

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

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS 5 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Rosuvastatin/Ezetimibe HCS 10 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Rosuvastatin/Ezetimibe HCS 20 mg/10 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de rosuvastatine (sous forme de rosuvastatine calcique) et 10 mg d'ézétimibe.

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

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

### Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé à 5 mg/10 mg contient 62,86 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé à 10 mg/10 mg contient 62,85 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé à 20 mg/10 mg contient 62,85 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

5 mg/10 mg : Comprimés pelliculés blancs ou presque blancs, ronds, légèrement biconvexes, à bords biseautés, gravés de la marque R1 sur une face du comprimé. Diamètre du comprimé : environ 10 mm.

10 mg/10 mg : Comprimés pelliculés ronds, légèrement biconvexes, jaune brunâtre pâle à jaune brun pâle, aux bords biseautés, gravés de la marque R2 sur une face du comprimé. Diamètre du comprimé : environ 10 mm.

20 mg/10 mg : Comprimés pelliculés rose pâle, ronds, légèrement biconvexes, à bords biseautés, gravés de la marque R4 sur une face du comprimé. Diamètre du comprimé : environ 10 mm.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Hypercholestérolémie primaire/hypercholestérolémie familiale homozygote

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS est indiqué comme traitement de substitution en complément d'un régime alimentaire et d'autres traitements non-pharmacologiques (par exemple exercice, perte de poids) chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou d'hypercholestérolémie familiale homozygote, qui sont correctement contrôlés par le substances individuelles administrées simultanément au même niveau de dose que dans l'association à dose fixe, mais sous forme de produits séparés.

#### Prévention des événements cardiovasculaires

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS est indiqué comme traitement de substitution chez les patients adultes qui sont adéquatement contrôlés par la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément, à la

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 2 of 26
--------------------	----------------------------------	--------------

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

même dose que dans l'association à dose fixe, mais sous forme de produits distincts afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'une maladie coronarienne (CHD) et ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Avant le début du traitement, le patient doit suivre un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi pendant le traitement.

La dose recommandée de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS est d'un comprimé par jour.

Avant de passer à Rosuvastatin/Ezetimibe HCS, les patients doivent être contrôlés avec des doses stables des monocomposants prises en même temps. La dose de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS doit être basée sur les doses des différents composants de l'association au moment du changement.

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS ne convient pas pour le traitement initial. L'initiation du traitement ou l'ajustement de la dose, si nécessaire, ne doivent être effectués qu'avec les monocomposants et, après avoir réglé les doses appropriées, le passage à l'association à dose fixe du dosage approprié est possible.

### Co-administration avec des chélateurs des acides biliaires

L'administration de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires (voir rubrique 4.5).

### *Populations particulières*

#### Patients âgés

Une dose initiale de rosuvastatine à 5 mg est recommandée chez les patients > 70 ans (voir rubrique 4.4). Aucun autre ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

La dose initiale recommandée de rosuvastatine est de 5 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). L'utilisation de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée à toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh 5 à 6).

Le traitement par Rosuvastatin/Ezetimibe HCS n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh de 7 à 9) ou sévère (score de Child Pugh supérieur à 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique évolutive (voir rubrique 4.3).

### Race

Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez des sujets asiatiques (voir

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 3 of 26
--------------------	----------------------------------	--------------

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

rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine pour les patients d'origine asiatique.

#### Polymorphismes génétiques

Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus et peuvent conduire à une exposition accrue à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients présentant de tels types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de rosuvastatine est recommandée.

#### Posologie chez les patients présentant des facteurs prédisposants à la myopathie

La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant des facteurs prédisposants à la myopathie (voir rubrique 4.4).

#### Thérapie concomitante

La rosuvastatine est un substrat de diverses protéines de transport (par exemple OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (y compris rhabdomyolyse) est augmenté lorsque la rosuvastatine est administrée de manière concomitante avec certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique de rosuvastatine en raison d'interactions avec ces protéines transporteuses (par exemple la ciclosporine et certains inhibiteurs de protéase, y compris les associations de ritonavir avec l'atazanavir, le lopinavir, et/ou tipranavir ; voir rubriques 4.4 et 4.5). Dans la mesure du possible, d'autres médicaments doivent être envisagés et, si nécessaire, envisager d'interrompre temporairement le traitement par la rosuvastatine. Dans les situations où la co-administration de ces médicaments avec la rosuvastatine est inévitable, le bénéfice et le risque d'un traitement concomitant ainsi que les ajustements posologiques de la rosuvastatine doivent être soigneusement étudiés (voir rubrique 4.5).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

#### Mode d'administration

Pour usage oral

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS doit être pris chaque jour une fois à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture.

### **4.3 Contre-indications**

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez les patients présentant une maladie hépatique active, notamment des élévations inexplicables et persistantes des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).
- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- chez les patients atteints de myopathie.
- chez les patients recevant de manière concomitante l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).
- chez les patients recevant de la ciclosporine en concomitance.
- pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées.

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

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Effets rénaux

Une protéinurie, détectée par test par bandelette réactive et d'origine principalement tubulaire, a été observée chez des patients traités par des doses plus élevées de rosuvastatine, en particulier 40 mg, où elle était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. Il n'a pas été démontré que la protéinurie soit prédictive d'une maladie rénale aiguë ou évolutive (voir rubrique 4.8). Le taux de déclaration d'événements rénaux graves après la commercialisation est plus élevé à la dose de 40 mg de rosuvastatine. Une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée lors du suivi de routine des patients traités par une dose de 40 mg de rosuvastatine.

