

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 5 mg/10 mg comprimés
Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 10 mg/10 mg comprimés
Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 20 mg/10 mg comprimés
Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 40 mg/10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 5 mg/10 mg: Chaque comprimé contient 5,20 mg de rosuvastatine calcique (l'équivalent de 5 mg de rosuvastatine) et 10 mg d'ézetimibe.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 10 mg/10 mg: Chaque comprimé contient 10,40 mg de rosuvastatine calcique (équivalent à 10 mg de rosuvastatine) et 10 mg d'ézetimibe.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 20 mg/10 mg: Chaque comprimé contient 20,80 mg de rosuvastatine calcique (équivalent à 20 mg de rosuvastatine) et 10 mg d'ézetimibe.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 40 mg/10 mg: Chaque comprimé contient 41,60 mg de rosuvastatine calcique (équivalent à 40 mg de rosuvastatine) et 10 mg d'ézetimibe.

Excipients à effet notoire

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 5 mg/10 mg: Chaque comprimé contient 80,9 mg de lactose monohydraté (équivalent à 76,9 mg de lactose).

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 10 mg/10 mg: Chaque comprimé contient 92,8 mg de lactose monohydraté (équivalent à 88,2 mg de lactose).

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 20 mg/10 mg: Chaque comprimé contient 116,7 mg de lactose monohydraté (équivalent à 110,9 mg de lactose).

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 40 mg/10 mg: Chaque comprimé contient 164,3 mg de lactose monohydraté (équivalent à 156,1 mg de lactose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 5 mg/10 mg: Comprimé rond à blanc cassé, plat, non enrobé, avec une coupure de corde, gravé « E » sur les deux faces, d'un diamètre de 7,6 mm.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 10 mg/10 mg: Comprimé rond blanc à blanc cassé, biconvexe non enrobé, gravé « E1 » sur les deux faces, de diamètre 8 mm.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 20 mg/10 mg: Comprimé biconvexe blanc à blanc cassé, carré non enrobé, gravé « E2 » sur les deux faces, d'un diamètre de 8,35 mm.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 40 mg/10 mg: Comprimé blanc à blanc cassé, elliptique, biconvexe, non enrobé, d'une épaisseur similaire à sa largeur, gravé "E6" sur les deux faces, de dimensions 12,5 x 5,9 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie primaire

La rosuvastatine/ézétimibe est indiquée en complément de l'alimentation pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire en tant que traitement de substitution chez les patients adultes, correctement contrôlée avec les substances individuelles administrées simultanément à la même dose que dans l'association à dose fixe, mais en tant que produits distincts.

Prévention des événements cardiovasculaires

La rosuvastatine/ézétimibe est indiquée pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) en tant que traitement de substitution chez les patients atteints de maladie coronarienne (CHD) et ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu (SCA), qui sont correctement contrôlés avec les substances individuelles administrées simultanément au même niveau de dose que dans l'association à dose fixe, mais en tant que produits séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada est indiqué chez les patients adultes dont l'hypercholestérolémie est adéquatement contrôlée avec des préparations monocomposants administrées séparément des mêmes doses que l'association recommandée.

Le patient doit suivre un régime hypolipémiant approprié et doit continuer à suivre ce régime pendant le traitement par Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada.

La dose quotidienne recommandée est d'un comprimé de la force donnée, avec ou sans nourriture.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada ne convient pas au traitement initial. L'initiation du traitement ou l'ajustement de la dose si nécessaire ne doit être effectué qu'avec les monocomposants et, après avoir réglé les doses appropriées, le passage au médicament d'association fixe de la concentration appropriée est possible.

Co-administration avec des chélateurs des acides biliaires

L'administration de Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada doit avoir lieu \geq soit 2 heures avant, soit \geq 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de l'association ézetimibe + rosuvastatine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur une posologie ne peut être formulée.

Âgé

Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients $>$ de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association ne convient pas au traitement initial. L'initiation du traitement ou l'ajustement de la

dose si nécessaire ne doit être effectué qu'avec les monocomposants et, après avoir réglé les doses appropriées, le passage au médicament d'association fixe de la concentration appropriée est possible.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. La dose initiale recommandée est la rosuvastatine 5 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min). Le médicament d'association fixe ne convient pas au traitement initial. Des préparations monocomposants doivent être utilisées pour commencer le traitement ou pour modifier la dose.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada La dose de 40 mg / 10 mg est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

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

Course

Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a été observée chez les sujets asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose initiale recommandée est la rosuvastatine 5 mg pour les patients d'ascendance asiatique. Le médicament d'association fixe ne convient pas au traitement initial. Des préparations monocomposants doivent être utilisées pour commencer le traitement ou pour modifier la dose.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada Les comprimés de 40 mg / 10 mg sont contre-indiqués chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Polymorphismes génétiques

Des types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus qui peuvent conduire à une exposition accrue à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2). Pour les patients qui sont connus pour avoir de tels types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada est recommandée.

Facteurs prédisposant à la myopathie

La dose initiale recommandée est la rosuvastatine 5 mg chez les patients présentant des facteurs prédisposants à la myopathie (voir rubrique 4.4). Le médicament d'association fixe ne convient pas au traitement initial. Des préparations monocomposants doivent être utilisées pour commencer le traitement ou pour modifier la dose.

Les comprimés de 40 mg / 10 mg sont contre-indiqués chez certains de ces patients (voir rubrique 4.3).

Traitement concomitant

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

Dans la mesure du possible, d'autres médicaments doivent être envisagés et, au besoin, envisager d'interrompre temporairement le traitement par Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada . Dans les situations

où l'administration concomitante de ces médicaments avec Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada est inévitable, le bénéfice et le risque d'un traitement concomitant et d'ajustements posologiques de la rosuvastatine doivent être soigneusement examinés (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients énumérés à la rubrique 6.1.
- Grossesse, allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).
- Maladie hépatique active ou élévation persistante inexplicée des transaminases sériques et toute élévation des transaminases sériques supérieure à 3× la limite supérieure de la normale (LSN) (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients atteints de myopathie (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients recevant une association concomitante sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5)
- Chez les patients recevant de la ciclosporine en concomitance (voir rubrique 4.5).

