

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/10 mg comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/20 mg comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/40 mg comprimés pelliculés
Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 mg/10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et d'atorvastatine calcique trihydratée, équivalent à 10 mg d'atorvastatine.

10 mg/20 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et d'atorvastatine calcique trihydratée, équivalent à 20 mg d'atorvastatine.

10 mg/40 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et d'atorvastatine calcique trihydratée, équivalent à 40 mg d'atorvastatine.

10 mg/80 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et d'atorvastatine calcique trihydratée, équivalent à 80 mg d'atorvastatine.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé à 10 mg/10 mg contient 25 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé pelliculé à 10 mg/20 mg contient 51 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé pelliculé à 10 mg/40 mg contient 102 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé pelliculé à 10 mg/80 mg contient 203 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

10 mg/10 mg : comprimé pelliculés (comprimés) jaune clair, ovales, biconvexes, marqués A1 sur une face du comprimé. Dimension de la tablette : environ 13 mm x 6 mm.

10 mg/20 mg : comprimés pelliculés (comprimés) orange clair, biconvexes, en forme de capsule, marqués A2 sur une face du comprimé. Dimension de la tablette : environ 14 mm x 6 mm.

10 mg/40 mg : comprimés pelliculés (comprimés) rose clair, ovales, biconvexes, marqués A4 sur une face du comprimé. Dimension de la tablette : environ 17 mm x 8 mm.

10 mg/80 mg : comprimés pelliculés (comprimés) violet clair, ovales, biconvexes, marqués A8 sur une face du comprimé. Dimension de la tablette : environ 19 mm x 9 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des événements cardiovasculaires

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

Hypercholestérolémie

Ezetimibe/Atorvastatin Krka est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une Hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée.

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule
- patients recevant déjà une statine et de l'ézetimibe.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)

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

La posologie d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka est de 10 mg/10 mg par jour à 10 mg/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10 mg/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie.

La posologie d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka (voir rubrique 5.1, tableau 4) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La posologie d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka chez les patients présentant un HF homozygote est de 10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg par jour. Chez ces patients, Ezetimibe/Atorvastatin Krka peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.

Co-administration avec d'autres médicaments

L'administration d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka la dose d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Ezetimibe/Atorvastatin Krka est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive

(voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale. Ezetimibe/Atorvastatin Krka peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Étant donné que le comprimé ne comporte pas de ligne de cassure, il doit être avalé entier et non divisé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ezetimibe/Atorvastatin Krka est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).

Ezetimibe/Atorvastatin Krka est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

Ezetimibe/Atorvastatin Krka est contre-indiqué chez les patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/Rhabdomyolyse

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

Ezetimibe/Atorvastatin Krka contient de l'atorvastatine. Comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut dans de rares cas entraîner une atteinte des muscles squelettiques et provoquer des myalgies, une myosite et une myopathie pouvant progresser en rhabdomyolyse, une affection susceptible d'engager le pronostic vital caractérisée par un taux élevé de créatine phosphokinase (CPK) ($> 10 \times \text{LSN}$), une myoglobémie et une myoglobulinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

Avant le traitement

Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse. Un dosage de la CPK doit être effectué avant le début du traitement dans les cas suivants :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de myopathie héréditaire,
- antécédents de toxicité musculaire lors du traitement par une statine ou un fibrate,
- antécédents d'hépatopathie et/ou consommation excessive d'alcool,
- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité du dosage de la CPK doit être envisagée en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse,
- situations dans lesquelles les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées, par exemple en raison d'interactions (voir rubrique 4.5) et dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans de telles situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée.

Si la valeur basale de CPK est significativement élevée ($\geq 5 \times \text{LSN}$), le traitement ne devra pas être initié.

Dosage de la créatine phosphokinase

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

Pendant le traitement

- Les patients doivent être incités à signaler sans délai toutes douleurs, crampes ou faiblesses musculaires, en particulier si elles sont accompagnées de malaise ou de fièvre ou si les signes et symptômes musculaires persistent après l'arrêt d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Krka, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être arrêté.
- Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est $\leq 5 \times \text{LSN}$.
- En cas de résolution des symptômes et de normalisation du taux de CPK, la reprise du traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Krka ou par un autre médicament contenant une statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance attentive.
- Le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK ($> 10 \times \text{LSN}$) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.
- Il y a eu des rapports très rares d'une myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) pendant ou après le traitement avec certaines statines. IMNM se caractérise cliniquement par une faiblesse persistante musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Du fait de l'atorvastatine contenue dans Ezetimibe/Atorvastatin Krka, le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsqu' Ezetimibe/Atorvastatin Krka est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques (par exemple ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, les antiviraux utilisés dans le traitement de l'hépatite C (VHC) (bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir), l'érythromycine ou la niacine. Des alternatives thérapeutiques (ne présentant pas ces interactions) devront être envisagées dans la mesure du possible (voir rubrique 4.8).

Si l'association de ces médicaments avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka est nécessaire, le rapport bénéfice/risque du traitement concomitant doit être évalué soigneusement. Chez les patients recevant des médicaments qui augmentent la concentration plasmatique d'atorvastatine, une dose maximale plus faible d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka est recommandée. De plus, en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

L'atorvastatine ne doit pas être co-administrée avec l'acide fusidique par voie systémique ou pendant les 7 jours suivant l'arrêt du traitement par acide fusidique. Pour les patients chez lesquels un traitement par acide fusidique par voie systémique est considéré comme indispensable, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyses (dont des cas mortels) chez des patients recevant cette association acide fusidique et

statine ont été rapportés (voir rubrique 4.5). Il doit être recommandé au patient de prendre immédiatement un avis médical s'il éprouve des symptômes de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

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

Dans des circonstances exceptionnelles, où une prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la coadministration d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

Daptomycine

Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels qu'atorvastatine et ézetimibe/atorvastatine) avec la daptomycine. La prudence est recommandée lors de la prescription d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec la daptomycine, car l'un ou l'autre de ces médicaments peut entraîner une myopathie et/ou une rhabdomyolyse lorsqu'ils sont administrés seuls. Un arrêt temporaire d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques. Consulter les informations de prescription de la daptomycine pour obtenir plus d'informations sur cette interaction potentielle avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels qu'atorvastatine et ézetimibe/atorvastatine) et pour plus de conseils sur la surveillance (voir rubrique 4.5).