##### Effets sur les muscles squelettiques

Effets de la rosuvastatine sur les muscles squelettiques, par ex. des myalgies, des myopathies et, dans de rares cas, des rhabdomyolyses ont été rapportées chez des patients traités par rosuvastatine à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg.

Depuis la commercialisation de l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients ayant développé une rhabdomyolyse prenaient une statine en concomitance avec l'ézétimibe. Cependant, une rhabdomyolyse a été rapportée très rarement avec l'ézétimibe en monothérapie et très rarement avec l'ajout d'ézétimibe à d'autres agents connus pour être associés à un risque accru de rhabdomyolyse. Si une myopathie est suspectée sur la base de symptômes musculaires ou est confirmée par un taux de créatine phosphokinase (CPK) > 10 fois la LSN, l'ézétimibe, toute statine et l'un de ces autres agents que le patient prend en concomitance doivent être immédiatement arrêtés. Tous les patients commençant un traitement par Rosuvastatin/Ezetimibe HCS doivent être informés du risque de myopathie et doivent signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée (voir rubrique 4.8).

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

##### *Mesure de la créatine kinase*

La créatine kinase (CK) ne doit pas être mesurée après un exercice intense ou en présence d'une autre cause plausible d'augmentation de la CK qui pourrait fausser l'interprétation du résultat. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ (> 5 x ULN), un test de confirmation doit être effectué dans les 5 à 7 jours. Si le test répété confirme une CK de base > 5 x ULN, le traitement ne doit pas être démarré.

##### *Avant le traitement*

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS, comme les autres produits contenant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposants à la myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- insuffisance rénale
- 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
- l'abus d'alcool
- âge > 70 ans
- situations dans lesquelles une augmentation des taux plasmatiques peut survenir (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2)

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 5 of 26
--------------------	----------------------------------	--------------

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

- utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le risque du traitement doit être évalué par rapport aux bénéfices possibles et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ ( $> 5$  x LSN), le traitement ne doit pas être instauré.

*Pendant le traitement*

Il convient de demander aux patients de signaler immédiatement des douleurs musculaires, une faiblesse ou des crampes inexplicables, en particulier si elles sont associées à un malaise ou à de la fièvre. Les niveaux de CK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux de CK sont nettement élevés ( $> 5$  x LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent un inconfort quotidien (même si les taux de CK sont  $\leq 5$  x LSN). Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK reviennent à la normale, il convient alors d'envisager de réintroduire Rosuvastatin/Ezetimibe HCS ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase à la dose la plus faible, sous surveillance étroite. Une surveillance systématique des taux de CK chez les patients asymptomatiques n'est pas justifiée.

De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (IMNM) ont été rapportés pendant ou après un traitement par statines, y compris la rosuvastatine. L'IMNM est cliniquement caractérisée par une faiblesse musculaire proximale et une créatine kinase sérique élevée, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par les statines.

Dans les essais cliniques, aucune preuve d'effets accrus sur les muscles squelettiques n'a été observée chez le petit nombre de patients recevant de la rosuvastatine et un traitement concomitant. Cependant, 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 ainsi que des dérivés de l'acide fibrique, notamment le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéase et les 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 Rosuvastatin/Ezetimibe HCS et du gemfibrozil n'est pas recommandée. Le bénéfice d'autres modifications des taux de lipides résultant de l'utilisation combinée de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS avec des fibrates doit être soigneusement mis en balance avec les risques potentiels de telles associations. La dose de 40 mg de rosuvastatine est contre-indiquée en cas d'utilisation concomitante d'un fibrate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une affection aiguë et grave évocatrice d'une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (par exemple septicémie, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques sévères) ; ou des convulsions incontrôlées).

Acide fusidique

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS ne doit pas être co-administré avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris certains décès) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il doit être conseillé au patient de consulter immédiatement un médecin s'il présente des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité.

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

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 6 of 26
--------------------	----------------------------------	--------------

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

Dans des circonstances exceptionnelles, où l'acide fusidique systémique prolongé est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la nécessité d'une co-administration de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS et d'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous étroite surveillance médicale. .

#### Effets sur le foie

Comme pour les autres produits contenant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, Rosuvastatin/Ezetimibe HCS doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou ont des antécédents de maladie du foie.

Il est recommandé d'effectuer des tests de la fonction hépatique avant et 3 mois après le début du traitement. Rosuvastatin/Ezetimibe HCS doit être arrêté 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'une augmentation des transaminases hépatiques) après la commercialisation est plus élevé à la dose de 40 mg de rosuvastatine.

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie secondaire provoquée par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant de commencer le traitement par Rosuvastatin/Ezetimibe HCS.

Dans les essais contrôlés de co-administration chez des patients recevant de l'ézétimibe avec une statine, des élévations consécutives des transaminases ( $\geq 3$  X la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début du traitement par Rosuvastatin/Ezetimibe HCS (voir rubrique 4.8).

#### Race

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

#### Inhibiteurs de protéase

Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez les sujets recevant de la rosuvastatine en concomitance avec divers inhibiteurs de protéase en association avec le ritonavir. Il convient de prendre en compte à la fois le bénéfice de l'hypolipémiant induit par l'utilisation de la rosuvastatine chez les patients VIH recevant des inhibiteurs de protéase et le potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine lors de l'initiation et de l'augmentation des doses de rosuvastatine chez les patients traités par des inhibiteurs de protéase. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée sauf si la dose de rosuvastatine est ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Maladie pulmonaire interstitielle

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

#### Diabète sucré

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe augmentent la glycémie et que, chez certains patients présentant un risque élevé de diabète futur, elles peuvent produire un niveau d'hyperglycémie où des soins formels pour le diabète sont appropriés. Ce risque, cependant, est contrebalancé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne devrait donc pas être une

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 7 of 26
--------------------	----------------------------------	--------------

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

raison pour arrêter le traitement par les statines. Les patients à risque (glycémie à jeun 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés cliniquement et biochimiquement conformément aux directives nationales.