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

- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Hypothyroïdisme.
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou de la fibrate.
- Abus d'alcool.
- Situations où une augmentation des taux plasmatiques de rosuvastatine peut survenir.
- Patients asiatiques.
- Utilisation concomitante de fibrates.

Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables cutanés graves

Des effets indésirables cutanés graves, y compris 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 mortels, ont été signalés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées graves et être étroitement surveillés. Si des signes et des symptômes évocateurs de cette réaction apparaissent, Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction grave telle que le SJS ou le DRESS avec l'utilisation de Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada, le traitement par la rosuvastatine ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Effets sur les muscles squelettiques

Des effets sur les muscles squelettiques, par exemple la myalgie, la myopathie et, rarement, la rhabdomyolyse, ont été rapportés chez des patients traités par rosuvastatine avec toutes les doses et en particulier avec des doses > 20 mg. Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMGCoA réductase, le taux

de déclaration de rhabdomyolyse associée à la rosuvastatine en post-commercialisation est plus élevé à la dose de 40 mg.

Dans l'expérience post-commercialisation avec l'ézétimibe, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients qui ont développé une rhabdomyolyse prenaient une statine en même temps que 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 si elle 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 Biodemada doivent être informés du risque de myopathie et informés de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée (voir rubrique 4.8).

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 ($> 5 \times$ LSN), un test de confirmation doit être effectué dans les 5 à 7 jours. Si le test répété confirme une CK de base $> 5 \times$ LSN, le traitement ne doit pas être commencé.

Avant le traitement

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des facteurs prédisposants à la myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdisme.
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires.
- Antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou de la fibrate. \u2012 Abus d\u2019alcool.
- Age > 70 ans.
- Situations où une augmentation des taux plasmatiques peut survenir (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).
- Utilisation concomitante de fibrates.

Chez ces patients, le risque du traitement doit être considéré en relation avec le bénéfice possible et une surveillance clinique est recommandée. Si les taux de CK sont significativement élevés au départ ($> 5 \times$ LSN), le traitement ne doit pas être commencé.

Pendant le traitement

Les patients doivent être invités à signaler immédiatement des douleurs musculaires inexplicables, une faiblesse ou des crampes, en particulier s'ils sont associés à un malaise ou à de la fièvre. Les taux de CK doivent être mesurés chez ces patients. Le traitement doit être interrompu si les taux de CK sont nettement élevés ($> 5 \times$ LSN) ou si les symptômes musculaires sont graves et provoquent une gêne quotidienne (même si les taux de CK sont $\leq 5 \times$ LSN). Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK reviennent à la normale, il faut envisager de réintroduire la rosuvastatine ou un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase à la dose la plus faible avec une surveillance étroite du patient. La surveillance systématique des taux de CK chez les patients asymptomatiques n'est pas justifiée.

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

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravait une myasthénie grave préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). <Nom inventé> doit être abandonné en cas de aggravation des symptômes. Les récurrences lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée ont été signalées.

Dans les essais cliniques, il n'y avait aucune preuve d'une augmentation des effets sur les muscles squelettiques chez le petit nombre de patients recevant de la rosuvastatine et un traitement concomitant. Cependant, une augmentation de l'incidence de la myosite et de la 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 cyclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la 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 rosuvastatine et de gemfibrozil n'est pas recommandée. L'avantage d'une modification supplémentaire des taux de lipides par l'utilisation combinée de rosuvastatine avec des fibrates ou de la niacine doit être soigneusement pesé par rapport aux risques potentiels de telles combinaisons. La dose de 40 mg de rosuvastatine est contre-indiquée avec l'utilisation concomitante d'un fibrate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une affection aiguë et grave évocatrice d'une myopathie ou prédisposant au développement d'une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens et électrolytiques graves, ou convulsions incontrôlées).

Effets sur le foie

Dans les essais contrôlés de co-administration chez des patients recevant de l'ézetimibe avec des statines, des élévations consécutives des transaminases ($\geq 3 \times$ LSN) ont été observées.

Il est recommandé d'effectuer des tests de la fonction hépatique avant et 3 mois après le début du traitement. La rosuvastatine doit être arrêtée ou la dose réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à $3 \times$ LSN. Le taux de déclaration d'événements hépatiques graves (consistant principalement en une augmentation des transaminases hépatiques) lors de l'utilisation post-commercialisation est plus élevé à la dose de 40 mg.

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie secondaire causée par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique, la maladie sous-jacente doit être traitée avant d'initier un traitement par la rosuvastatine.

En raison des effets inconnus de l'exposition accrue à l'ézetimibe chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Maladies du foie et alcool

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, la rosuvastatine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie du foie.

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée par bandelette réactive et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités avec 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 est prédictive d'une insuffisance rénale aiguë ou progressive (voir rubrique 4.8). Le taux de déclaration d'événements rénaux graves lors de l'utilisation post-commercialisation est plus élevé à la dose de 40

mg. Une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée lors du suivi de routine des patients traités avec une dose de 40 mg.

Diabète sucré

Certaines preuves suggèrent que les statines en tant que classe augmentent la glycémie et, chez certains patients, à haut risque de diabète futur, peuvent produire un niveau d'hyperglycémie où des soins formels du diabète sont appropriés. Cependant, ce risque est compensé par la réduction du risque vasculaire avec les statines et ne devrait donc pas être une raison pour arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés à la fois cliniquement et biochimiquement conformément aux directives nationales.

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

Maladie pulmonaire interstitielle

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

Inhibiteurs de la protéase

Une exposition systémique accrue à la rosuvastatine a été observée chez des sujets recevant de la rosuvastatine en concomitance avec divers inhibiteurs de la protéase en association avec le ritonavir. Il faut tenir compte à la fois de l'avantage de la réduction des lipides par l'utilisation de Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada chez les patients atteints du VIH recevant des inhibiteurs de la protéase et de la possibilité d'une 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 la protéase. L'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de la protéase n'est pas recommandée à moins que la dose de rosuvastatine ne soit ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Fibrates

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

En cas de suspicion de cholélithiase chez un patient recevant du <Nom inventé> et du fénofibrate, des investigations de la vésicule biliaire sont indiquées et ce traitement doit être interrompu (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Anticoagulants

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

Cyclosporine

Voir rubriques 4.3 et 4.5.