Myasthénie et myasthénie oculaire

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

Enzymes hépatiques

Dans les études cliniques, des élévations des transaminases sériques ($> 3 \times \text{LSN}$) sont survenues à plusieurs reprises chez des patients recevant de l'ézetimibe et de l'atorvastatine (voir rubrique 4.8).

Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases $> 3 \times \text{LSN}$, il est recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Krka.

Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou ayant des antécédents d'atteinte hépatique.

Insuffisance hépatique

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

Fibrates

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézetimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies ; par conséquent, l'association d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka avec des fibrates n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine

La prudence s'impose en cas d'instauration d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant

Ezetimibe/Atorvastatin Krka en association avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants

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

Etude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Dans une analyse post hoc des sous-types d'accidents vasculaires cérébraux chez des patients non coronariens qui présentaient des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT), l'incidence d'AVC hémorragique était plus élevée chez les patients traités par l'atorvastatine 80 mg que chez les patients recevant le placebo. L'augmentation du risque a été observée en particulier chez les patients qui avaient des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'infarctus lacunaire lors de l'inclusion dans l'étude. Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertain et le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant l'instauration du traitement (voir rubrique 5.1).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmentent la glycémie et qu'elles peuvent entraîner, chez certains patients à haut risque de développer un diabète, une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent, il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Excipients

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

Ezetimibe/Atorvastatin Krka contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, et est considéré comme étant essentiellement « sans sodium ».

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

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

Consulter les informations de prescription de tous les autres médicaments co-administrés pour obtenir plus d'informations sur leurs interactions potentielles avec l'atorvastatine et/ou les modifications potentielles enzymatiques ou des transporteurs ainsi que sur les ajustements possibles de la posologie et du schéma thérapeutique.

Interactions pharmacodynamiques

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3

(OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat de la protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou des transporteurs protéiques peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka avec d'autres médicaments susceptibles d'induire des myopathies tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Ezetimibe/Atorvastatin Krka

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine.

Effets d'autres médicaments sur Ezetimibe/Atorvastatin Krka

Ezetimibe

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

Cholestyramine: l'administration simultanée de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glycuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-Cholestérol observée liée à l'association Ezetimibe/Atorvastatin Krka et cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Ciclosporine: une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min, recevant une dose stable de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) recevant de l'ézétimibe seul. Une autre étude a montré que, chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins recevant de l'ézétimibe seul. Dans une étude en cross-over, de deux périodes, chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7^{ème} jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant d'une diminution de 10 % à une augmentation de 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézétimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux. La prudence s'impose en cas d'instauration d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka pendant un traitement par la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant Ezetimibe/Atorvastatin Krka en association avec la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Fibrates: l'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois ; bien que ces augmentations ne soient pas considérées comme cliniquement significatives, l'association d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka avec les fibrates est déconseillée (voir rubriques 4.4).

Atorvastatine

Inhibiteurs du CYP3A4 : les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir le tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, téliithromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole,

itraconazole, posaconazole, certains antiviraux utilisés dans le traitement du VHC (par exemple, elbasvir/grazoprévir) et d'inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir tableau 1). Un risque accru de myopathie a été observé en cas d'association d'érythromycine avec des statines. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine. L'amiodarone et le vérapamil sont des inhibiteurs connus du CYP3A4 et l'association avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine. Par conséquent, une dose maximale plus faible d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être envisagée et une surveillance clinique du patient est recommandée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs.

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP): l'administration concomitante de inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de l'atorvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec l'atorvastatine augmente les concentrations plasmatiques d'atorvastatine de 1,9 fois (voir Tableau 1) ; par conséquent, la dose d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inducteurs du cytochrome P450 3A4 : l'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (par exemple éfavirenz, rifampicine, millepertuis) peut entraîner des diminutions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Du fait du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A4 et inhibition du transporteur d'influx hépatique OATP1B1), l'administration simultanée d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka et de la rifampicine est conseillée, car l'administration d'atorvastatine décalée dans le temps avec celle de la rifampicine a été associée à une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est toutefois pas connu et si l'association ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être étroitement surveillée.

Inhibiteurs des transporteurs: les inhibiteurs des transporteurs protéiques (tels que la ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs hépatocytaires sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine est inconnu. Si l'association s'avère nécessaire, la dose d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être diminuée et l'efficacité du traitement doit être surveillée (voir tableau 1).

Gemfibrozil/fibrates : le traitement par des fibrates seuls peut occasionnellement provoquer des événements indésirables musculaires, incluant une rhabdomyolyse. Le risque de ces événements peut être majoré en cas d'association de fibrates et d'atorvastatine.

Ezétimibe : l'utilisation d'ézétimibe en monothérapie est associée à des effets secondaires musculaires incluant des rhabdomyolyses. Le risque de survenue de ces effets secondaires peut donc être accru en cas d'association d'ézétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol : les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de son métabolite actif sont diminuées (d'environ 25 %) en cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Cependant les

effets hypolipidémiants sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés en association que lorsque chaque médicament est administré seul.

Acide fusidique : le risque de myopathie incluant la rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et d'une statine. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyses (dont des cas mortels) ont été rapportés chez des patients prenant cette combinaison. Si un traitement systémique par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par atorvastatine doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (Voir également rubrique 4.4).

Colchicine : bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études d'interactions entre l'atorvastatine et la colchicine, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et de colchicine et la prudence s'impose en cas de prescription d'atorvastatine avec la colchicine.