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

#### Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies. Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient recevant Rosuvastatin/Ezetimibe HCS et du fénofibrate, des examens de la vésicule biliaire sont indiqués et ce traitement doit être arrêté (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### Anticoagulants

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

#### Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui pourraient mettre la vie en danger ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères et être étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs de cette réaction apparaissent, Rosuvastatin/Ezetimibe HCS doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SJS ou un DRESS lors de l'utilisation de Rosuvastatin/Ezetimibe HCS, le traitement par Rosuvastatin/Ezetimibe HCS ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

#### Excipients

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

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

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

#### Associations contre-indiquées :

*Ciclosporine* : Rosuvastatin/Ezetimibe HCS est contre-indiqué chez les patients recevant de la ciclosporine en concomitance (voir rubrique 4.3). Lors d'un traitement concomitant par la rosuvastatine et la ciclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine étaient en moyenne 7 fois supérieures à celles observées chez des volontaires sains (voir Tableau 1). L'administration concomitante n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de ciclosporine.

Dans une étude portant sur huit patients transplantés rénaux présentant une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min avec une dose stable de ciclosporine, une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 8 of 26
--------------------	----------------------------------	--------------

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

entraîné une augmentation de 3,4 fois (intervalle de 2,3 à 7,9 fois) de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total par rapport à une population témoin saine, recevant de l'ézétimibe seul, issue d'une autre étude (n = 17). Dans une autre étude, un patient transplanté rénal présentant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et plusieurs autres médicaments a démontré une exposition 12 fois plus élevée à l'ézétimibe total que les témoins concomitants recevant de l'ézétimibe seul. Dans une étude croisée de deux périodes menée chez 12 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 diminution de 10 % à 51 % augmentation) par rapport à une dose unique de 100 mg de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée n'a été menée sur l'effet de l'ézétimibe co-administré sur l'exposition à la ciclosporine chez les patients transplantés rénaux.

#### Combinaisons déconseillées :

*Inhibiteurs de protéase* : bien que le mécanisme exact de l'interaction soit inconnu, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéase peut fortement augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir Tableau 1). Par exemple, dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'un produit combiné de deux inhibiteurs de protéase (300 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir) chez des volontaires sains a été associée à une augmentation d'environ trois et sept fois de la rosuvastatine. AUC et C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre, respectivement. L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de protéase peut être envisagée après un examen attentif des ajustements posologiques de rosuvastatine en fonction de l'augmentation attendue de l'exposition à la rosuvastatine (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 Tableau 1).

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

*Fibrates* : L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de gemfibrozil a entraîné une multiplication par 2 de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

Sur la base des données provenant d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique significative avec le fénofibrate n'est attendue, mais une interaction pharmacodynamique peut survenir. Le gemfibrozil, le fénofibrate et d'autres fibrates augmentent le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent produire une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls. Ces patients doivent également commencer par la dose de 5 mg.

Chez les patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent être conscients du risque possible de lithiase biliaire et de maladie de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient recevant de l'ézétimibe et du fénofibrate, des examens de la vésicule biliaire sont indiqués et ce traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.8).

L'administration concomitante de fénofibrate ou de gemfibrozil a légèrement augmenté les concentrations totales d'ézétimibe (environ 1,5 et 1,7 fois respectivement). La co-administration d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée.

Les fibrates peuvent augmenter l'excrétion du cholestérol dans la bile, conduisant à une lithiase biliaire. Dans les études animales, l'ézétimibe a parfois augmenté le cholestérol dans la bile de la

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 9 of 26
--------------------	----------------------------------	--------------

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

vésicule biliaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène lié à l'usage thérapeutique de l'ézétimibe ne peut être exclu.

*Acide fusidique* : le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique avec des statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (y compris certains décès) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

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

#### Autres interactions :

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

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

*Anticoagulants* : L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a eu aucun effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et le temps de Quick dans une étude menée auprès de douze hommes adultes en bonne santé. Cependant, des rapports post-commercialisation ont fait état d'une augmentation du rapport international normalisé (INR) chez des patients ayant reçu de l'ézétimibe ajouté à la warfarine ou à la fluindione. Si l'ézétimibe est ajouté à la warfarine, à un autre anticoagulant coumarinique ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

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

*Érythromycine* : l'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine a entraîné une diminution de 20 % de l'ASC et une diminution de 30 % de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatine. Cette interaction peut être provoquée par l'augmentation de la motilité intestinale provoquée 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. De plus, la rosuvastatine est un mauvais substrat pour ces isoenzymes. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse résultant du métabolisme médié par le cytochrome P450 n'est attendue. Aucune interaction cliniquement significative 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 métabolisant les médicaments du cytochrome P450. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 10 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4, ou par la N-acétyltransférase.

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

*Digoxine* : Sur la base des données provenant d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction cliniquement significative avec la digoxine n'est attendue.

*Contraceptif oral/hormonothérapie substitutive (THS)* : L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'un contraceptif oral a entraîné une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du norgestrel de 26 % et 34 %, respectivement. Ces augmentations des taux plasmatiques doivent être prises en compte lors du choix des doses de contraceptif oral. Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique disponible chez les sujets prenant simultanément de la rosuvastatine et un THS et un effet similaire ne peut donc pas être exclu. Cependant, cette association a été largement utilisée chez les femmes dans le cadre d'essais cliniques et a été bien tolérée.

