple, dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'un produit associant deux inhibiteurs de protéase (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) chez des volontaires sains était associée à des augmentations d'environ trois fois et sept fois de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine, respectivement. L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéase pourrait être envisagée après une analyse approfondie des ajustements de la dose de rosuvastatine, basée sur l'augmentation prévue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4, et 4.5 Tableau).

Inhibiteurs de transporteurs protéiques : La rosuvastatine est un substrat pour certains transporteurs protéiques dont le transporteur d'influx hépatique OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz avec des médicaments inhibiteurs de ces transporteurs protéiques pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2, 4.4, et 4.5 Tableau).

Gemfibrozil et autres hypolipémiants : L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de gemfibrozil a entraîné une multiplication par deux de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de gemfibrozil a augmenté modestement les concentrations totales d'ézétimibe (environ 1,7 fois).

D'après les données issues d'études d'interaction spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique pertinente entre la rosuvastatine et le fénofibrate n'est attendue, cependant une interaction pharmacodynamique pourrait survenir.

L'administration concomitante de fénofibrate a augmenté modestement les concentrations totales d'ézétimibe (environ 1,5 fois).

Le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et des doses hypolipémiants (> ou égales à 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) augmentent le risque de myopathie en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent provoquer une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls.

Chez les patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent être conscients du

risque possible de cholélithiase et de maladie de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de suspicion de cholélithiase chez un patient recevant de l'ézétimibe et du fénofibrate, une surveillance de la vésicule biliaire est indiquée et ce traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8). La co-administration d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée. Les fibrates peuvent accroître l'excrétion du cholestérol dans la bile, et entraîner une cholélithiase. Dans les études animales, l'ézétimibe a parfois augmenté le taux de cholestérol dans la bile de la vésicule biliaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène associé à l'utilisation thérapeutique de l'ézétimibe ne peut pas être exclu.

La dose de 40 mg/10 mg est contre-indiquée avec l'utilisation concomitante d'un fibrate (voir rubriques 4.3, et 4.4).

Acide fusidique : Aucune étude d'interaction entre la rosuvastatine et l'acide fusidique n'a été menée. Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, pourrait être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, voire les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (notamment certains avec une issue fatale) ont été rapportés chez les patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement par rosuvastatine doit être interrompu pendant la durée du traitement par acide fusidique. Voir également la rubrique 4.4

Autres interactions

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

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

Érythromycine : L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine a entraîné une réduction de 20 % de l'ASC_{0-t} et une diminution de 30 % de la C_{max} de la rosuvastatine. Cette interaction pourrait être causée par l'augmentation de la motilité intestinale causée par l'érythromycine.

Enzymes du cytochrome P450 : Les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. En outre, la rosuvastatine constitue un mauvais substrat pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme à médiation par le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP3A4) ou le kétoconazole (un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP3A4).

Dans des études précliniques, il a été démontré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 métabolisant le médicament. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et des médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, et 3A4, ou la N-acétyltransférase.

Antagonistes de la vitamine K : Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'instauration du traitement ou l'augmentation de la dose de rosuvastatin chez des patients recevant un traitement concomitant avec des antagonistes de la vitamine K (par ex. la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) pourrait entraîner une augmentation du rapport international normalisé (INR). L'interruption ou la diminution de la dose de rosuvastatine pourrait entraîner une diminution de l'INR. Dans ces situations, une surveillance appropriée de l'INR est souhaitable.

L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de la warfarine ni sur le temps de prothrombine dans une étude sur douze hommes adultes sains. Cependant, il y a eu des déclarations post-commercialisation indiquant une augmentation du rapport international normalisé (INR) chez les patients pour lesquels l'ézétimibe était ajouté à la warfarine ou la fluindione. Si Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz est ajouté à la warfarine, un autre

anticoagulant coumarinique, ou la fluindione, l'INR doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

Contraceptif oral/traitement hormonal de substitution (THS) : L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation de l'ASC d'éthinylestradiol et de norgestrel de 26 % et 34 %, respectivement. Ces augmentations des concentrations plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix des doses du contraceptif oral. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patientes prenant simultanément de la rosuvastatine et un THS ; par conséquent, un effet similaire ne peut pas être exclu. Cependant, l'association a été largement utilisée chez les femmes dans des essais cliniques et a été bien tolérée.