Daptomycine : Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être plus élevé lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA avec la daptomycine. Un arrêt temporaire d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être envisagé chez les patients traités par la daptomycine à moins que les avantages d'une administration concomitante prévalent sur les risques (voir rubrique 4.4).

Bocéprévir : l'exposition à l'atorvastatine est augmentée en cas d'administration avec le bocéprévir. Si l'association avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka est nécessaire, il est recommandé d'instaurer le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Krka à la dose la plus faible possible et d'augmenter ensuite la posologie sous surveillance étroite jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité, sans dépasser une dose quotidienne de 10 mg/20 mg. Chez les patients recevant déjà Ezetimibe/Atorvastatin Krka, la dose quotidienne d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg lors d'un traitement concomitant par le bocéprévir.

Effets d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Ezétimibe

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

Anticoagulants : dans une étude chez 12 volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézétimibe en association à la warfarine ou à la fluindione. Si Ezetimibe/Atorvastatin Krka est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant dérivé de la coumarine (AVK), ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

Atorvastatine

Digoxine : après administration concomitante de doses répétées de digoxine et d'atorvastatine 10 mg, les concentrations à l'état d'équilibre de la digoxine sont légèrement augmentées. Une surveillance appropriée s'impose chez les patients traités par la digoxine.

Contraceptifs oraux : l'administration concomitante d'atorvastatine avec un contraceptif oral a augmenté les concentrations plasmatiques de noréthistérone et d'éthinylestradiol.

Warfarine : dans une étude clinique menée chez des patients recevant un traitement au long cours par la warfarine, l'administration concomitante d'atorvastatine 80 mg par jour avec la warfarine a entraîné

une faible diminution d'environ 1,7 seconde du temps de Quick pendant les 4 premiers jours de traitement ; la valeur s'est normalisée dans les 15 jours suivant le début du traitement par l'atorvastatine. Bien que seulement de très rares cas d'interactions cliniquement significatives avec les anticoagulants aient été rapportés, le temps de Quick doit être déterminé avant l'instauration du traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Krka chez les patients recevant des anticoagulants coumariniques, et assez fréquemment en début de traitement pour vérifier l'absence de modification significative de sa valeur. Une fois la stabilité du temps de Quick documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles recommandés habituellement pour les patients sous anticoagulants coumariniques. La même procédure doit être appliquée en cas de modification de la dose d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka ou d'arrêt du traitement. Le traitement par l'atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou à des modifications du temps de Quick chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

Tableau 1 Effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		Ezetimibe/Atorvastatin Krka
	Dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 days (Days 14 to 21)	40 mg le jour 1, 10 mg le jour 20	↑ x 9,4	Si l'association avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka est nécessaire, ne pas dépasser 10 mg/10 mg d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	↑ x 8,7	
Lopinavir 400 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	20 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 5,9	Si l'association avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka sont recommandées. Aux doses d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka supérieures à 10 mg/20 mg, une surveillance clinique est recommandée chez ces patients.
Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, 9 jours	80 mg 1 fois par jour pendant 8 jours	↑ x 4,4	
Saquinavir 400 mg 2 fois par jour/ritonavir 300 mg 2 fois par jour des jours 5 à 7, dose augmentée à 400 mg 2 fois par jour le jour 8), jours 5 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine	40 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 3,9	Si l'association avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka sont recommandées. Aux doses d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka supérieures à 10 mg/40 mg, une

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		Ezetimibe/Atorvastatin Krka
	Dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
Darunavir 300 mg 2 fois par jour/ Ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 9 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 3,3	surveillance clinique est recommandée chez ces patients.
Itraconazole 200 mg 1 fois par jour, 4 jours	40 mg SD	↑ x 3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 2,5	
Fosamprenavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 2,3	
Nelfinavir 1 250 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	↑ x 1,7 [^]	Pas de recommandation particulière.
Jus de pamplemousse, 240 ml 1 fois par jour*	40 mg DU	↑ 37%	La consommation de quantités importantes de jus de pamplemousse est déconseillée pendant le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Krka.
Diltiazem 240 mg 1 fois par jour, 28 jours	40 mg DU	↑ 51%	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique du diltiazem
Erythromycine 500 mg 4 fois par jour, 7 jours	10 mg DU	↑ 33% [^]	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg DU	↑ 18%	Pas de recommandation particulière.
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines	↓ inférieure à 1 % [^]	Pas de recommandation particulière.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 ml 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines	↓ 35% [^]	Pas de recommandation particulière.
Efavirenz 600 mg 1 fois par jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓ 41%	Pas de recommandation particulière.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 7 jours (administrations simultanées)	40 mg DU	↑ 30%	Si l'association ne peut être évitée, l'administration simultanée d'Ezetimibe/Atorvastatin

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		Ezetimibe/Atorvastatin Krka
	Dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 5 jours (administrations séparées)	40 mg DU	↓ 80%	Krka et de rifampicine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 35%	Association déconseillée.
Fénofibrate 160 mg 1 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 3%	Association déconseillée.
Bocéprévir 800 mg 3 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ x 2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique des patients sont recommandées. La dose quotidienne d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg pendant un traitement concomitant par le bocéprévir.
Elbasvir 50 mg 1 fois par jour /Grazoprévir 200 mg 1 fois par jour, 13 jours	10 mg DU	↑ x 1,94	La dose d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour lors de l'association avec des produits contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir.
Glécaprévir 400 mg 1 fois par jour/Pibrentasvir 120 mg 1 fois par jour, 7 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 7 jours	↑ x 8,3	L'association avec des produits contenant du glécaprévir ou du pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

[&] Les données présentées sous forme « x » représentent un simple rapport entre l'administration concomitante des deux médicaments et l'atorvastatine seule (par ex, x 1 = pas de modification). Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par ex, 0 % = pas de modification).

[#] Voir les rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence clinique.

^{*} Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette isoenzyme. La consommation d'un verre de 240 ml de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de l'ASC du métabolite actif orthohydroxylé. Des quantités importantes de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont augmenté l'ASC de l'atorvastatine de 2,5 fois et l'ASC des substances actives (atorvastatine et métabolites).