*Interactions nécessitant un ajustement posologique de la rosuvastatine (voir également Tableau 1)* : Lorsqu'il est nécessaire de co-administrer la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, les doses de rosuvastatine doivent être ajustées. Commencez par une dose de 5 mg une fois par jour de rosuvastatine si l'augmentation attendue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois ou plus. La dose quotidienne maximale de rosuvastatine doit être ajustée de manière à ce que l'exposition attendue à la rosuvastatine ne dépasse probablement pas celle d'une dose quotidienne de 40 mg de rosuvastatine prise sans interaction médicamenteuse, 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).

Si le médicament augmente l'ASC de la rosuvastatine de moins de 2 fois, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose initiale, mais des précautions doivent être prises si la dose de rosuvastatine est augmentée au-dessus de 20 mg.

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

**Tableau 1. Effet des médicaments co-administrés sur l'exposition à la rosuvastatine (ASC ; par ordre d'ampleur décroissante) à partir des essais cliniques publiés**

Augmentation de 2 fois ou plus de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique des médicaments en interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC* de la rosuvastatine
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprèvir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours	10 mg dose unique	7,4-fois ↑
Ciclosporine 75 mg deux fois par jour à 200 mg deux fois par jour, 6 mois	10 mg une fois par jour, 10 jours	7,1-fois ↑
Darolutamide 600 mg deux fois par jour, 5 jours	5 mg, dose unique	5,2-fois ↑

  

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 11 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

Augmentation de 2 fois ou plus de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique des médicaments en interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC* de la rosuvastatine
Régorafénib 160 mg, 1 fois par jour, 14 jours	5 mg dose unique	3,8-fois ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 fois par jour, 8 jours	10 mg, dose unique	3,1-fois ↑
Velpatasvir 100 mg une fois par jour	10 mg, dose unique	2,7-fois ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprèvir 150 mg/ Ritonavir 100 mg une fois par jour/ dasabuvir 400 mg deux fois par jour, 14 jours	5 mg, dose unique	2,6-fois ↑
Grazoprèvir 200 mg/elbasvir 50 mg une fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	2,3-fois ↑
Glécaprèvir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	5 mg une fois par jour, 7 jours	2,2-fois ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour, 17 jours	20 mg une fois par jour, 7 jours	2,1-fois ↑
Clopidogrel 300 mg de charge, suivi de 75 mg à 24 heures	20 mg, dose unique	2-fois ↑
Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique des médicaments en interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC* de la rosuvastatine
Gemfibrozil 600 mg deux fois par jour, 7 jours	80 mg, dose unique	1,9-fois ↑
Eltrombopag 75 mg une fois par jour, 5 jours	10 mg, dose unique	1,6-fois ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour, 7 jours	10 mg une fois par jour, 7 jours	1,5-fois ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg deux fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	1,4-fois ↑
Dronedarone 400 mg deux fois par jour	Pas disponible	1,4-fois ↑
Itraconazole 200 mg une fois par jour, 5 jours	10 mg, dose unique	1,4-fois ↑**
Ézetimibe 10 mg une fois par jour, 14 jours	10 mg, une fois par jour, 14 jours	1,2-fois ↑**
Diminution de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique des médicaments en interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC* de la rosuvastatine
Érythromycine 500 mg quatre fois par jour, 7 jours	80 mg, dose unique	20% ↓
Baicalin 50 mg trois fois par jour, 14 jours	20 mg, dose unique	47% ↓

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

### Augmentation de 2 fois ou plus de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine

Schéma posologique des médicaments en interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Modification de l'ASC* de la rosuvastatine
---	--	--

\*Les données fournies sous forme de changement x fois représentent un rapport simple entre la co-administration et la rosuvastatine seule. Les données présentées en % de changement représentent la différence en % par rapport à la rosuvastatine seule.

L'augmentation est indiquée par « ↑ », l'absence de changement par « ↔ », la diminution par « ↓ ».

\*\*Plusieurs études d'interaction ont été réalisées à différentes posologies de rosuvastatine, le tableau montre le rapport le plus significatif

AUC = aire sous courbe

Les produits médicaux/associations suivants n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur le rapport de l'ASC de la rosuvastatine lors de l'administration concomitante : aleglitazar 0,3 mg pendant 7 jours ; fénofibrate 67 mg 7 jours, trois fois par jour ; fluconazole 200 mg 11 jours d'administration une fois par jour ; fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 jours deux fois par jour ; kétoconazole 200 mg 7 jours deux fois par jour ; Rifampicine 450 mg 7 jours d'administration une fois par jour ; silymarine 140 mg 5 jours, trois fois par jour .

Dans les études d'interactions cliniques, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la dapsone, du dextrométhorphan, de la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel), du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam, lors de la co-administration. La cimétidine, co-administrée avec l'ézétimibe, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

*Population pédiatrique* : Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte. L'étendue des interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

### Grossesse

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

Étant donné que le cholestérol et les autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel lié à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase l'emporte sur l'avantage du traitement pendant la grossesse. Les études animales fournissent des preuves limitées de toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Si une patiente tombe enceinte pendant l'utilisation de ce produit, le traitement doit être immédiatement interrompu.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse. Les études animales sur l'utilisation de l'ézétimibe 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

Rosuvastatin/Ezetimibe HCS ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. La rosuvastatine est excrétée dans le lait des rats. Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion dans le lait chez l'homme (voir rubrique 4.3).

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

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 13 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

### Fertilité

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

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

Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'effet de la rosuvastatine ou de l'ézétimibe sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements ont été signalés.