Acide fusidique

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada ne doit pas être administré en même temps que des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement à l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation de l'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statines doit être interrompu pendant toute la durée du traitement à l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains mortels) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide

fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il faut conseiller au patient de consulter immédiatement un médecin s'il présente des symptômes de faiblesse musculaire, de douleur ou de sensibilité.

Le traitement par statines peut être réintroduit 7 jours après la dernière dose d'acide fusidique.

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

Course

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

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de l'association ézetimibe+rosuvastatine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies, par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada contient du lactose monohydraté et du sodium

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Associations contre-indiquées

Cyclosporine

L'administration concomitante de Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada avec la cyclosporine est contre-indiquée en raison de la rosuvastatine (voir rubrique 4.3). Au cours d'un traitement concomitant par la rosuvastatine et la cyclosporine, les valeurs de l'ASC de la rosuvastatine étaient en moyenne de 7× supérieures à celles observées chez des volontaires sains (voir tableau 1). L'administration concomitante n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de cyclosporine.

Dans une étude portant sur 8 patients ayant subi une transplantation rénale avec une clairance de la créatinine de > 50 ml/min avec une dose stable de cyclosporine, une dose unique de 10 mg d'ézetimibe a entraîné une augmentation de 3,4 fois (plage de 2,3 à 7,9 fois) de l'ASC moyenne pour l'ézetimibe total par rapport à une population témoin saine, recevant de l'ézetimibe seul, dans une autre étude (n = 17). Dans une autre étude, un patient transplanté rénal souffrant d'insuffisance rénale sévère qui recevait de la cyclosporine et plusieurs autres médicaments a démontré une exposition 12 fois plus élevée à l'ézetimibe total par rapport aux témoins concomitants recevant de l'ézetimibe seul.

Dans une étude croisée de 2 périodes chez 12 sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézetimibe pendant 8 jours avec une dose unique de 100 mg de cyclosporine le jour 7 a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la cyclosporine (de 10 % de diminution à 51 % d'augmentation) par rapport à une dose unique de 100 mg de cyclosporine seule. Aucune étude contrôlée n'a été menée sur l'effet de l'ézetimibe administré en concomitance sur l'exposition à la cyclosporine chez les patients transplantés rénaux.

Gemfibrozil et autres produits hypolipémiants

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

Combinaisons non recommandées

Gemfibrozil et autres produits hypolipémiants

Chez les patients recevant du fénofibrate et de l'ézétimibe, les médecins doivent être conscients du risque possible de cholélithiase et de maladie de la vésicule biliaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de suspicion de cholélithiase chez un patient recevant de l'ézétimibe et du fénofibrate, des investigations de la vésicule biliaire sont indiquées 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).

L'administration concomitante d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée.

Les fibrates peuvent augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, entraînant une cholélithiase. Dans les études animales, l'ézétimibe a parfois augmenté le cholestérol dans la bile de la vésicule biliaire, mais pas chez toutes les espèces (voir rubrique 5.3). Un risque lithogénique associé à l'utilisation thérapeutique de l'ézétimibe ne peut être exclu.

L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de gemfibrozil a entraîné une augmentation de 2 fois de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).

D'après les données provenant d'études d'interactions spécifiques, aucune interaction pharmacocinétique pertinente avec le fénofibrate n'est prévue, mais une interaction pharmacodynamique peut se produire. Le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et des doses hypolipémiantes (> ou égales à 1 g/jour) de niacine (acide nicotinique) 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.

Inhibiteurs de la protéase

Bien que le mécanisme exact de l'interaction soit inconnu, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la protéase peut augmenter considérablement l'exposition à la rosuvastatine (voir le tableau 1). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de 10 mg de rosuvastatine et d'un produit combiné de 2 inhibiteurs de la protéase (300 mg d'atazanavir / 100 mg de ritonavir) chez des volontaires sains a été associée à une augmentation d'environ 3 fois et 7 fois de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine, respectivement. L'utilisation concomitante de rosuvastatine et de certaines associations d'inhibiteurs de la 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 de protéines de transport

La rosuvastatine est un substrat pour certaines protéines de transport, y compris le transporteur d'absorption hépatique OATP1B1 et le transporteur d'efflux BCRP. L'administration concomitante de rosuvastatine avec des médicaments inhibiteurs de ces protéines de transport 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).

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (y compris des décès) ont été signalés chez des patients recevant cette combinaison.

Si un traitement à l'acide fusidique systémique est nécessaire, le traitement à la rosuvastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement à l'acide fusidique. Voir aussi la section 4.4.

Autres interactions

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 substrat pauvre pour ces isoenzymes. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que des interactions médicamenteuses résultant du métabolisme médié par le cytochrome P450 soient attendues. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre la rosuvastatine et le fluconazole (un inhibiteur des CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (un inhibiteur des CYP2A6 et CYP3A4).

Dans des études précliniques, il a été démontré que l'ézétimibe n'induit pas d'enzymes métabolisant le cytochrome P450. 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.

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.

Cholestyramine

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

Anticoagulants, antagonistes de la vitamine K

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 le temps de prothrombine dans une étude portant sur 12 hommes adultes en bonne santé. Cependant, des rapports post-commercialisation ont fait état d'une augmentation de l'INR chez des patients ayant reçu de l'ézétimibe ajouté à la warfarine ou à la fluindione. Si Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada est ajouté à de la warfarine, à un autre anticoagulant coumarin ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

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

Ticagrelor

Le ticagrelor pourrait affecter l'excrétion rénale de 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 ticagrelor et de rosuvastatine a entraîné une diminution de la fonction rénale, une augmentation des taux de CPK et une rhabdomyolyse.

Érythromycine

L'utilisation concomitante de rosuvastatine et d'érythromycine a entraîné une diminution de 20 % de l'ASC (0-1) et une diminution de 30 % de la Cmax de la rosuvastatine. Cette interaction peut être causée par l'augmentation de la motilité intestinale causée par l'érythromycine.

Traitement contraceptif oral/hormonal substitutif (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 taux plasmatiques accrus doivent être pris en compte lors du choix des doses contraceptives orales. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les femmes prenant de la rosuvastatine et un THS en concomitance et, par conséquent, un effet similaire ne peut être exclu. Cependant, la combinaison a été largement utilisée chez les femmes dans les essais cliniques et a été bien tolérée.