[^] Activité totale en équivalent d'atorvastatine.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

DU = dose unique.

Tableau 2. Effet de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament co-administré		Ezetimibe/Atorvastatin Krka
	Médicament (mg)	dose Modification de l'ASC&&	Recommandation clinique
80 mg 1 fois par jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 fois par jour, 20 jours	↑ 15%	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon appropriée.
40 mg 1 fois par jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 fois par jour, 2 mois - noréthistérone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Pas de recommandation particulière.
80 mg 1 fois par jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	↑ 3%	Pas de recommandation particulière.
1mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	↓ 27%	Pas de recommandation particulière.

& Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par ex, 0 % = pas de modification).

* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a eu que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

DU = dose unique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

Grossesse

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

Ezetimibe/Atorvastatin Krka

Ezetimibe/Atorvastatin Krka est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka pendant la grossesse. Ezetimibe/Atorvastatin Krka ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni chez une femme envisageant une grossesse ou chez laquelle une grossesse est suspectée. Le traitement par Ezetimibe/Atorvastatin Krka doit être suspendu pendant la grossesse ou tant qu'il n'a pas été établi que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'ézetimibe et d'atorvastatine chez des rates en gestation a montré une augmentation liée au médicament de l'anomalie squelettique « diminution de l'ossification des sternèbres » dans le groupe recevant la dose élevée d'ézetimibe/atorvastatine. Cela peut être lié à la diminution du poids des fœtus observée. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées et modification asymétrique des sternèbres) a été observée.

Atorvastatine

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de

l'atorvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le traitement de la mère par l'atorvastatine peut réduire le taux fœtal de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol.

Ezétimibe

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de l'ézétimibe pendant la grossesse. Les études chez l'animal sur l'utilisation de l'ézétimibe en monothérapie n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la naissance ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Ezetimibe/Atorvastatin Krka est contre-indiqué pendant l'allaitement. Du fait du risque potentiel d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Ezetimibe/Atorvastatin Krka ne doivent pas allaiter. Des études chez la rate ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si les substances actives d'Ezetimibe/Atorvastatin Krka sont excrétées dans le lait maternel humain (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études de fertilité avec Ezetimibe/Atorvastatin Krka.

Atorvastatine

Dans les études effectuées chez l'animal, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

Ezétimibe

Chez le rat, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

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

Ezetimibe/Atorvastatin Krka n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi d'ézétimibe/atorvastatine (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ézétimibe/atorvastatine) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques d'ézétimibe/atorvastatine (ou lors de la coadministration d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalent à ézétimibe/atorvastatine) ou d'ézétimibe ou d'atorvastatine ou qui ont été rapportés depuis la commercialisation d'ézétimibe/atorvastatine ou d'ézétimibe ou d'atorvastatine sont listés dans le tableau 3. Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 3 Effets indésirables

Classe de système d'organes Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	grippe
Fréquence indéterminée	rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	dépression, insomnie, troubles du sommeil
Fréquence indéterminée	cauchemars
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	étourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies
Fréquence indéterminée	hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique, myasthénie
Affections oculaires	
Fréquence indéterminée	vision floue, troubles visuels, myasthénie oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée	acouphènes, perte d'audition
Affections cardiaques	
Peu fréquent	bradycardie sinusale
Affections vasculaires	
Peu fréquent	ouffées vasomotrices
Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	dyspnée
Fréquence indéterminée	toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Common	diarrhée
Peu fréquent	gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique
Fréquence indéterminée	pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	acné, urticaire
Fréquence indéterminée	alopécie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angioœdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Common	myalgies

Peu fréquent	arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités
Fréquence indéterminée	myopathie/rhabdomyolyse, rupture musculaire, tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon, douleur de la nuque, gonflement articulaire, myosite, syndrome pseudo-lupique, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	asthénie, fatigue, malaise, œdème
Fréquence indéterminée	douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie
Investigations	
Peu fréquent	augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids
Fréquence indéterminée	eucocyturie

Paramètres biologiques

Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ézetimibe/atorvastatine. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- dysfonction sexuelle
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4)
- diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Ezetimibe/Atorvastatin Krka

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisées avec surveillance de la fonction hépatique et du taux de CPK sérique.

Ezétimibe

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

Atorvastatine

Du fait de la liaison importante de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter significativement la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modifiant les lipides, associations de divers agents modifiant les lipides, code ATC : C10BA05

Ezétimibe/atorvastatine est un agent hypolipidémiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés et inhibe la synthèse endogène de cholestérol.

Mécanisme d'action

Ezétimibe/atorvastatine

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène.

Ézétimibe/atorvastatine contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine, deux hypolipidémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. Ézétimibe/atorvastatine réduit le cholestérol total (C-total) élevé, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non lié aux lipoprotéines de basse densité (non HDL-C) et augmente le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) par la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Ezétimibe

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

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

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

Atorvastatine

L'atorvastatine est un inhibiteur compétitif sélectif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme de l'étape limitante responsable de la conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, dont le cholestérol. Dans le foie, les triglycérides et le cholestérol sont

incorporés dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour être transportés vers les tissus périphériques. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) sont formées à partir des VLDL et catabolisées essentiellement par l'intermédiaire de récepteurs ayant une affinité élevée pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le cholestérol plasmatique et les taux sériques de lipoprotéines en inhibant la HMG-CoA réductase et par conséquent, la biosynthèse de cholestérol dans le foie, et augmente le nombre de récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes pour amplifier la capture et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle induit une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL accompagnée d'une augmentation de la qualité des particules de LDL en circulation. L'atorvastatine est efficace pour réduire le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population difficile à contrôler par les médicaments hypolipémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les taux de Cholestérol Total (CT) (de 30 % à 46 %), de LDL-C (de 41 % à 61 %), d'apolipoprotéine B (de 34 % à 50 %) et de triglycérides (de 14 % à 33 %) tout en induisant des augmentations variables du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, des formes non familiales d'hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte, y compris les patients présentant un diabète non insulino-dépendant.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études cliniques contrôlées, ézetimibe/atorvastatine a entraîné des réductions significatives des taux de CT, LDL-C, Apo B et TG et augmenté le HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie.