### **4.8 Effets indésirables**

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

### Résumé du profil de sécurité

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

Le profil des effets indésirables de la rosuvastatine est basé sur les données d'études cliniques et une vaste expérience post-commercialisation. Des effets indésirables avec l'ézétimibe ont été observés chez les patients traités par l'ézétimibe (N = 2 396) et à une incidence plus élevée que le placebo (N = 1 159) ou chez les patients traités par l'ézétimibe co-administré avec une statine (N = 11 308) et à une incidence plus élevée que la statine administré seul (N = 9 361). Les effets indésirables post-commercialisation de l'ézétimibe proviennent de rapports contenant de l'ézétimibe administré seul ou avec une statine.

### Liste tabulée des effets indésirables

**Tableau 2. Effets indésirables basés sur les données des études cliniques et l'expérience post-commercialisation**

MedDRA Classe d'organes système	Effets indésirables	Fréquence	
		Rosuvastatine	Ézetimibe
<i>Troubles du système sanguin et lymphatique</i>	Thrombocytopénie	Rare	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Réactions d'hypersensibilité, y compris angio-œdème	Rare	
	Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, urticaire et anaphylaxie	–	Fréquence indéterminée
<i>Troubles endocriniens</i>	Diabète sucré <sup>1</sup>	Fréquent	–
<i>Troubles du métabolisme et de la</i>	Diminution de l'appétit	–	Peu fréquent
PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 14 of 26	

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

<i>nutrition</i>			
<i>Troubles psychiatriques</i>	Dépression	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système nerveux</i>	Mal de tête	Fréquent	Fréquent
	Vertiges	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Polyneuropathie	Très rare	–
	Perte de mémoire	Très rare	–
	Neuropathie périphérique	Fréquence indéterminée	–
	Troubles du sommeil (y compris insomnie et cauchemars)	Fréquence indéterminée	–
	Paresthésie	–	Peu fréquent
	Myasthénie grave	Fréquence indéterminée	–
<i>Troubles oculaires</i>	Myasthénie oculaire	Fréquence indéterminée	–
<i>Troubles vasculaires</i>	Bouffées de chaleur, hypertension	–	Peu fréquent
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	Toux	Fréquence indéterminée	Peu fréquent
	Dyspnée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<i>Problèmes gastro-intestinaux</i>	Constipation	Fréquent	Fréquence indéterminée
	Nausée	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent	Fréquent
	Pancréatite	Rare	Fréquence indéterminée
	Diarrhée	Fréquence indéterminée	Fréquent
	Bouche sèche	–	Peu fréquent
	Gastrite	–	Peu fréquent
	Flatulence	–	Fréquent
	Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien	–	Peu fréquent
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	Augmentation des transaminases hépatiques	Rare	–
	Jaunisse	Très rare	–
	Hépatite	Très rare	Fréquence indéterminée
	Lithiase biliaire	–	Fréquence indéterminée
	Cholécystite	–	Fréquence indéterminée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent
	Éruption cutanée	Peu fréquent	Peu fréquent
	Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée	–
	Érythème polymorphe	–	Fréquence indéterminée
	Réaction médicamenteuse avec	Fréquence	–

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

	éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)	indéterminée	
<i>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	Myalgie	Fréquent	Fréquent
	Myopathie (y compris myosite)	Rare	Fréquence indéterminée
	Rhabdomyolyse	Rare	Fréquence indéterminée
	Arthralgie	Très rare	Peu fréquent
	Myopathie nécrosante à médiation immunitaire	Fréquence indéterminée	–
	Troubles tendineux, parfois compliqués de rupture	Fréquence indéterminée	–
	Mal au dos	–	Peu fréquent
	Faiblesse musculaire	–	Peu fréquent
	Douleur aux extrémités	–	Peu fréquent
	Spasmes musculaires, douleurs au cou	–	Peu fréquent
	Syndrome de type lupique	Rare	–
	Rupture musculaire	Rare	–
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	Hématurie	Très rare	–
<i>Troubles du système reproducteur et du sein</i>	Gynécomastie	Très rare	–
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème	Fréquence indéterminée	–
	Œdème périphérique	–	Peu fréquent
	Fatigue	–	Fréquent
	Douleur thoracique, douleur	–	Peu fréquent
<i>Enquêtes</i>	ALT et/ou AST augmentées	–	Fréquent
	Augmentation de la CPK sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, test de la fonction hépatique anormal	–	Peu fréquent

<sup>1</sup> 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/m<sup>2</sup>, triglycérides élevés, antécédents d'hypertension).

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables liés à la rosuvastatine a tendance à dépendre de la dose.

#### Description des effets indésirables sélectionnés

*Effets rénaux* : Une protéinurie, détectée par test sur bandelette réactive et d'origine principalement tubulaire, a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Des modifications des protéines urinaires de nulle ou trace à ++ ou plus ont été observées chez  $<1$  % des patients à un moment donné au cours du traitement par 10 et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités par 40 mg. Une augmentation mineure du passage de zéro ou trace à + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément lors de la poursuite du traitement. L'examen des données des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation à ce jour n'a pas permis d'identifier un lien de causalité entre la protéinurie et une maladie rénale aiguë ou évolutive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine et les données des essais

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 16 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

cliniques montrent que sa fréquence est faible.

*Effets sur les muscles squelettiques* : effets sur les muscles squelettiques, par ex. des myalgies, des myopathies (y compris des myosites) et, dans de rares cas, des rhabdomyolyses avec ou sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportées chez des patients traités par rosuvastatine à toutes les doses et en particulier à des doses > 20 mg.