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

Statines

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézétimibe a été administré en concomitance avec l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine.

Autres médicaments

D'après les données d'études d'interaction spécifiques avec la rosuvastatine, aucune interaction cliniquement pertinente avec la digoxine n'est attendue. Dans les études d'interaction clinique, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la dapsone, du dextrométhorphan, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam lors de l'administration concomitante. La cimétidine, administrée en conjonction avec l'ézétimibe, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe.

Ézétimibe/rosuvastatine

L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de 1,2 fois de l'ASC de la rosuvastatine chez les sujets hypercholestérolémiques (tableau 1). Une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

Interactions nécessitant des ajustements de dose de rosuvastatine (voir aussi Tableau 1)

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer conjointement de la rosuvastatine avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine, les doses doivent être ajustées. Commencez par une dose quotidienne de 5 mg de rosuvastatine si l'augmentation prévue de l'exposition (ASC) est d'environ 2 fois ou plus. La dose quotidienne maximale doit être ajustée de manière à ce que l'exposition prévue à la rosuvastatine ne dépasse probablement pas celle d'une dose quotidienne de 40 mg de rosuvastatine prise sans interaction avec des médicaments en interaction, par exemple une dose de 20 mg de rosuvastatine avec du gemfibrozil (augmentation de 1,9 fois) et une dose de 10 mg de rosuvastatine avec une association ritonavir/atazanavir (augmentation de 3,1 fois).

Si l'on observe une augmentation de l'ASC de la rosuvastatine inférieure à 2 fois, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose initiale, mais des précautions doivent être prises si la dose de rosuvastatine est supérieure à 20 mg.

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

Augmentation de 2 fois ou plus de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique en interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Changement de la rosuvastatine

		AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprèvir (100 mg) une fois par jour pendant 15 jours	10 mg unidose	7,4 fois ↑
Ciclosporine 75 mg – 200 mg BID, 6 mois	10 mg par jour, 10 jours	7,1 fois ↑
Darolutamide 600 mg deux fois par jour, 5 jours	5 mg, dose unique	5,2 fois ↑
Regorafenib 160 mg, JOUR, 14 jours	5 mg unidose	3,8 fois ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 jours	10 mg, dose unique	3,1 fois ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose unique	2,7 fois ↑
Ambitasvir 25 mg/paritaprèvir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ Dasabuvir 400 mg bid, 14 jours	5 mg, dose unique	2,6 fois ↑
Tèriflunomide	Non disponible	2,6 fois ↑
Grazoprèvir 200 mg/elbasvir 50 mg JOUR/jour, 11 jours	10 mg, dose unique	2,3 fois ↑
Glècaprèvir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 jours	5 mg par jour, 7 jours	2,2 fois ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour, 17 jours	20 mg par jour, 7 jours	2,1 fois ↑
Capmatinib 400mg deux fois par jour	10 mg unidose	2,1 fois ↑
Clopidogrel 300 mg de charge, suivi de 75 mg à 24 heures	20 mg, dose unique	2 fois ↑
Fostamatinib 100 mg deux fois par jour	20 mg, dose unique	2,0 fois ↑
Augmentation de moins de 2 fois de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique en interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Changement de la rosuvastatine AUC*
Febuxostat 120 mg par jour	10 mg, dose unique	1,9 fois ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 jours	80 mg, dose unique	1,9 fois ↑
Eltrombopag 75 mg JOUR/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	1,6 fois ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour, 7 jours	10 mg à partir de, 7 jours	1,5 fois ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg deux fois par jour, 11 jours	10 mg, dose unique	1,4 fois ↑
Bénédarone 400 mg deux fois par jour	Non disponible	1,4 fois ↑
Itraconazole 200 mg JOUR/jour, 5 jours	10 mg, dose unique	**1,4 fois ↑
Èzètimate 10 mg JOUR/J., 14 jours	10 mg, JOUR, 14 jours	**1,2 fois ↑
Diminution de l'ASC de la rosuvastatine		
Schéma posologique en interaction	Schéma posologique de la rosuvastatine	Changement de la rosuvastatine

		AUC*
Érythromycine 500 mg QID, 7 jours	80 mg, dose unique	20 % ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 jours	20 mg, dose unique	47 % ↓
<p>* Les données données sous forme de changement de x-fold représentent un rapport simple entre la co-administration et la rosuvastatine seule. Les données exprimées en pourcentage de variation représentent une différence en % par rapport à la rosuvastatine seule. L'augmentation est indiquée par « ↑ », la diminution par « ↓ ».</p> <p>** Plusieurs études d'interaction ont été réalisées à différentes doses de rosuvastatine, le tableau montre le rapport le plus significatif. AUC = aire sous la courbe ; DO = une fois par jour ; BI = deux fois par jour ; TID = trois fois par jour ; QID = quatre fois par jour.</p>		

Les produits/combinaisons médicales suivants n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur le rapport ASC de la rosuvastatine lors de l'administration concomitante :

Aleglitazar 0,3 mg 7 jours de posologie ; fénofibrate 67 mg 7 jours TID dosage ; fluconazole 200 mg 11 jours OD dosage ; fosamprénavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 jours deux fois deux fois ; kétoconazole 200 mg 7 jours deux fois par jour ; rifampicine 450 mg 7 jours OD dosage ; silymarine 140 mg 5 jours TID dosage.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives appropriées.

Grossesse

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).

Étant donné que le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus, le risque potentiel de 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 pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Si une patiente tombe enceinte pendant l'utilisation de Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Allaitement

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 humain.

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

Fertilité

Aucune donnée d'essai clinique n'est disponible sur les effets de l'ézétimibe ou de la rosuvastatine 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 les singes et les chiens (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets 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 faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été signalés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables du médicament précédemment signalés avec l'un des composants individuels (ézétimibe ou rosuvastatine) peuvent être des effets indésirables potentiels avec Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada.

Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe 10 mg par jour a été administré seul chez 2 396 patients, avec une statine chez 11 308 patients ou avec du fénofibrate chez 185 patients.

Les effets indésirables étaient généralement bénins et transitoires. L'incidence globale des effets secondaires était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'abandon dû à des effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo.