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude contrôlée versus placebo, 628 patients présentant une dyslipidémie ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'ézetimibe (10 mg), l'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou une association d'ézetimibe et d'atorvastatine équivalente à ézetimibe/atorvastatine (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg) pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Les patients recevant toute dose ézetimibe/atorvastatine ont été comparés à ceux recevant toute dose d'atorvastatine. Ézetimibe/atorvastatine a induit des diminutions significativement plus importantes du CT, du LDL-C, de l'ApoB, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significativement plus importante du HDL-C que l'atorvastatine en monothérapie (voir tableau 4).

Tableau 4 Réponse à ézetimibe/atorvastatine chez des patients présentant une dyslipidémie primaire (Variation moyenne en % à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale avant le traitement^b)

Traitement (dose quotidienne)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL-C
Données combinées (toutes doses d'ézetimibe/atorvastatine) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Données combinées (toutes doses d'atorvastatine) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimibe 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Ézetimibe/atorvastatine, par dose							
10 mg/10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10 mg/20 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50

10 mg/40 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10 mg/80 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatine, par dose							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a Pour les triglycérides, variation en % médiane par rapport à la valeur initiale.

^b Valeur initiale, sans traitement hypolipidémiant.

^c Ézétimibe/atorvastatine (toutes doses combinées, 10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg) a entraîné une réduction significative du CT, du LDL-C, de l'Apo B, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significative du HDL-C par rapport à l'atorvastatine (toutes doses combinées, 10 à 80 mg).

Dans une étude contrôlée, l'étude TEMPO (Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia), 184 patients ayant un taux de LDL-C $\geq$ 2,6 mmol/L et $\leq$ 4,1 mmol/L et un risque modéré à élevé de maladie coronarienne ont reçu l'atorvastatine 20 mg pendant une durée minimale de 4 semaines avant la randomisation. Les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L ont été randomisés pour recevoir une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (équivalente à ézétimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg) ou l'atorvastatine 40 mg pendant 6 semaines.

Ezétimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose d'atorvastatine à 40 mg pour induire des réductions supplémentaires du cholestérol total (-20% versus -7%), du LDL-C (-31% versus -11%), de l'Apo B (-21% versus -8%) et du non-HDL-C (-27% versus -10%). Pour le HDL-C et les TG, les résultats n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes de traitement. De même, le nombre de patients ayant atteint un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L a été significativement plus élevé dans le groupe recevant ézétimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg que dans celui recevant l'atorvastatine 40 mg (84 % versus 49 %).

Dans une étude contrôlée, l'étude EZ-PATH (Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients), 556 patients à risque cardiovasculaire élevé ayant un taux de LDL-C $\geq$ 1,8 mmol/L et $\leq$ 4,1 mmol/L ont reçu l'atorvastatine 40 mg pendant une durée minimale de 4 semaines avant la randomisation. Les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L ont été randomisés pour recevoir une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (équivalente à ézétimibe/atorvastatine 10 mg/40 mg) ou l'atorvastatine 80 mg pendant 6 semaines.

Ezétimibe/atorvastatine 10 mg/40 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose d'atorvastatine à 80 mg pour induire des réductions supplémentaires du cholestérol total (-17% versus -7%), du LDL-C (-27% versus -11%), de l'Apo B (-18% versus -8%), des TG (-12% versus -6%) et du non-HDL-C (-23% versus -9%). Pour le HDL-C, les résultats n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes de traitement. De même, le nombre de patients ayant atteint un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L a été significativement plus élevé dans le groupe recevant ézétimibe/atorvastatine 10 mg/40 mg que dans celui recevant l'atorvastatine 80 mg (74 % versus 32 %).

Dans une étude contrôlée de 8 semaines, 308 patients présentant une hypercholestérolémie traités par l'atorvastatine et qui n'avaient pas atteint l'objectif de LDL-C du National Cholesterol Education Program (NCEP) (objectif de LDL-C basé sur la valeur initiale du LDL-C et le statut de risque coronarien) ont été randomisés pour recevoir l'ézétimibe 10 mg ou le placebo en plus de leur traitement en cours par l'atorvastatine.

Parmi les patients qui n'avaient pas le taux cible de LDL-C lors de l'inclusion (~83 %), le nombre de patients ayant atteint leur objectif de LDL-C a été significativement plus élevé chez les patients recevant l'ézétimibe en association avec l'atorvastatine que chez ceux qui recevaient le placebo en

association avec l'atorvastatine (67 % versus 19 %). L'ézétimibe associé à l'atorvastatine a induit une diminution significativement plus importante du LDL-C que le placebo associé à l'atorvastatine (25 % versus 4 %). L'ézétimibe associé à l'atorvastatine a également diminué significativement les taux de CT, d'Apo B et de TG par rapport au placebo associé à l'atorvastatine.

Dans une étude de phase II contrôlée de 12 semaines, 1 539 patients à haut risque cardiovasculaire ayant un taux de LDL-C compris entre 2,6 et 4,1 mmol/L traités par l'atorvastatine 10 mg par jour ont été randomisés pour recevoir : atorvastatine 20 mg, rosuvastatine 10 mg ou Ézétimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg. Après 6 semaines de traitement (période I), les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L avec l'atorvastatine 20 mg ont permuté pour recevoir l'atorvastatine 40 mg ou ézétimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg pendant 6 semaines (période II) et les patients recevant la rosuvastatine 10 mg pendant la période I ont permuté pour recevoir la rosuvastatine 20 mg ou ézétimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg. Les réductions du LDL-C et les comparaisons entre le groupe ézétimibe/atorvastatine et les autres groupes de traitement sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 Réponse à ézétimibe/atorvastatine* chez des patients à risque élevé ayant un taux de LDL-C lors de l'inclusion compris entre 2,6 et 4,1 mmol/L sous atorvastatine 10 mg par jour