Une augmentation des taux de CK liée à la dose a été observée chez les patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CK sont élevés (> 5 x 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 des transaminases liée à la dose a été observée chez un petit 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 :

- Dysfonction sexuelle
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, notamment en cas de traitement au long cours (voir rubrique 4.4)

Les taux de déclaration de rhabdomyolyse, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (consistant principalement en une augmentation des transaminases hépatiques) sont plus élevés à la dose de 40 mg.

#### Valeurs de laboratoire

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

Dans les essais cliniques avec l'ézétimibe, une CPK > 10 X LSN a été rapportée chez 4 des 1 674 (0,2 %) patients ayant reçu l'ézétimibe seul contre 1 des 786 (0,1 %) patients ayant reçu le placebo, et chez 1 des 917 (0,1 %) patients ayant reçu l'ézétimibe et une statine contre 4 patients sur 929 (0,4 %) ayant reçu une statine seule. Il n'y a pas eu d'excès de myopathie ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe par rapport au bras témoin concerné (placebo ou statine seule) (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

Des élévations de la créatine kinase > 10 x LSN et des symptômes musculaires sous rosuvastatine après un exercice ou une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines mené auprès d'enfants et d'adolescents par rapport à des adultes (voir rubrique 4.4). À d'autres égards, le profil d'innocuité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes.

Dans une étude avec l'ézétimibe impliquant des patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale ou non familiale (n = 138), des élévations de l'ALT et/ou de l'AST ( $\geq$  3 fois la LSN, consécutives) ont été observées chez 1,1 % (1 patient) des patients sous ézétimibe contre 0 % dans le groupe placebo. Il n'y a eu aucune élévation de la CPK ( $\geq$  10 X LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 17 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

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

#### Rosuvastatine

La fonction hépatique et les niveaux de CK doivent être surveillés. Il est peu probable que l'hémodialyse soit bénéfique.

#### Ézétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe, 50 mg/jour, à 15 sujets sains pendant 14 jours maximum, ou 40 mg/jour à 18 patients présentant une hypercholestérolémie primaire pendant 56 jours maximum, 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 en ézétimibe ont été rapportés. La plupart n'ont pas été associés à des expériences indésirables. Les expériences indésirables signalées ne sont pas graves.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents modifiant les lipides ; Combinaisons de divers agents modifiant les lipides ; Code ATC : C10BA06.

#### Rosuvastatine

##### Mécanisme d'action

La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la 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 hépatiques des LDL à la surface des cellules, améliorant ainsi l'absorption et le catabolisme des LDL et inhibe la synthèse hépatique des VLDL, réduisant ainsi le nombre total de VLDL et de particules de LDL.

##### Effets pharmacodynamiques

La rosuvastatine réduit les taux élevés de cholestérol LDL, de cholestérol total et de triglycérides et

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 18 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

augmente le cholestérol HDL. Il diminue également l'ApoB, le nonHDL-C, le VLDL-C, le VLDL-TG et augmente l'ApoA-I (voir Tableau 3). La rosuvastatine abaisse également les rapports C-LDL/C-HDL, C total/C-HDL et C-non-HDL/C-HDL et ApoB/ApoA-I.

**Tableau 3 : Dose-réponse chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire (type IIa et IIb) (variation moyenne ajustée en pourcentage par rapport à la valeur initiale)**

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

Un effet thérapeutique est obtenu dans la semaine suivant le début du traitement et 90 % de la réponse maximale est obtenue en 2 semaines. La réponse maximale est généralement atteinte au bout de 4 semaines et se maintient ensuite.

#### Efficacité et sécurité cliniques

La rosuvastatine est efficace chez les adultes présentant une hypercholestérolémie, avec ou sans hypertriglycéridémie, quels que soient la race, le sexe ou l'âge, ainsi que chez des populations particulières telles que les diabétiques ou les patients présentant une hypercholestérolémie familiale.

À partir des données regroupées de phase III, la rosuvastatine s'est révélée efficace dans le traitement de la majorité des patients atteints d'hypercholestérolémie de type IIa et IIb (LDL-C moyen initial d'environ 4,8 mmol/l) conformément aux objectifs des lignes directrices reconnues par la Société européenne de l'athérosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités par 10 mg ont atteint les objectifs de l'EAS pour les taux de LDL-C (< 3 mmol/l).

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

Dans un essai ouvert de titration forcée, 42 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été évalués pour déterminer leur réponse à la rosuvastatine 20-40 mg. Dans la population globale, la réduction moyenne du LDL-C était de 22 %.

#### Ézetimibe

##### Mécanisme d'action

L'ézetimibe appartient à une nouvelle classe de composés hypolipidémisants qui inhibent sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux apparentés. L'ézetimibe est actif par voie orale et possède un mécanisme d'action qui diffère des autres classes de composés hypocholestérolémisants (par exemple, les statines, les chélateurs des acides biliaires [résines], les dérivés de l'acide fibrique et les stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézetimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézetimibe se localise au bord en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant une diminution de l'apport de cholestérol intestinal au foie ; les statines réduisent la

PI_Text057455	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 19 of 26
1		

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

synthèse du cholestérol dans le foie et, ensemble, ces mécanismes distincts assurent une réduction complémentaire du cholestérol. Dans une étude clinique de 2 semaines menée auprès de 18 patients hypercholestérolémiques, l'ézétimibe a inhibé l'absorption intestinale du cholestérol de 54 %, par rapport au placebo.