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

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

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

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

Autres médicaments :

Digoxine

D'après les données provenant d'études d'interaction spécifiques, aucune interaction cliniquement pertinente entre la rosuvastatine et la digoxine n'est attendue.

Dans des études d'interaction clinique, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la dapsons, du dextrométhorphan, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide, ou du midazolam, pendant la co-administration. La cimétidine, en administration concomitante avec l'ézétimibe, n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Interactions nécessitant des ajustements de la dose de rosuvastatine (voir également le tableau ci-dessous) :

Quand une administration concomitante de rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine est nécessaire, les doses doivent être ajustées. Commencer par une dose de rosuvastatine 5 mg une fois par jour si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois ou plus. La dose quotidienne maximale doit être ajustée afin que l'exposition à la rosuvastatine attendue ne dépasse vraisemblablement pas celle d'une dose quotidienne de 40 mg de rosuvastatine prise sans médicaments interagissants, par exemple une dose de 20 mg de rosuvastatine avec le gemfibrozil (augmentation de 1,9 fois), et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec l'association atazanavir/ritonavir (augmentation de 3,1 fois).

Effet des médicaments co-administrés sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; par ordre décroissant d'amplitude) provenant des essais cliniques publiés

Schéma posologique du médicament interagissant	Schéma posologique de rosuvastatine	Variation de l'ASC de la rosuvastatine*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (400 mg-100 mg-100 mg) +	Dose unique de 10 mg	↑ 7,4 fois

Schéma posologique du médicament interagissant	Schéma posologique de rosuvastatine	Variation de l'ASC de la rosuvastatine*
Voxilaprèvir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours		
Ciclosporine 75 mg 2x/j à 200 mg 2x/j, 6 mois	10 mg 1xj, 10 jours	↑ 7,1 fois
Darolutamide 600 mg 2x/j, 5 jours	Dose unique de 5 mg	↑ 5,2 fois
Régorafénib 160 mg, 1x/j, 14 jours	Dose unique de 5 mg	↑ 3,8 fois
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/j, 8 jours	Dose unique de 10 mg	↑ 3,1 fois
Siméprèvir 150 mg 1x/j, 7 jours	Dose unique de 10 mg	↑ 2,8 fois
Velpatasvir 100 mg 1x/j	Dose unique de 10 mg	↑ 2,7 fois
Ombitasvir 25 mg/paritaprèvir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/j/dasabuvir 400 mg 2x/j, 14 jours	Dose unique de 5 mg	↑ 2,6 fois
Grazoprèvir 200 mg/elbasvir 50 mg 1xj, 11 jours	Dose unique de 10 mg	↑ 2,3 fois
Glécaprèvir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/j, 7 jours	5 mg 1xj, 7 jours	↑ 2,2 fois
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, 17 jours	20 mg 1xj, 7 jours	↑ 2,1 fois
Clopidogrel 300 mg dose de charge, suivie de 75 mg à 24 heures	Dose unique de 20 mg	↑ 2 fois
Gemfibrozil 600 mg 2x/j, 7 jours	Dose unique de 80 mg	↑ 1,9 fois
Eltrombopag 75 mg 1xj, 5 jours	Dose unique de 10 mg	↑ 1,6 fois
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2xj, 7 jours	10 mg 1xj, 7 jours	↑ 1,5 fois
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/j, 11 jours	Dose unique de 10 mg	↑ 1,4 fois
Dronédarone 400 mg 2x/j	Non disponible	↑ 1,4 fois
Itraconazole 200 mg 1xj, 5 jours	Dose unique de 10 mg	↑ 1,4 fois**
Ézétimibe 10 mg 1xj, 14 jours	10 mg 1xj, 14 jours	**↑ 1,2 fois
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/j, 8 jours	Dose unique de 10 mg	↔
Aléglitazar 0,3 mg, 7 jours	40 mg, 7 jours	↔
Silymarine 140 mg 3x/j, 5 jours	Dose unique de 10 mg	↔
Fénofibrate 67 mg 3x/j, 7 jours	10 mg, 7 jours	↔
Rifampicine 450 mg 1x/j, 7 jours	Dose unique de 20 mg	↔
Kétoconazole 200 mg 2x/j, 7 jours	Dose unique de 80 mg	↔
Fluconazole 200 mg 1xj, 11 jours	Dose unique de 80 mg	↔
Érythromycine 500 mg 4x/j, 7 jours	Dose unique de 80 mg	↓ 20 %
Baicaline 50 mg 3x/j, 14 jours	Dose unique de 20 mg	↓ 47 %