Traitement	N	Variation en pourcentage par rapport aux valeurs initiales†					
		Total-C	LDL-C	Apo B	TG‡	HDL-C	Non-HDL-C
Période I							
Relais de l'atorvastatine							
10 mg							
Ézétimibe/atorvastatine	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
10 mg/10 mg							
Atorvastatine	480	-6,4§	-9,5§	-6,0	-3,9	-1,1	-8,1§
20 mg							
Rosuvastatin	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§
10 mg							
Période II							
Relais de l'atorvastatine							
20 mg							
Ézétimibe/atorvastatine	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
10 mg/20 mg							
Atorvastatin	124	-3,8¶	-6,9¶	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8¶
40 mg							
Relais de la rosuvastatine							
10 mg							
Ézétimibe/atorvastatine	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
10 mg/20 mg							
Rosuvastatin	205	-4,5¶	-7,5¶	-4,1¶	-3,2¶	+0,8	-6,4¶
20 mg							

* Association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/10 mg ou 10 mg/20 mg.

† Les M-estimations (basées sur la méthode de Huber), l'IC à 95 % et la valeur p ont été déterminés par ajustement d'un modèle de régression robuste avec des termes pour le traitement et la valeur initiale.

‡ Les variations en pourcentage de la moyenne géométrique des taux de TG par rapport aux valeurs initiales ont été calculées sur la base d'une rétrotransformation par exponentiation des moyennes des moindres carrés (MC) du modèle et exprimées sous forme de (moyenne géométrique – 1) multipliée par 100

§ p < 0,001 vs ézétimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg

¶ p < 0,01 vs ézétimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg

p < 0,05 vs ézétimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg

¶ p < 0,001 vs ézétimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg

¶ p < 0,05 vs ézétimibe/atorvastatine 10 mg/20 mg

Le tableau 5 ne comporte pas de données comparant les effets d'ezetimibe/atorvastatine 10 mg/10 mg ou 10 mg/20 mg à des doses supérieures à 40 mg d'atorvastatine ou 20 mg de rosuvastatine.

Dans une étude contrôlée versus placebo, l'étude MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering), des patients présentant un syndrome coronarien aigu (IDM sans onde Q ou angor instable) ont été randomisés pour recevoir l'atorvastatine 80 mg/jour (n = 1 538) ou le placebo (n = 1 548). Le traitement a été instauré pendant la phase aiguë après l'hospitalisation et a duré 16 semaines. L'atorvastatine 80 mg/jour a induit une réduction de 16 % (p = 0,048) du risque du critère principal composite : décès pour toute cause, IDM non fatal, arrêt cardiaque avec réanimation ou angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. Ce résultat a été dû principalement à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie myocardique (p = 0,018).

Ezetimibe/Atorvastatin Krka contient de l'atorvastatine. Dans une étude contrôlée versus placebo, l'étude ASCOTT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm), l'effet de l'atorvastatine 10 mg sur les événements coronariens fatals et non fatals a été évalué chez 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans ayant un taux de CT $\leq 6,5$ mmol/L et au moins trois facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,3 ans. L'atorvastatine 10 mg a réduit significativement (p < 0,001) le risque relatif de : événements coronariens fatals plus IDM non fatals de 36 % (réduction du risque absolu : 1,1 %), événements cardiovasculaires totaux et procédures de revascularisation de 20 % (réduction du risque absolu : 1,9 %) et événements coronariens totaux de 29 % (réduction du risque absolu : 1,4 %).

Dans une étude contrôlée versus placebo, l'étude CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), l'effet de l'atorvastatine 10 mg sur les événements cardiovasculaires a été évalué chez 2 838 patients âgés de 40 à 75 ans diabétiques de type 2 ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et des taux de LDL-C $\leq 4,1$ mmol/L et de TG $\leq 6,8$ mmol/L. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,9 ans. L'atorvastatine 10 mg a réduit significativement (P < 0,05) : le taux d'événements cardiovasculaires majeurs de 37 % (réduction du risque absolu : 3,2 %), le risque d'accident vasculaire cérébral de 48 % (réduction du risque absolu : 1,3 %) et le risque d'infarctus du myocarde de 42 % (réduction du risque absolu : 1,9 %).

Prévention des événements cardiovasculaires

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double-insu, versus comparateur actif, sur l'association ezetimibe/simvastatine, 18 144 patients ont été recrutés dans les 10 jours suivant une admission à l'hôpital pour syndrome coronarien aigu (SCA ; infarctus du myocarde aigu ou angor instable). Tous les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir soit ezetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9 067) soit simvastatine 40 mg (n = 9 077) et ont été suivis pendant une période médiane de 6,0 années.

Les patients avaient un âge moyen de 63,6 ans ; 76 % étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne, et 27 % étaient diabétiques. La valeur moyenne du LDL-C au moment de l'événement qualifiant l'entrée dans l'étude était de 80 mg/dL (2,1 mmol/L) pour ceux sous traitement hypolipidémiant (n = 6 390) et de 101 mg/dL (2,6 mmol/L) pour ceux qui n'avaient pas de traitement hypolipidémiant antérieur (n = 11 594). Avant l'hospitalisation pour le SCA, qualifiant l'inclusion dans l'étude, 34 % des patients étaient sous traitement par statine. Après un an, le LDL-C moyen des patients toujours sous traitement était de 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) dans le groupe ezetimibe/simvastatine et 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) dans le groupe simvastatine en monothérapie.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur (tels que infarctus du myocarde non fatal, angor instable documenté nécessitant une hospitalisation, ou intervention de revascularisation coronaire intervenant au moins 30 jours après la randomisation des groupes de traitement) et l'AVC non fatal. L'étude a démontré que le traitement par ezetimibe ajouté à la simvastatine apporte un bénéfice supplémentaire en réduisant le critère composite principal comprenant le décès d'origine

cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur et l'AVC non fatal, comparé au traitement par simvastatine seule (réduction du risque relatif de 6,4 %, $p = 0,016$). Le critère d'évaluation principal est apparu chez 2 572 sur 9 067 patients (selon l'analyse de Kaplan-Meier [KM] taux de survie à 7 ans de 32,72 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 2 742 sur 9 077 patients (selon l'analyse KM taux de survie à 7 ans de 34,67 %) dans le groupe simvastatine seule (Voir Figure 1 et Tableau 6). Ce bénéfice supplémentaire devrait être similaire avec la co-administration d'ézétimibe et d'atorvastatine. La mortalité totale est restée inchangée dans ce groupe à haut risque.