Ezetimibe administré seul ou co-administré avec une statine :

Les effets indésirables suivants 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 administrée seule (n = 9 361). Les effets indésirables post-commercialisation ont été calculés à partir de déclarations contenant de l'ézétimibe administré seul ou avec une statine. Les effets indésirables observés dans les études cliniques sur l'ézétimibe (en monothérapie ou en association avec une statine) ou l'ézétimibe rapportés lors d'une utilisation post-commercialisation administrée seule ou avec une statine sont énumérés dans le tableau 1. Ces réactions sont présentées par classe de système d'organe et par fréquence.

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

Selon les données disponibles, 1 200 patients ont pris une combinaison de rosuvastatine et d'ézétimibe dans des études cliniques. Comme indiqué dans la littérature publiée, les effets indésirables courants les plus fréquents liés au traitement combiné rosuvastatine + ézétimibe chez les patients hypercholestérolémiques sont l'augmentation des transaminases hépatiques, les problèmes gastro-intestinaux et les douleurs musculaires.

Il s'agit d'effets indésirables connus des substances actives. Cependant, une interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut être exclue (voir rubrique 5.2).

Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est classée selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe d'organe du système MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du sang et du système lymphatique	rare	thrombocytopénie ²
	Inconnu	thrombocytopénie ⁵
Troubles du système immunitaire	rare	Réactions d'hypersensibilité, y compris l'œdème

		de Quincke ²
	Inconnu	Hypersensibilité (y compris éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et œdème de Quincke) ⁵
Troubles endocriniens	commun	Diabète sucré ^{1,2}
Troubles du métabolisme et de la nutrition	rare	diminution de l'appétit ³
Troubles psychiatriques	Inconnu	Dépression ^{2,5}
Troubles du système nerveux	commun	maux de tête ^{2,4} , étourdissements ²
	rare	paresthésie ⁴
	bleu	polyneuropathie ² , perte de mémoire ²
	Inconnu	neuropathie périphérique ² , troubles du sommeil (y compris l'insomnie et les cauchemars) ² , myasthénie grave ² , étourdissements ⁵
Troubles oculaires	Inconnu	myasthanie oculaire ²
Troubles vasculaires	rare	bouffées de chaleur ³ , hypertension ³
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	rare	Toux ³
	Inconnu	toux ² , dyspnée ^{2,5}
Troubles gastro-intestinaux	commun	constipation ² , nausées ² , douleurs abdominales ^{2,3} , diarrhée ³ , flatulences ³
	rare	dyspepsie ³ , Reflux gastro-œsophagien ³ , nausées ³ , bouche sèche ⁴ , gastrite ⁴
	rare	pancréatite ²
	Inconnu	diarrhée ² , pancréatite ⁵ , constipation ⁵
Troubles hépatobiliaires	rare	Augmentation des transaminases hépatiques ²
	bleu	jaunisse ² , hépatite ²
	Inconnu	hépatite ⁵ , cholélithiase ⁵ , cholécystite ⁵
Affections cutanées et tissulaires sous-cutanés	rare	prurit ^{2,4} , éruption cutanée ^{2,4} , urticaire ^{2,4}
	Inconnu	syndrome de Stevens-Johnson ² , érythème polymorphe ⁵ , réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	commun	Myalgie ^{2,4}
	rare	arthralgie ³ , spasmes musculaires ³ , douleurs cervicales ³ , maux de dos ⁴ , faiblesse musculaire ⁴ , douleurs aux extrémités ⁴
	rare	myopathie (y compris myosite) ² , rhabdomyolyse ² lupus-like syndrome, muscle rupture
	bleu	arthralgie ²
	Inconnu	myopathie nécrosante à médiation immunitaire ² , troubles tendineux (parfois compliqués par rupture ²), myopathie/rhabdomyolyse ⁵ (voir rubrique 4.4)
Troubles rénaux et urinaires	bleu	hématurie ²

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	bleu	Gynécomastie ²
Enquêtes	commun	Augmentation de l'ALT et/ou de l'AST ⁴
	rare	CPK sanguin augmenté ³ , gamma-glutamyltransférase augmentée ³ , test de la fonction hépatique anormal ³
Troubles généraux et affections du site d'administration	commun	Asthénie ² , fatigue ³
	rare	douleur thoracique ³ , douleur ³ , asthénie ⁴ , œdème périphérique ⁴

- ¹ La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension) – pour la rosuvastatine.
- ² Profil des effets indésirables de la rosuvastatine basé sur les données d'études cliniques et une vaste expérience post-commercialisation.
- ³ L'ézétimibe en monothérapie. Des effets indésirables 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).
- ⁴ Ézétimibe co-administré avec une statine. Des effets indésirables ont été observés chez les patients recevant de l'ézétimibe administré en même temps qu'une statine (N = 11 308) et à une incidence plus élevée que la statine administrée seule (N = 9 361).
- ⁵ Effets indésirables supplémentaires de l'ézétimibe, rapportés dans l'expérience post-commercialisation (avec ou sans statine).

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

Effets rénaux

Une protéinurie, détectée par test sur bandelette réactive et principalement d'origine tubulaire, a été observée chez des patients traités par rosuvastatine. Des changements dans les protéines urinaires de zéro ou trace à ++ ou plus ont été observés chez < 1 % des patients à un moment donné du traitement avec 10 et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités avec 40 mg. Une légère augmentation du décalage (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 avec la poursuite du traitement. L'examen des données issues des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation à ce jour n'a pas permis d'identifier d'association causale entre la protéinurie et l'insuffisance rénale aiguë ou progressive.

Une hématurie a été observée chez des patients traités par rosuvastatine et les données des essais cliniques montrent que l'occurrence est faible.

Effets sur les muscles squelettiques

Des effets sur les muscles squelettiques, par exemple la myalgie, la myopathie (y compris la myosite) et, rarement, la rhabdomyolyse avec et sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par rosuvastatine avec toutes les doses et en particulier avec des doses > 20 mg.

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

Effets sur le foie

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une augmentation liée à la dose des transaminases a été observée chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; La majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires.