*Les données fournies sous forme d'une variation de x fois représentent un rapport simple entre la co-administration et la rosuvastatine seule. Les données fournies en % de variation représentent la différence en % par rapport à la rosuvastatine seule.

L'augmentation est indiquée comme « ↑ », aucun changement comme « ↔ », la diminution comme « ↓ »

**Plusieurs études d'interaction ont été menées à différentes posologies de rosuvastatine, le tableau présente le rapport le plus significatif

1x/j = une fois par jour, 2x/j = deux fois par jour, 3x/j = trois fois par jour, 4xj = quatre fois par jour

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives appropriées.

Grossesse

Rosuvastatine :

Étant donné que le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels pour le développement du fœtus, le risque potentiel de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase l'emporte sur le bénéfice du traitement pendant la grossesse. Les études chez l'animal fournissent des preuves limitées de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si une patiente débute une grossesse durant l'utilisation de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz, le traitement doit être immédiatement interrompu.

Ézetimibe :

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

Les études chez l'animal portant sur l'utilisation de l'ézetimibe en monothérapie n'ont montré aucune preuve d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryofœtal, la naissance ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Rosuvastatine :

La rosuvastatine est excrétée dans le lait des rates. Il n'existe pas de données concernant l'excrétion de la rosuvastatine dans le lait maternel (voir rubrique 4.3).

Ézetimibe :

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

Fertilité

Aucune donnée d'essai clinique n'est disponible concernant les effets de l'ézetimibe ou de la rosuvastatine sur la fertilité humaine. L'ézetimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité de rats mâles ou femelles, la rosuvastatine à des doses plus élevées a montré une toxicité testiculaire chez les singes et les chiens (voir rubrique 5.3).

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

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude visant à déterminer l'effet de la rosuvastatine et/ou de l'ézetimibe sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il doit être pris en compte que des vertiges peuvent survenir pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Dans des études cliniques d'une durée maximale de 112 semaines, l'ézetimibe 10 mg par jour a été administré seul à 2 396 patients, ou en association avec une statine à 11 308 patients ou avec un fénofibrate à 185 patients. Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence

globale des effets indésirables était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'interruption dû aux effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des événements indésirables sont classées conformément à ce qui suit :

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			thrombocytopénie ²		thrombocytopénie ⁵
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité, y compris angio-œdème ²		hypersensibilité (y compris éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angio-œdème) ⁵
Affections endocriniennes	diabète sucré ^{1,2}				
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit ³			
Affections psychiatriques					dépression ^{2,5}
Affections du système nerveux	maux de tête ^{2,4} , étourdissements ²	paresthésie ⁴		polyneuropathie ² , perte de mémoire ²	Neuropathie périphérique ² , troubles du sommeil (dont insomnie et cauchemars) ² , étourdissements ⁵ , paresthésie ⁵ , myasthénie
Affections oculaires					Myasthénie oculaire
Affections vasculaires		bouffées vasomotrices ³ , hypertension ³			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux ³			toux ² , dyspnée ^{2,5}
Affections gastro-intestinales	constipation ² , nausées ² , douleur	dyspepsie ³ , reflux gastro-œsophagien ³	pancréatite ²		diarrhée ² , pancréatite ⁵ , constipation ⁵