#### Effets pharmacodynamiques

Une série d'études précliniques a été réalisée pour déterminer la sélectivité de l'ézétimibe pour inhiber l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe a inhibé l'absorption du [<sup>14</sup>C]-cholestérol sans 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 C-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 maladie coronarienne et d'antécédents d'événements de SCA.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Dans des études cliniques contrôlées, l'ézétimibe, en monothérapie ou en co-administration avec une statine, a réduit de manière significative le cholestérol total (C-total), le C-LDL, l'apolipoprotéine B (Apo B) et les triglycérides (TG) et a augmenté le C-HDL chez les patients. avec hypercholestérolémie.

#### Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 8 semaines, 769 patients souffrant d'hypercholestérolémie recevaient déjà une statine en monothérapie et n'atteignaient pas l'objectif du National Cholesterol Education Program (NCEP) LDL-C (2,6 à 4,1 mmol/l [100 à 160 mg/ dl], en fonction des caractéristiques initiales) ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo en plus de leur traitement continu par statine.

Parmi les patients traités par statines n'ayant pas atteint l'objectif de C-LDL au départ (~ 82 %), un nombre significativement plus élevé de patients randomisés pour recevoir l'ézétimibe ont atteint leur objectif de C-LDL au point final de l'étude par rapport aux patients randomisés pour recevoir le placebo, 72 % et 19 % respectivement. Les réductions correspondantes du LDL-C étaient significativement différentes (25 % et 4 % pour l'ézétimibe par rapport au placebo, respectivement). De plus, l'ézétimibe, ajouté au traitement en cours par les statines, a significativement diminué le C total, l'Apo B, le TG et augmenté le C-HDL, par rapport au placebo. L'ézétimibe ou le placebo ajoutés au traitement par les statines ont réduit la protéine C-réactive médiane de 10 % ou 0 % par rapport à la valeur initiale, respectivement.

Dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines chez 1 719 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, l'ézétimibe 10 mg a réduit significativement le C total (13 %), le LDL-C (19 %) et l'Apo B (14 %) et TG (8 %) et augmentation du HDL-C (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, aucun effet sur le temps de prothrombine et, comme d'autres agents hypolipémiants, n'a pas altéré la production d'hormones stéroïdes surrénocorticales.

#### Rosuvastatine/Ézetimibe

#### Efficacité et sécurité cliniques

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 20 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 6 semaines, évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'ézetimibe 10 mg ajouté à un traitement stable par rosuvastatine par rapport à une augmentation de la dose de rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg (n = 440). Les données regroupées ont démontré que l'ézetimibe ajouté à la rosuvastatine stable 5 mg ou 10 mg réduisait le cholestérol LDL de 21 %. En revanche, le doublement de la rosuvastatine à 10 mg ou 20 mg a réduit le cholestérol LDL de 5,7 % (différence entre les groupes de 15,2 %, p < 0,001). Individuellement, l'ézetimibe plus la rosuvastatine 5 mg ont réduit le cholestérol LDL plus que la rosuvastatine 10 mg (différence de 12,3 %, p < 0,001), et l'ézetimibe plus la rosuvastatine 10 mg ont réduit le cholestérol LDL plus que la rosuvastatine 20 mg (différence de 17,5 %, p < 0,001).

Une étude randomisée de 6 semaines a été menée pour étudier l'efficacité et la sécurité de la rosuvastatine 40 mg seule ou en association avec l'ézetimibe 10 mg chez les patients à haut risque de maladie coronarienne (n = 469). Un nombre significativement plus élevé de patients recevant rosuvastatine/ezetimibe que rosuvastatine seule ont atteint leur objectif de cholestérol LDL ATP III (<100 mg/dl, 94,0 % contre 79,1 %, p < 0,001) et l'objectif facultatif de cholestérol LDL (< 70 mg/dl) pour des taux très élevés. -patients à risque (79,6 % vs 35,0 %, p < 0,001). L'association rosuvastatine/ezetimibe a réduit le cholestérol LDL de manière significativement plus importante que la rosuvastatine (-69,8 % vs -57,1 %, p < 0,001). D'autres composants du profil lipidique/lipoprotéique ont également été améliorés de manière significative (p < 0,001) avec la rosuvastatine/ezetimibe.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rosuvastatin/Ezetimibe HCS dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

#### Biotransformation

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

#### Élimination

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine est excrétée sous forme inchangée dans les selles (constituée

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 21 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

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

#### Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique à la rosuvastatine augmente proportionnellement à la dose. Il n'y a aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques après plusieurs doses quotidiennes.

#### **Populations particulières :**

##### *Âge et sexe*

Aucun effet cliniquement significatif de l'âge ou du sexe n'a été observé sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez l'adulte. La pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les enfants et les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote était similaire à celle des volontaires adultes (voir « Population pédiatrique » ci-dessous).

##### *Race*

Les études pharmacocinétiques montrent une augmentation d'environ 2 fois de l'ASC et de la C<sub>max</sub> médianes chez les sujets asiatiques (Japonais, Chinois, Philippins, Vietnamiens et Coréens) par rapport aux Caucasiens ; Les Indiens d'origine asiatique présentent une élévation d'environ 1,3 fois de l'ASC et de la C<sub>max</sub> médianes. Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement pertinente en matière de pharmacocinétique entre les groupes caucasiens et noirs.

##### *Insuffisance rénale*

Dans une étude menée chez des sujets présentant divers 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-desméthyle. Les sujets présentant une déficience sévère (ClCr < 30 ml/min) présentaient une concentration plasmatique multipliée par 3 et une concentration par le métabolite N-déméthylé multipliée par 9 par rapport aux volontaires sains. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la rosuvastatine chez les sujets hémodialysés étaient environ 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.