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.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec certaines statines :

- Dysfonctionnement sexuel.
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier avec un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Ézétimibe co-administré avec le fénofibrate

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales (fréquentes)

Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints d'hyperlipidémie mixte, 625 patients ont été traités pendant une période allant jusqu'à 12 semaines et 576 patients pendant une période allant jusqu'à 1 an. Dans cette étude, 172 patients traités par l'ézétimibe et le fénofibrate ont terminé 12 semaines de traitement, et 230 patients traités par l'ézétimibe et le fénofibrate (dont 109 qui ont reçu de l'ézétimibe seul pendant les 12 premières semaines) ont terminé 1 an de traitement. Cette étude n'a pas été conçue pour comparer les groupes de traitement pour des événements peu fréquents. Les taux d'incidence (IC à 95 %) pour les élévations cliniquement importantes ($> 3 \times$ LSN, consécutives) dans les transaminases sériques étaient de 4,5 % (1,9, 8,8) et de 2,7 % (1,2, 5,4) pour le fénofibrate en monothérapie et l'ézétimibe co-administré avec le fénofibrate, respectivement, ajustés en fonction de l'exposition au traitement. Les taux d'incidence correspondants pour la cholécystectomie étaient de 0,6 % (0,0, 3,1) et 1,7 % (0,6, 4,0) pour le fénofibrate en monothérapie et l'ézétimibe co-administré avec le fénofibrate, respectivement (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Valeurs de laboratoire

Dans les essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence des élévations cliniquement importantes des transaminases sériques (ALT et/ou AST $\geq 3 \times$ 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 sont revenues à l'origine après l'arrêt du traitement ou avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques, la CPK $> 10 \times$ LSN a été signalée chez 4 des 1 674 patients (0,2 %) ayant reçu de l'ézétimibe seul, contre 1 des 786 patients (0,1 %) ayant reçu un placebo, et chez 1 des 917 patients (0,1 %) ayant reçu de l'ézétimibe et une statine, contre 4 patients sur 929 (0,4 %) ayant reçu une statine seule. Il n'y avait pas d'excès de myopathie ou de rhabdomyolyse associé à l'ézétimibe par rapport au groupe témoin concerné (placebo ou statine seule) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de l'association ézétimibe + rosuvastatine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1).

Rosuvastatine

Des élévations de la créatine kinase $>$ de $10 \times$ LSN et des symptômes musculaires après l'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 que chez les adultes. À d'autres égards, le profil d'innocuité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes.

Ézétimibe

Dans une étude portant sur 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'ASAT ($\geq 3 \times$ LSN, consécutives) ont été observées chez 1,1 % (1 patient) des patients traités par ézétimibe contre 0 % dans

le groupe placebo. Il n'y avait aucune élévation de la CPK ($\geq 10 \times$ LSN). Aucun cas de myopathie n'a été signalé.

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

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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

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

Ézétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe, 50 mg/jour, à 15 sujets sains pendant une période allant jusqu'à 14 jours, ou 40 mg/jour à 18 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire pendant une période allant jusqu'à 56 jours, a été généralement bien tolérée. Chez les animaux, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3 000 mg/kg chez le chien.

Quelques cas de surdosage avec l'ézétimibe ont été rapportés : la plupart n'ont pas été associés à des effets indésirables. Les effets indésirables signalés n'ont pas été graves.

Rosuvastatine

Il n'existe pas de données publiées dans la littérature sur le surdosage de rosuvastatine. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec la rosuvastatine. La fonction hépatique et les taux de CK doivent être surveillés. Il est peu probable que l'hémodialyse soit bénéfique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents modificateurs des lipides, association ; Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec d'autres agents modificateurs des lipides. Code ATC : C10BA06

Mécanisme d'action

Le cholestérol plasmatique est dérivé de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada contient de l'ézétimibe et de la rosuvastatine, 2 composés hypolipidémisants aux mécanismes d'action complémentaires. Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada réduit les taux élevés de cholestérol total (C-TOTAL), LDL-C, d'apolipoprotéine B (Apo B), de triglycérides (TG) et de cholestérol non HDL-C, et augmente le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) grâce à la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Ézétimibe

L'ézétimibe fait partie d'une nouvelle classe de composés hypolipidémisants qui inhibent sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux apparentés. L'ézétimibe est actif par voie

orale et a un mécanisme d'action qui diffère des autres classes de composés réducteurs de cholestérol (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'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

Rosuvastatine

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

Effets pharmacodynamiques

Ézétimibe

L'ézétimibe se localise à la lisière de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, ce qui entraîne une diminution de l'apport de cholestérol intestinal au foie ; Les statines réduisent la 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.

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 cholestérol [¹⁴C] sans effet sur l'absorption du TG, 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 C-LDL et inversement avec le taux de C-HDL.

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 SCA.

Rosuvastatine

La rosuvastatine réduit les taux élevés de LDL-C, de Total C et de TG et augmente le cholestérol HDL. Il abaisse également l'Apo B, le non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG et augmente l'Apo A-I (voir le tableau 2). La rosuvastatine abaisse également les ratios LDL-C/HDL-C, C/HDL-C total et non-HDL-C/HDL-C et les rapports Apo B / Apo A-I.

Tableau 2 : Relation dose-réponse chez les patients atteints d'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	non-HDL-C	Apo B	Apo A-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 est maintenue par la suite.

Efficacité clinique et innocuité

Ézétimibe

Dans des études cliniques contrôlées, l'ézétimibe, soit en monothérapie, soit en association avec une statine, a significativement réduit le C total, le LDL-C, l'Apo B et le TG et augmenté le HDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie.

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, de 8 semaines, 769 patients atteints d'hypercholestérolémie recevant déjà une monothérapie à base de statines et n'ayant pas atteint l'objectif du National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 à 4,1 mmol/l [100 à 160 mg/dl], selon les caractéristiques initiales) ont été randomisés pour recevoir soit de l'ézétimibe 10 mg, soit un placebo en plus de leur traitement par statines en cours.

Parmi les patients traités par statines n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C au départ (~82 %), un nombre significativement plus élevé de patients randomisés pour l'ézétimibe ont atteint leur objectif de LDL-C au point de fin d'étude par rapport aux patients randomisés pour 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 continu par statines, a significativement diminué le C-total, l'Apo B, le TG et augmenté le HDL-C, par rapport au placebo. L'ézétimibe ou un placebo ajouté au traitement par statines a réduit la protéine C-réactive médiane de 10 % ou 0 % par rapport à la valeur initiale, respectivement.