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
	abdominale ^{2,3} , diarrhée ³ , flatulences ³	nausées ³ , sécheresse de la bouche ⁴ , gastrite			
Affections hépatobiliaires			élévation des transaminases hépatiques ²	jaunisse ² , hépatite ²	hépatite ⁵ , cholélithiase ⁵ , cholécystite ⁵
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit ^{2,4} , éruption cutanée ^{2,4} , urticaire ^{2,4}			Syndrome de Stevens-Johnson ² , érythème polymorphe ⁵ Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ²
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgie ^{2,4}	arthralgie ³ , spasmes musculaires ³ , douleur cervicale ³ , douleur dorsale ⁴ , faiblesse musculaire ⁴ , douleur dans les extrémités ⁴	myopathie (y compris myosite) ² , rhabdomyolyse ² , syndrome lupique ² , rupture musculaire ²	arthralgie ²	myopathie nécrosante à médiation par le système immunitaire ² , tendinopathies, parfois compliqués par une rupture ² , arthralgie ⁵ , myalgie ⁵ , myopathie/rhabdomyolyse ⁵ (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires				hématurie ²	
Affections des organes de reproduction et du sein				gynécomastie ²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie ² , fatigue ³	douleur thoracique ³ , douleur ³ , asthénie ⁴ , œdème périphérique ⁴			œdème ² , asthénie ⁵
Investigations	élevations de l'ALAT et/ou ASAT ⁴	élévation de l'ALAT et/ou ASAT ³ , élévation de la			

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		CPK sanguine ³ , élévation de gamma-glutamyl-transférase ³ , anomalies de résultats de test de la fonction hépatique ³			

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

² Le profil des effets indésirables pour la rosuvastatine est basé sur les données d'études cliniques et sur l'importante expérience post-AMM.

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

⁴ Ézétimibe co-administré avec une statine. Des effets indésirables ont été observés chez les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine (N = 11 308) et à une plus grande incidence qu'avec une statine administrée seule (N = 9 361).

⁵ Effets indésirables supplémentaires de l'ézétimibe, rapportés dans l'expérience post-commercialisation (avec ou sans utilisation de statine).

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

Effets rénaux : détectée par bandelette réactive et principalement d'origine tubulaire, une protéinurie a été observée chez les patients traités par rosuvastatine. Des variations des protéines urinaires, d'aucune ou traces à ++ ou plus ont été observées chez < 1 % des patients à un certain moment pendant le traitement par 10 et 20 mg, et chez approximativement 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure de la variation entre aucune ou trace à + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément avec la poursuite du traitement.

L'examen des données issues des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation obtenues à ce jour n'a identifié aucun lien de causalité entre la protéinurie et une maladie rénale aiguë ou évolutive.

L'hématurie a été observée chez les patients traités par rosuvastatine et les données cliniques montrent que la survenue est faible.

Effets musculosquelettiques : des effets sur les muscles squelettiques, par exemple, une myalgie, une myopathie (comprenant une myosite), et, rarement, une rhabdomyolyse avec et sans insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés chez des patients sous rosuvastatine toutes doses confondues, et en particulier avec des doses > 20 mg.

Une augmentation liée à la dose des concentrations de CK a été observée chez les patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. En cas de taux de CK élevés ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4).

Effets sur le foie : comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation liée à

la dose du taux de transaminases a été observée chez un faible nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Dysfonctionnement sexuel
- Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier dans le cadre d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Les taux de signalement de rhabdomyolyse, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (constitués principalement d'élévations des transaminases) sont plus élevés à la dose de 40 mg de rosuvastatine.

Valeurs biologiques

Dans les études cliniques contrôlées sur la monothérapie, l'incidence des élévations cliniquement importantes des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, mesures consécutives) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais sur une administration concomitante, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités par une statine seule. Généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, ces élévations sont revenues aux valeurs de référence après l'interruption du traitement ou avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques, une CPK $> 10 \times$ LSN a été rapportée pour 4 patients sur 1 674 (0,2 %) ayant reçu l'ézétimibe seul vs 1 patient sur 786 (0,1 %) ayant reçu le placebo, et pour 1 patient sur 917 (0,1 %) ayant reçu une administration concomitante d'ézétimibe et de statine contre 4 patients sur 929 (0,4 %) ayant reçu une statine seule. On n'a pas rapporté de taux excédentaire de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe comparé au bras témoin correspondant (placebo ou statine en monothérapie) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1).