Un bénéfice global a été observé pour tous les AVC ; cependant il y a eu une petite augmentation nonsignificative d'AVC hémorragique dans le groupe ézétimibe/simvastatine en comparaison avec le groupe simvastatine seule. Le risque d'AVC hémorragique lorsqu'ézétimibe est co-administré avec des statines plus puissantes n'a pas été évalué dans des études à long-terme.

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

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

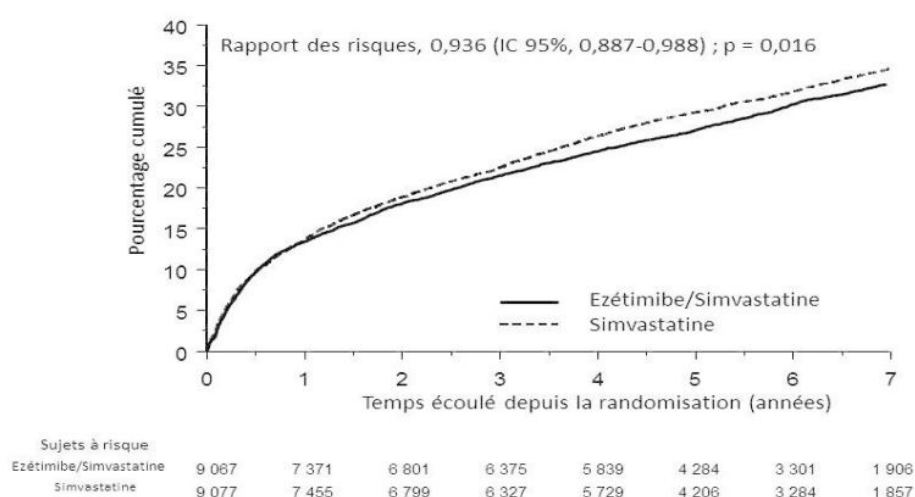


Tableau 6 : Événements cardiovasculaires majeurs par groupe de traitement chez tous les patients randomisés d'IMPROVE-IT

Résultat	Ezétimibe/Simvastatine 10 mg/40 mg* (N = 9 067)		Simvastatine 40 mg† (N = 9 077)		Hazard Ratio (95% CI)	p-value
	n	K-M %‡	N	K-M %‡		
Critère d'efficacité composite principal						
(mort cardiovasculaire, événements coronariens majeurs et AVC non-fatal)	2 572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Composants du critère d'efficacité composite principal et choix des critères d'efficacité (premières apparitions d'un événement défini pouvant survenir à tout moment)						
Mort cardiovasculaire	537	6.89%	538	6.84%	1.000	0.997

					(0,887, 1,127)	
Evénement coronarien majeur :						
Infarctus non fatal	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angor instable exigeant une hospitalisation	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Intervention de revascularisation coronaire après 30 jours	1 690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
AVC non fatal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

* 6% ont reçu des doses plus fortes d'ézétimibe/simvastatine 10 mg/80 mg.

† 27% ont reçu des doses plus fortes de simvastatine 80 mg.

‡ Taux de survie à 7 ans de Kaplan-Meier.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Une étude randomisée, en double aveugle d'une durée de 12 semaines a été réalisée chez des Patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote HFHo (diagnostic clinique et/ou génotypique). Les résultats ont été analysés à partir d'un sous-groupe de patients (n = 36) recevant 40 mg d'atorvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose d'atorvastatine de 40 à 80 mg (n = 12) a entraîné réduction du LDL-cholestérol de 2 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg d'atorvastatine. Co-administered ezetimibe and atorvastatin equivalent to ezetimibe/atorvastatin (10 mg/40 mg and 10 mg/80 mg pooled, n = 24), produced a reduction of LDL-C of 19% from baseline on atorvastatin 40 mg. Chez ces patients, l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine à doses équivalentes à ezétimibe/atorvastatine(10 mg/80 mg, n = 12), a entraîné une réduction du LDL cholestérol de 25 % par rapport à la valeur initiale avec l'atorvastatine 40 mg.

Après avoir terminé l'étude de 12 semaines, les patients éligibles (n = 35) qui recevaient l'atorvastatine 40 mg lors de l'inclusion ont été affectés pour recevoir l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ezétimibe/atorvastatine 10 mg/ 40 mg pendant 24 mois supplémentaires. Après au moins 4 semaines de traitement, la dose d'atorvastatine pouvait être doublée à une dose maximale de 80 mg. À la fin des 24 mois, ezétimibe/atorvastatine(doses de 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg combinées) avait induit une diminution du LDL-C concordant avec celle observée dans l'étude de 12 semaines.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ezétimibe/atorvastatine

La bioéquivalence ezétimibe/atorvastatine et de l'administration concomitante de doses correspondantes d'ézétimibe et d'atorvastatine sous forme de comprimés séparés a été démontrée.

Absorption

Ezétimibe/atorvastatine

Les effets d'un repas riche en graisses sur la pharmacocinétique de l'ézétimibe et de l'atorvastatine administrés sous forme de comprimés ezétimibe/atorvastatine sont comparables à ceux rapportés pour chacun des deux médicaments.

Ezétimibe

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

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

Atorvastatine

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée ; la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % par rapport à la solution buvable. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % et la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible biodisponibilité systémique faible est due à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

Ezétimibe

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

Atorvastatine

Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ≥ 98 %.