Dans 2 études en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines menées auprès de 1 719 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, l'ézétimibe 10 mg a significativement réduit le C total (13 %), le LDL-C (19 %), l'Apo B (14 %) et le TG (8 %) et augmenté le 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 corticosurrénales.

Rosuvastatine

La rosuvastatine est efficace chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie, avec et sans hypertriglycéridémie, indépendamment de la race, du sexe ou de l'âge, et chez des populations particulières telles que les diabétiques ou les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale. D'après les données regroupées de phase III, la rosuvastatine s'est avérée efficace pour traiter la majorité des patients atteints d'hypercholestérolémie de type IIa et IIb (LDL-C moyenne au départ d'environ 4,8 mmol/l) selon les objectifs des lignes directrices reconnues de la Société européenne d'athérosclérose (EAS ; 1998) ; environ 80 % des patients traités avec 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 de 20 à 80 mg dans un modèle de titrage de force. Toutes les doses ont montré un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques et le traitement pour atteindre les objectifs ciblés. Après une titration à une dose quotidienne de 40 mg (12 semaines de traitement), le LDL-C a été réduit de 53 %. 33 % des patients ont atteint les directives de l'EAS pour les taux de LDL-C (< 3 mmol/l).

Dans le cadre d'un essai ouvert à titrage forcé, 42 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été évalués pour leur réponse à la rosuvastatine de 20 à 40 mg. Dans l'ensemble de la population, la réduction moyenne du LDL-C était de 22 %.

Combinaison ézétimibe + rosuvastatine

L'association de rosuvastatine et d'ézétimibe 10 mg a permis de diminuer davantage le cholestérol LDL et a permis à un plus grand nombre de patients d'atteindre leurs objectifs en matière de cholestérol LDL.

Cela a été démontré dans une étude clinique portant sur 469 patients, qui ont été assignés au hasard à la rosuvastatine seule ou en association avec l'ézétimibe pendant 6 semaines.

L'association rosuvastatine/ézétimibe a réduit le cholestérol LDL de manière significative plus importante que la rosuvastatine (3,4 mmol/l contre 2,8 mmol/l). D'autres composants du profil lipidique/lipoprotéique ont également été significativement améliorés ($p < 0,001$) avec la rosuvastatine/ézétimibe. Les deux traitements ont généralement été bien tolérés.

Un autre essai clinique randomisé, en double aveugle et en groupes parallèles de 6 semaines, a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ézétimibe (10 mg) ajouté à un traitement stable par rosuvastatine par rapport à une augmentation de la rosuvastatine de 5 à 10 mg ou de 10 à 20 mg.

La population étudiée comprenait 440 sujets présentant un risque modérément élevé/élevé de maladie coronarienne avec des taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) supérieurs aux recommandations du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (<100 mg/dl pour les sujets à risque modérément élevé/élevé sans maladie vasculaire athéroscléreuse ou <70 mg/dl pour les sujets à haut risque atteints de maladie vasculaire athéroscléreuse). Les données regroupées ont démontré que l'ézétimibe ajouté à 5 mg ou 10 mg de rosuvastatine stable 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 %. Individuellement, l'ézétimibe plus rosuvastatine 5 mg a réduit le cholestérol LDL plus que la rosuvastatine 10 mg, et l'ézétimibe plus rosuvastatine 10 mg a réduit le cholestérol LDL plus que la rosuvastatine 20 mg. Par rapport à l'augmentation de la rosuvastatine, l'ézétimibe add-on a permis d'atteindre des taux de cholestérol LDL significativement plus élevés de <70 ou <100 mg/dl et de <70 mg/dl chez tous les sujets ; produit des réductions significativement plus importantes du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines non de haute densité et de l'apolipoprotéine B ; et a entraîné des effets similaires sur d'autres paramètres lipidiques. En conclusion, par rapport au doublement de la dose de rosuvastatine, l'ézétimibe 10 mg ajouté à la rosuvastatine stable 5 mg ou 10 mg a produit des améliorations plus importantes dans de nombreux paramètres lipidiques.

Une étude randomisée de 6 semaines a été conçue pour examiner l'efficacité et l'innocuité de la rosuvastatine 40 mg seule ou en association avec l'ézétimibe 10 mg chez les patients à haut risque de maladie coronarienne ($N = 469$). Significativement plus de patients recevant de l'ézétimibe + rosuvastatine que la rosuvastatine seule ont atteint leur objectif ATP III LDL-C (< 100 mg/dl, 94,0 % vs 79,1 %, $p < 0,001$). La rosuvastatine à 40 mg a été efficace pour améliorer le profil lipidique athérogène dans cette population à haut risque.

Une étude GRAVITY randomisée, ouverte et de 12 semaines a examiné le niveau de réduction des LDL dans chaque bras de traitement (ézétimibe + rosuvastatine 10 mg / 10 mg, 10 mg / 20 mg ; ézétimibe + simvastatine 10 mg / 40 mg, 10 mg / 80 mg). La réduction par rapport au départ avec les associations de rosuvastatine à faible dose était de 59,7 %, significativement supérieure à celle des associations de simvastatine à faible dose, 55,2 % ($p < 0,05$). Le traitement par l'association de rosuvastatine à forte dose a réduit le LDL-C de 63,5 % par rapport à une réduction de 57,4 % avec l'association de simvastatine à forte dose ($p < 0,001$).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Traitement combiné de la rosuvastatine et de l'ézétimibe

L'utilisation concomitante de 10 mg de rosuvastatine et de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de 1,2 fois de l'ASC de la rosuvastatine chez les sujets hypercholestérolémiques. Une

interaction pharmacodynamique, en termes d'effets indésirables, entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut être exclue.

Absorption

Ézétimibe

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

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

Rosuvastatine

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

Distribution

Ézétimibe

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

Rosuvastatine

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

Ézétimibe

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

Rosuvastatine

La rosuvastatine subit un métabolisme limité (environ 10 %). *Des études métaboliques 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, tandis que les 2C19, 3A4 et 2D6 étaient impliqués dans une moindre mesure. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyle 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 circulante des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Élimination

Ézétimibe

Après l'administration orale de [¹⁴C]-ézétimibe (20 mg) à des sujets humains, l'ézétimibe total représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 % de la radioactivité

administrée ont été récupérées dans les fèces et l'urine, respectivement, sur une période de collecte de 10 jours. Après 48 heures, il n'y avait aucun niveau détectable de radioactivité dans le plasma.