Rosuvastatine :

Des élévations du taux de créatine kinase $> 10 \times$ ULN et des symptômes musculaires après la pratique d'un exercice ou d'une activité physique accrue ont été observées plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines portant des enfants et des adolescents comparativement aux adultes. Par ailleurs, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents comparativement aux adultes.

Ézétimibe : dans une étude impliquant des patients pédiatriques (de 6 à 10 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale ou non-familiale (n = 138), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, mesures consécutives) ont été observées chez 1,1 % (1 patient) des patients sous ézétimibe patients contre 0 % dans le groupe placebo. Il n'y avait aucune élévation de la CPK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Dans une étude distincte portant sur des patients adolescents (de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, mesures consécutives) ont été observées chez 3 % (4 patients) des patients sous l'association ézétimibe/simvastatine par rapport à 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; ces proportions étaient respectivement de 2 % (2 patients) et de 0 % pour l'élévation de la CPK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'ont pas été adaptés pour la comparaison des rares effets indésirables au médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé

déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, des mesures symptomatiques et de soutien doivent être employées.

Ézétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe, 50 mg/jour, à 15 sujets sains pendant un maximum de 14 jours, ou de 40 mg/jour à 18 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire pendant un maximum de 56 jours, a été généralement bien tolérée. Chez les animaux, 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 n'ont pas été associés à des effets indésirables. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Rosuvastatine

La fonction hépatique et les taux de CK doivent être surveillés. L'hémodialyse a peu de probabilité de présenter un bénéfice.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents modifiant les lipides ; inhibiteurs de l'HMG CoA réductase en association avec d'autres agents modifiant les lipides ; rosuvastatine et ézétimibe
Code ATC: C10BA06

Mécanisme d'action :

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz contient de l'ézétimibe et de la rosuvastatine, deux composés hypolipémiants dotés de mécanismes d'action complémentaires. Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz réduit le taux élevé de cholestérol total (C-total), LDL-C, apolipoprotéine B (Apo B), triglycérides (TG), et cholestérol à lipoprotéines non à haute densité (non-HDL-C), et augmente le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) grâce à la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Rosuvastatine

Mécanisme d'action

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

La rosuvastatine augmente le nombre de récepteurs LDL hépatiques sur la surface de la cellule, renforçant l'assimilation et le catabolisme du LDL ; elle inhibe également la synthèse hépatique du VLDL, réduisant ainsi le nombre total de particules de VLDL et de LDL.

Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de cholestérol LDL, de cholestérol total et de triglycérides et augmente le cholestérol HDL. Elle abaisse également l'ApoB, le nonHDL-C, le C-VLDL, le VLDL-TG et augmente l'apoA-I (voir Tableau 1). La rosuvastatine abaisse également les rapports LDL-C/HDL-C, de C total/HDL-C et de nonHDL-C/HDL-C et de ApoB/ApoA-I.

Dose-réponse chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb)
(variation du pourcentage moyen ajusté par rapport à la référence)

Dose	N	LDL-C	C-Total	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Un effet thérapeutique est obtenu dans un délai de 1 semaine après l'initiation du traitement et 90 % de la réponse maximale sont atteints en 2 semaines. La réponse maximale est généralement atteinte en 4 semaines et est maintenue au-delà.

Ézétimibe

Mécanisme d'action

L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe d'hypolipidémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux. L'ézétimibe est actif par voie orale, et a un mécanisme d'action, qui diffère de celui des autres classes de composés hypocholestérolémiants (par ex. statines, chélateurs des acides biliaires [résines], dérivés d'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 du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se retrouve au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle où il inhibe l'absorption du cholestérol, ce qui entraîne une diminution de l'apport de cholestérol intestinal dans le foie ; les statines réduisent la synthèse du cholestérol dans le foie et, ensemble, ces mécanismes distincts permettent une réduction complémentaire du cholestérol. Dans une étude clinique de 2 semaines sur 18 patients hypercholestérolémiques, l'ézétimibe a inhibé l'absorption intestinale du cholestérol de 54 %, comparativement au placebo.