Biotransformation

Ezétimibe

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (réaction de phase II) suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces étudiées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en plusieurs produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies, ces produits sont ensuite métabolisés par glucuroconjugaison. In vitro, l'inhibition de la HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle exercée par l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité d'inhibition de la HMG-CoA réductase circulante sont attribués aux métabolites actifs.

Élimination

Ezétimibe

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

Atorvastatine

L'atorvastatine est éliminée essentiellement par voie biliaire après un métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, le médicament ne semble pas subir de cycle entéro-hépatique significatif. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14

heures. La demi-vie de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

L'atorvastatine est un substrat des transporteurs hépatiques, polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3). Les métabolites de l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1. L'atorvastatine est également identifiée comme étant un substrat des transporteurs d'efflux de type protéine de multirésistance aux médicaments (MDR1) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), ce qui peut limiter l'absorption intestinale et la clairance biliaire de l'atorvastatine.

Population pédiatrique

Ezétimibe

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant ≥ 6 ans et chez l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 6 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents est limitée aux patients avec HFHo, HFHe ou sitostérolémie.

Atorvastatine

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) au stade 1 (n = 15) ou au stade 2 (n = 24) de Tanner présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et un taux initial de LDL-C de 4 mmol/L ont été traités respectivement par 5 mg ou 10 mg d'atorvastatine comprimés à croquer ou 10 mg ou 20 mg d'atorvastatine comprimés pelliculés une fois par jour. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle de PK de population de l'atorvastatine. Chez les patients pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine a semblé comparable à celle observée chez les adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Des diminutions régulières des taux de LDL-C et de CT ont été observées sur l'éventail d'expositions à l'atorvastatine et à la o-hydroxy-atorvastatine.

Sujets âgés

Ezétimibe

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

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les volontaires sains âgés que chez les adultes jeunes, tandis que les effets hypolipémiants sont comparables à ceux observés dans les populations de patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Ezétimibe

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

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont considérablement augmentées (augmentation d'environ 16 fois pour la $C_{\max}$ et d'environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique d'origine alcoolique (grade B de ChildPugh).

Insuffisance rénale

Ezétimibe

Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, clairance moyenne de la créatinine ≤ 30 ml/min/1,73 m²), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC de l'ézétimibe total, d'environ 1,5 fois par rapport aux volontaires sains (n = 9).

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

Atorvastatine

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques ou les effets hypolipidémiants de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Sexe

Ezétimibe

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

Atorvastatine

Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (femmes : C_{max} plus élevée d'environ 20 % et ASC plus basse d'environ 10 %). Ces différences n'ont pas de pertinence clinique et n'entraînent pas de différences cliniquement significatives des effets hypolipidémiants entre les hommes et les femmes.

Polymorphisme du gène SLCO1B1

Atorvastatine

La captation hépatique de tous les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme de SLCO1B1, l'exposition à l'atorvastatine peut être augmentée, ce qui peut entraîner un risque accru de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme du gène codant pour OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine (ASC) 2,4 fois plus élevée que chez les sujets non porteurs de ce variant génotypique (génotype c.521TT). Une diminution de la captation hépatique d'atorvastatine d'origine génétique est également possible chez ces patients. Les conséquences possibles sur l'efficacité ne sont pas connues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Ézétimibe/atorvastatine

Dans les études de trois mois associant ezétimibe et atorvastatine chez le rat et le chien, les effets toxiques observés ont été essentiellement ceux typiquement associés aux statines. Les anomalies histopathologiques caractéristiques des statines étaient limitées au foie. Certains effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés lors du traitement par des statines seules. Cela est imputé à des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées suite à l'administration de l'association.

L'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine chez des rates gestantes a montré une augmentation liée au médicament de l'anomalie squelettique « diminution de l'ossification des sternèbres » dans le groupe recevant la dose élevée d'ézétimibe/atorvastatine (1 000/108,6 mg/kg). Cela peut être lié à la diminution du poids des fœtus observée. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées et modification asymétrique des sternèbres) a été observée.

Une batterie de tests in vivo et in vitro n'a pas montré de potentiel génotoxique de l'ézétimibe administré seul ou en association avec l'atorvastatine.

Ezétimibe

Les études de toxicité chronique de l'ézétimibe réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant 4 semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. En revanche, une étude d'un an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ni d'autre effet hépatobiliaire. L'interprétation de ces données chez l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ézétimibe ne peut être exclu.

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

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

Atorvastatine

L'atorvastatine n'a pas montré de potentiel mutagène et clastogène dans une batterie de quatre tests in vitro et d'un test in vivo. L'atorvastatine n'a pas été cancérogène chez le rat, mais après administration de doses élevées chez la souris (entraînant une ASC_{0-24h} 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée), il a été observé des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles. Des données issues des études expérimentales chez l'animal indiquent que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement embryonnaire ou fœtal. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effets sur la fertilité et n'a pas été tératogène ; cependant, une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin aux doses maternotoxiques. Chez le rat, un retard de développement des petits et une réduction de la survie postnatale ont été observés pendant l'exposition des mères à des doses élevée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Carbonate de calcium
Hydroxypropylcellulose
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Polysorbate 80
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Laurylsulfate de sodium
Povidone
Mannitol
Fumarate de stéaryle de sodium
Oxyde de fer jaune (E172)

Pelliculage

Hypromellose
Macrogol (E1521)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172) – uniquement pour 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg
Oxyde de fer rouge (E172) – uniquement pour 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg
Oxyde de fer noir (E172) – uniquement pour 10 mg/80 mg

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes oPA/Alu/PVC//Alu contenant 10, 20, 30, 60, 90 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'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

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

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

Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/10 mg: BE663592

Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/20 mg: BE663593

Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/40 mg: BE663594

Ezetimibe/Atorvastatin Krka 10 mg/80 mg: BE663595

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

Date de première autorisation: 04/12/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 12/2024