Rosuvastatine

Environ 90 % de la dose de rosuvastatine est excrétée sous forme inchangée dans les fèces (composée de substances actives absorbées et non absorbées) 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 moyenne géométrique de la clairance plasmatique est d'environ 50 l/heure (coefficient de variation de 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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Ézétimibe

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

Rosuvastatine

Dans une étude portant sur des sujets présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, il n'y avait aucune preuve d'une exposition accrue à la rosuvastatine chez les sujets ayant des scores de Child-Pugh ≤ 7 . Cependant, 2 sujets avec des scores 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 Child-Pugh plus faibles. Il n'y a pas d'expérience chez les sujets avec des scores de Child-Pugh supérieurs à 9.

Insuffisance rénale

Ézétimibe

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (n = 8 ; ClCr moyen ≤ 30 ml/min/1,73 m²), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a été multipliée par environ 1,5 par rapport aux sujets sains (n = 9). Ce résultat n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale.

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

Rosuvastatine

Dans une étude portant sur des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale, l'insuffisance rénale légère à modérée n'a eu aucune influence sur la concentration plasmatique de rosuvastatine ou du métabolite N-desméthyl. Les sujets présentant une déficience sévère (ClCr < 30 ml/min) ont présenté une augmentation de 3 fois de la concentration plasmatique et une augmentation de 9 fois de la concentration du métabolite N-desméthyl par rapport aux volontaires sains. Les concentrations

plasmatiques de rosuvastatine à l'état d'équilibre chez les sujets sous hémodialyse étaient environ 50 % plus élevées que chez les volontaires sains.

Âge et sexe

Ézétimibe

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez les personnes âgées (≥ 65 ans) que chez les jeunes (18 à 45 ans). La réduction du LDL-C et le profil d'innocuité sont comparables entre les sujets âgés et jeunes traités par l'ézétimibe. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

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

Rosuvastatine

Il n'y avait pas d'effet cliniquement significatif de l'âge ou du sexe sur la pharmacocinétique de la rosuvastatine chez les adultes.

L'exposition chez les enfants et les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote semble être similaire ou inférieure à celle des patients adultes atteints de dyslipidémie (voir « Population pédiatrique » ci-dessous).

Course

Rosuvastatine

Les études pharmacocinétiques montrent une augmentation d'environ 2 fois de l'ASC et de la Cmax médianes chez les sujets asiatiques (Japonais, Chinois, Philippins, Vietnamiens et Coréens) par rapport aux Caucasiens. Les Indiens d'Asie présentent une augmentation d'environ 1,3 fois de l'AUC et de la Cmax médianes. Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique entre les groupes Caucasiens et Noirs.

Polymorphismes génétiques

Rosuvastatine

L'élimination des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris la rosuvastatine, implique les protéines de transport 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 dans la pratique clinique, mais pour les patients connus pour avoir ces types de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de rosuvastatine est recommandée.

Population pédiatrique

Ézétimibe

La pharmacocinétique de l'ézétimibe est similaire entre les enfants ≥ 6 ans et les adultes. Les données pharmacocinétiques dans la population pédiatrique < 6 ans ne sont pas disponibles. L'expérience clinique chez les patients pédiatriques et adolescents comprend des patients atteints d'HFH, d'HFH ou de sitostérolémie.

Rosuvastatine

Deux études pharmacocinétiques portant sur la rosuvastatine (administrée sous forme de comprimés) chez des patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote 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 temps sur une période de 2 ans.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 par statines seules. Ceci est attribué aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans le traitement de co-administration. Aucune interaction de ce type ne s'est produite dans les études cliniques. Les myopathies ne sont apparues chez les rats qu'après une exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique humaine (environ 20 fois le niveau d'ASC pour les statines et 500 à 2 000 fois le niveau d'AUC pour les métabolites actifs).

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

Dans une série d' *essais in vivo et in vitro*, l'ézétimibe, administré seul ou administré en concomitance avec des statines, n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Ézétimibe

Des études animales sur la toxicité chronique de l'ézétimibe n'ont identifié aucun organe cible pour les effets toxiques. Chez les chiens traités pendant 4 semaines avec de l'ézétimibe ($\geq 0,03$ 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 sur des chiens ayant reçu des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, aucune augmentation de l'incidence de la cholélithiase ou d'autres effets hépatobiliaires n'a été observée. L'importance de ces données pour l'homme n'est pas connue. Un risque lithogénique associé à l'utilisation thérapeutique de l'ézétimibe ne peut être exclu.

Les tests de cancérogénicité à long terme sur l'ézétimibe étaient négatifs.

L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles, ni ne s'est avéré tératogène chez les rats ou les lapins, ni n'a affecté le développement prénatal ou postnatal. L'ézétimibe a franchi la barrière placentaire chez des rates et des lapines gravides ayant reçu des doses multiples de 1 000 mg/kg/jour.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a entraîné des effets embryolétaux.

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 de cancérogénicité. Aucun test spécifique n'a été évalué pour déterminer les effets sur hERG. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique étaient les suivants : Dans les études de toxicité à doses répétées, des modifications histopathologiques du foie, probablement dues à l'action pharmacologique de la rosuvastatine, ont été observées chez la souris, le rat et, 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 pour la reproduction était évidente chez les rats, avec une réduction de la taille des portées, du poids de la portée 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Crospovidone de type A
Croscarmellose sodium
Laurilsulfate de sodium
Povidone K 30
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PA/AL/PVC/aluminium contenant 28, 30, 56, 60, 84 et 90 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Biodemada Sp. z o.o.
ul. Karowa 31a
00-324 Warszawa
Pologne

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

Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 5 mg/10 mg comprimés: BE665150
Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 10 mg/10 mg comprimés: BE665151
Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 20 mg/10 mg comprimés: BE665152
Rosuvastatin/Ezetimibe Biodemada 40 mg/10 mg comprimés: BE665153

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

Date de première autorisation: 07/10/2025

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2026.