Effets pharmacodynamiques

Une série d'études précliniques a été réalisée afin de déterminer la sélectivité de l'ézétimibe pour l'inhibition de l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe a inhibé l'absorption du [¹⁴C]-cholestérol sans aucun 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.

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

Administration concomitante de rosuvastatine et d'ézétimibe

Efficacité clinique

Un essai clinique de 6 semaines, randomisé, en double aveugle, à groupes parallèles (l'étude ACTE) a évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe (10 mg) ajouté à un traitement stable par rosuvastatine comparativement à une augmentation de dose de rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg (n = 440). Les données groupées ont démontré que l'ézétimibe ajouté à une dose stable de rosuvastatine de 5 mg ou 10 mg réduisait le cholestérol de 21 %. En revanche, le doublement de la dose de rosuvastatine à 10 mg ou 20 mg, a réduit le cholestérol de 5,7 % (différence entre les groupes de

15,2 %, $p < 0,001$).

Individuellement, ézétimibe + rosuvastatine 5 mg a réduit davantage le cholestérol LDL que la rosuvastatine 10 mg (différence de 12,3 %, $p < 0,001$), et ézétimibe + rosuvastatine 10 mg a réduit davantage le cholestérol LDL que la rosuvastatine 20 mg (différence 17,5 %, $p < 0,001$).

Une étude de 6 semaines, randomisée (étude EXPLORER) a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la rosuvastatine 40 mg en monothérapie ou en association avec l'ézétimibe 10 mg chez des patients à risque élevé de maladie coronarienne ($n = 469$). Un nombre significativement plus élevé de patients recevant la rosuvastatine/l'ézétimibe que la rosuvastatine seule ont atteint leur taux de cholestérol LDL ATP III cible (< 100 mg/dl, 94,0 % vs 79,1 %, $p < 0,001$). La rosuvastatine 40 mg a été efficace pour améliorer le profil lipidique athérogène dans cette population à haut risque.

Une étude de 12 semaines, randomisée, en ouvert, (étude GRAVITY) a étudié le niveau de réduction du LDL dans chaque bras de traitement (rosuvastatine 10 mg plus ézétimibe 10 mg, rosuvastatine 20 mg/ézétimibe 10 mg, simvastatine 40/ézétimibe 10 mg, simvastatine 80/ézétimibe 10 mg) ($n = 833$). La réduction par rapport à la référence avec les associations à faible dose de rosuvastatine était de 59,7 %, soit significativement supérieure aux associations à faible dose de simvastatine, qui était de 55,2 % ($p < 0,05$). Le traitement par les associations de rosuvastatine à haute dose a réduit le cholestérol de 63,5 % contre une réduction de 57,4 % avec la simvastatine à haute dose ($p < 0,001$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du taux élevé de cholestérol (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Traitement d'association par rosuvastatine et ézétimibe

L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une multiplication par 1,2 de l'ASC de la rosuvastatine chez des patients hypercholestérolémiques. Une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue.

Rosuvastatine

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

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

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

Élimination : environ 90 % de la dose de rosuvastatine est excrétée sous forme inchangée dans les selles (substance active absorbée et non absorbé) et la partie restante est excrétée dans l'urine. Environ 5 % est excrété sous forme inchangée dans l'urine. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 19 heures. La demi-vie d'élimination n'augmente pas à des doses plus élevées. La moyenne géométrique

de la clairance plasmatique est d'environ 50 litres/heure (coefficient de variation 21,7 %). Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'assimilation hépatique de la rosuvastatine implique le transporteur membranaire OATP-C. Ce transporteur est important dans l'élimination hépatique de la rosuvastatine.

Linéarité : l'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose. Il n'y a pas de variations dans les paramètres pharmacocinétiques suite à des doses quotidiennes multiples.

Populations particulières

Âge et sexe : il n'y avait aucun effet cliniquement pertinent de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes. L'exposition chez les enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale semble similaire ou inférieure à celle des patients adultes atteints de dyslipidémie (voir « population pédiatrique » ci-dessous).

Origine ethnique : les études pharmacocinétiques montrent une augmentation d'environ 2 fois de l'ASC médiane et de la C_{max} chez les patients asiatiques (Japonais, Chinois, Philippins, Vietnamiens et Coréens) par rapport aux Caucasiens ; les patients indiens d'Asie présentent une augmentation d'environ 1,3 fois de l'ASC médiane et de la C_{max} .