##### *Insuffisance hépatique*

Dans une étude portant sur des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, il n'y a eu aucune preuve d'une exposition accrue à la rosuvastatine chez les sujets présentant un score de Child-Pugh égal ou inférieur à 7. Cependant, deux sujets avec des scores de Child-Pugh de 8 et 9 ont montré une augmentation de l'exposition systémique d'au moins 2 fois par rapport aux sujets avec des scores de Child-Pugh inférieurs. Il n'y a aucune expérience chez les sujets avec 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 protéines transporteuses OATP1B1 et BCRP. Chez les patients présentant des 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 à la rosuvastatine (ASC) plus élevée par rapport aux génotypes SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Ce génotypage spécifique n'est pas établi en pratique clinique, mais pour les patients présentant ce type de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 22 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

rosuvastatine est recommandée.

#### *Population pédiatrique*

Deux études pharmacocinétiques avec la rosuvastatine (administrée sous forme de comprimés) chez des patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote 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 ou inférieure à celle des patients adultes. L'exposition à la rosuvastatine était prévisible en termes de dose et de durée sur une période de 2 ans.

#### Ezetimibe

##### Absorption

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

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

##### Distribution

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

##### Biotransformation

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

##### Élimination

Après administration orale de  $^{14}C$ -ezetimibe (20 mg) à des sujets humains, l'ézetimibe total représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et l'urine sur une période de collecte de 10 jours. Après 48 heures, aucun niveau de radioactivité n'était détectable dans le plasma.

#### **Populations particulières :**

##### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de l'ézetimibe est similaire chez les enfants de  $\geq 6$  ans et chez les adultes. Les données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique de  $< 6$  ans ne sont pas disponibles. L'expérience clinique chez les patients pédiatriques et adolescents inclut les patients atteints d'HoFH, d'HeFH ou de sitostérolémie.

##### *Âgé*

Les concentrations plasmatiques d'ézetimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez les personnes

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 23 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

âgées ( $\geq 65$  ans) que chez les jeunes (18 à 45 ans). La réduction du LDL-C et le profil de sécurité sont comparables entre les sujets âgés et les sujets jeunes traités par ézetimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Insuffisance rénale*

Après une dose unique de 10 mg d'ézetimibe chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $n = 8$  ; ClCr moyenne  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC moyenne de l'ézetimibe 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 posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Un autre patient de cette étude (après une transplantation rénale et recevant plusieurs médicaments, dont la ciclosporine) avait une exposition 12 fois plus élevée à l'ézetimibe total.

#### *Genre*

Les concentrations plasmatiques d'ézetimibe 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 ézetimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Rosuvastatine

Les données précliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de potentiel cancérigène. Les tests spécifiques pour les effets sur 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 d'exposition cliniques étaient les suivants : Dans les études de toxicité à doses répétées, des modifications histopathologiques hépatiques probablement dues à l'action pharmacologique de la rosuvastatine ont été observées chez la souris, le rat et le dans une moindre mesure avec des effets sur la vésicule biliaire chez le chien, mais pas chez le singe. De plus, une toxicité testiculaire a été observée chez les singes et les chiens à des doses plus élevées. La toxicité sur la reproduction était évidente chez les rats, avec une réduction de la taille des portées, du poids des portées et de la survie des petits observée à des doses toxiques pour la mère, où les expositions systémiques étaient plusieurs fois supérieures au niveau d'exposition thérapeutique.

#### Ézetimibe

Les études animales sur la toxicité chronique de l'ézetimibe n'ont identifié aucun organe cible susceptible d'avoir des effets toxiques. Chez les chiens traités pendant quatre semaines par ézetimibe

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 24 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

( $\geq 0,03$  mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile kystique a été augmentée d'un facteur de 2,5 à 3,5. Cependant, dans une étude d'un an menée sur des chiens ayant reçu des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, aucune augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ou d'autres effets hépatobiliaires n'a été observée. La signification de ces données pour les humains n'est pas connue. Un risque lithogène lié à l'usage thérapeutique de l'ézétimibe ne peut être exclu.

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

Dans une série d'essais in vivo et in vitro, l'ézétimibe, administré seul ou co-administré avec des statines, n'a présenté aucun potentiel génotoxique. Les tests de cancérogénicité à long terme sur l'ézétimibe se sont révélés négatifs.

L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles, ni tératogène chez le rat ou le lapin, ni n'a affecté le développement prénatal ou postnatal. L'ézétimibe a traversé la barrière placentaire chez des rats et des lapins gravides ayant reçu des doses multiples de 1 000 mg/kg/jour. La co-administration d'ézétimibe et de statines n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat. Chez les lapines gravides, un petit nombre de déformations squelettiques (fusion des vertèbres thoraciques et caudales, nombre réduit de vertèbres caudales) ont été observées. La co-administration d'ézétimibe avec la lovastatine a entraîné des effets létaux embryonnaires.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimé nu:

Cellulose microcristalline (E460)  
Lactose  
Mannitol (E421)  
Crospovidone, type A  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Povidone K30  
Laurylsulfate de sodium (E487)  
Silice colloïdale anhydre (E551)

#### Pelliculage :

Lactose monohydraté  
Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine  
Oxyde de fer jaune (E172) – pour 10 mg/10 mg  
Oxyde de fer rouge (E172) – pour 20 mg/10 mg

### 6.2 Incompatibilités

PI_Text057455 1	26.10.2023 - Updated: 26.10.2023	Page 25 of 26
--------------------	----------------------------------	---------------

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

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu) : 10, 30, 90 et 100 comprimés pelliculés, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgique

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

BE662422  
BE662423  
BE662424

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

Date de première autorisation: 27/03/2024

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 03/2024.