Une analyse pharmacocinétique de la population n'a révélé aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique entre les groupes caucasien et de race noire.

Insuffisance rénale : dans une étude sur des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale, une maladie rénale légère à modérée n'a eu aucune influence sur la concentration plasmatique de rosuvastatine ou du métabolite N-déméthylé. Les patients présentant une altération sévère ($CrCl < 30$ ml/min) présentaient une augmentation par 3 de la concentration plasmatique et une augmentation par 9 de la concentration du métabolite N-déméthylé comparativement à des volontaires sains.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez des patients subissant une hémodialyse étaient 50 % plus importantes comparativement aux volontaires sains.

Insuffisance hépatique : dans une étude sur des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, il n'y avait aucun signe d'augmentation de l'exposition à la rosuvastatine chez les patients présentant des scores de Child-Pugh de 7 ou inférieurs. Cependant, deux patients présentant des scores de Child-Pugh de 8 et 9 ont montré une multiplication par au moins 2 de l'exposition systémique comparativement aux patients présentant des scores de Child-Pugh inférieurs.

Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant des scores de Child-Pugh supérieurs à 9.

Polymorphismes génétiques : l'élimination des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris la rosuvastatine, implique les transporteurs protéiques OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant les polymorphismes génétiques SLCO1B1 (OATP1B1) et/ou ABCG2 (BCRP), il existe un risque d'exposition accrue à la rosuvastatine. Les polymorphismes individuels de SLCO1B1 c.521CC et ABCG2 c.421AA sont associés à une exposition accrue à la rosuvastatine (ASC) par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi dans la pratique clinique, mais pour les patients qui présentent de manière connue ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz est recommandée.

Population pédiatrique :

Deux études pharmacocinétiques sur la rosuvastatine (administrée sous forme de comprimés) chez des patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale âgés de 10 à 17 ans ou de 6 à 17 ans (total de 214 patients) ont démontré que l'exposition chez les patients pédiatriques semble comparable voire inférieure à celle observée chez les adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en ce qui concerne la dose et la durée sur une période de 2 ans.

Ézetimibe

Absorption : après une administration orale, l'ézetimibe est rapidement absorbé et largement conjugué en un glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (ezetimibe-glucuronide). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) surviennent dans les 1 à 2 heures pour l'ézetimibe-

glucuronide et 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut pas être déterminée car le composé est quasiment insoluble en milieu aqueux pour injection.

La prise concomitante d'aliments (riches ou non en matières grasses) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe. L'ézétimibe peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution : l'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont liés à 99,7 % et 88 à 92 % aux protéines plasmatiques humaines, respectivement.

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

Élimination : à la suite d'une administration orale de ^{14}C -ézétimibe (20 mg) à des patients humains, l'ézétimibe total représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les fèces et l'urine, respectivement, sur une période de prélèvement de 10 jours. Après 48 heures, il n'y avait aucun taux de radioactivité décelable dans le plasma.

Populations particulières

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

Sexe :

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

Insuffisance rénale : après une seule dose de 10 mg d'ézétimibe chez des patients atteints d'une maladie rénale sévère ($n = 8$; ClCr moyenne $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total a été augmentée d'environ 1,5 fois, par rapport aux sujets sains ($n = 9$). Ce résultat n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients insuffisants rénaux.

Un patient supplémentaire dans cette étude (après avoir subi une transplantation rénale et recevant plusieurs médicaments, dont la ciclosporine) a présenté une exposition 12 fois plus élevée à l'ézétimibe total.

Insuffisance hépatique : après une seule dose de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total a été augmentée d'environ 1,7 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score Child Pugh de 5 ou 6), par rapport aux sujets sains. Dans une étude à doses multiples de 14 jours (10 mg par jour) sur des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score Child Pugh de 7 à 9), l'ASC moyenne pour l'ézétimibe total a été augmentée d'environ 4 fois au Jour 1 et au Jour 14 par rapport aux sujets sains. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Compte tenu des effets inconnus d'une exposition accrue à l'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (Score Child Pugh > 9), Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique : la pharmacocinétique de l'ézétimibe est similaire entre les enfants ≥ 6 ans et les adultes. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique pour la population pédiatrique < 6 ans.

L'expérience clinique chez les patients pédiatriques et adolescents comprend les patients atteints de HoFH et HeFH, ou de sitostérolémie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études sur la co-administration d'ézétimibe avec des statines, les effets toxiques observés étaient essentiellement ceux généralement associés aux statines. Certains des effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés durant le traitement par les statines en monothérapie. Cela est imputable aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans le traitement concomitant. Aucune de ces interactions n'est survenue dans les études cliniques.

Des myopathies ne sont survenues chez le rat qu'après une exposition à des doses qui étaient plusieurs fois plus élevées que la dose thérapeutique humaine (environ 20 fois le niveau d'ASC pour les statines et 500 à 2 000 fois le niveau d'ASC pour les métabolites actifs).

Dans une série d'essais *in vivo* et *in vitro*, l'ézétimibe, administré seul ou en association avec une statine, n'a montré aucun potentiel génotoxique. Les tests de cancérogénicité à long terme sur l'ézétimibe ont été négatifs.

L'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine n'a pas été tératogène chez les rats. Chez les lapines gravides, un petit nombre d'anomalies squelettiques (vertèbres thoraciques et caudales fusionnées, nombre réduit de vertèbres caudales) ont été observées.

Rosuvastatine : d'après des études conventionnelles sur la pharmacologie de sécurité, sur le potentiel de génotoxicité et de cancérogénicité, les données précliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme. Des tests spécifiques pour les effets sur l'hERG n'ont pas été évalués. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux cliniques étaient les suivants : dans des études de toxicité à doses répétées, des changements hépatiques histopathologiques probablement dus à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observées chez la souris, le rat, et dans une moindre mesure, avec des effets dans la vésicule biliaire, chez le chien, mais non chez les singes. En outre, une toxicité testiculaire a été observée chez les singes et les chiens à des doses plus élevées. Une toxicité sur la reproduction était évidente chez le rat, avec une diminution des tailles de portée, des poids de portée, et de la survie des petits, observée à des doses toxiques pour la mère, lorsque les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures au niveau d'exposition thérapeutique.

Ézétimibe : les études chez l'animal sur la toxicité chronique de l'ézétimibe n'ont identifié aucun organe cible pour les effets toxiques. Chez les chiens traités pendant quatre semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile cystique était augmentée d'un facteur de 2,5 à 3,5. Cependant, dans une étude d'un an sur des chiens recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, aucune incidence accrue de cholélithiase ou d'autres effets hépatobiliaires n'a été observée. La signification de ces données pour l'homme est inconnue. Un risque lithogène associé à l'utilisation thérapeutique de l'ézétimibe ne peut pas être exclu.

L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles, et n'a pas été avéré être tératogène chez les rats ou les lapins, et n'a pas non plus affecté le développement prénatal ou postnatal. L'ézétimibe a traversé la barrière placentaire chez les rats et les lapins ayant reçu de multiples doses de 1 000 mg/kg/jour. L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a entraîné des effets létaux pour l'embryon.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé Noyau

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique (E468)
Povidone
Laurilsulfate de sodium (E487)
Cellulose, microcristalline 102
Hypromellose 2910 (E464)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium (E470)

Comprimé Enrobage

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg - Opadry beige 02F270003 comprenant :
Hypromellose 2910 (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg - VIVACOAT PC-2P-308 comprenant :
Hypromellose 6 (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Macrogol 4000 (E1521)
Oxyde de fer jaune (E172)

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg - Opadry blanc OY-L-28900 comprenant :
Lactose monohydraté
Hypromellose 2910 (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000 (E1521)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées OPA/Al/PVC//Al contenant 10, 28, 30, 90 et 100 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées OPA/Al/PVC//Al à dose unitaire perforée contenant 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg: BE660421

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg: BE660422

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg: BE660423

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

Date de première autorisation : 18-Juillet-2022

Date de dernier renouvellement :

10 DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation du texte : 11/2025