ANSM - Mis à jour le : 22/07/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ 10 mg/40 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 40 mg de simvastatine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 224,7 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé brun clair, tacheté, rond, de 10 mm de diamètre, biconvexe, sans inscription sur une face et avec « 513 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention des événements cardiovasculaires

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), précédemment traités ou non par une statine.

Hypercholestérolémie

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients 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 déjà traités avec une statine et de l'ézétimibe.

Hypercholestérolémie Familiale Homozygote (HFHo)

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par exemple : aphérèse des LDL).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypercholestérolémie

Pendant toute la durée du traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, le patient devra suivre un régime hypolipémiant adapté.

Voie orale.

La posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est de 10 mg/10 mg par jour à 10 mg/80 mg par jour administrés le soir. Tous les dosages peuvent ne pas être disponibles dans tous les états membres. La posologie usuelle est de 10 mg/20 mg par jour ou 10 mg/40 mg par jour en une prise le soir.

La posologie de 10 mg/80 mg par jour est uniquement recommandée chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère, un risque élevé de complications cardiovasculaires, et n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le taux de LDL-cholestérol, les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte en début de traitement ou lors de l'ajustement de posologie.

La posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ (voir rubrique 5.1 Tableau 2) ainsi que de la réponse au traitement hypolipémiant en cours.

Les ajustements posologiques, si nécessaires, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines.

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ peut être pris pendant ou en dehors des repas. Le comprimé ne doit pas être cassé.

Patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA

Dans l'étude évaluant la réduction du risque d'événements cardiovasculaires (IMPROVE-IT), la dose initiale a été de 10 mg/40 mg par jour le soir. La dose de 10 mg/80 mg n'est recommandée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels.

Hypercholestérolémie Familiale Homozygote

La posologie initiale recommandée d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10 mg/40 mg par jour administrés le soir. La dose de 10 mg/80 mg n'est recommandée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels (voir ci-dessous, rubriques 4.3 et 4.4).

Chez ces patients, EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ peut être utilisé comme traitement adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par exemple : aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.

Chez les patients traités par lomitapide en association avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, la dose d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne doit pas dépasser 10 mg/40 mg par jour (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Administration en association avec d'autres médicaments

L'administration d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ se fera soit ? 2 heures avant ou ? 4 heures après l'administration de chélateurs d'acide biliaire.

En association avec de l'amiodarone, de l'amlodipine, du vérapamil, du diltiazem ou des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir la posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne devra pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

En association avec de la niacine à doses hypolipémiantes (? 1 g/jour), la posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne devra pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

Adolescents ? 10 ans (garçons pubères de stade II et plus de l'échelle de Tanner ; jeunes filles pubères depuis au moins 1 an) : l'expérience clinique chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) est limitée. La dose initiale recommandée est de 10 mg/10 mg une fois par jour le soir. La posologie recommandée est de 10 mg/10 mg jusqu'à la dose maximale de 10 mg/40 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Enfants 10 ans : EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 10 ans, du fait d'un manque de données sur la tolérance et l'efficacité (voir rubrique 5.2). L'expérience chez les enfants prépubères est limitée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n’est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5 à 6). Le traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ n’est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7 à 9) ou sévère (score de Child-Pugh > 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé ? 60 mL/min/1,73 m²).

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques ayant un débit de filtration glomérulaire estimé 60 mL/min/1,73 m², la dose recommandée d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est de 10 mg/20 mg, une fois par jour le soir (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Les posologies supérieures devront être instaurées avec précaution.

Mode d’administration

Voie orale. EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ peut être administré le soir, en une seule prise.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6),
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques,
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entrainant une augmentation de 5 fois ou plus de l’ASC) (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, inhibiteurs de protéase du VIH [tel que nelfinavir], bocéprévir, télaprévir, néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat) (voir rubriques 4.4 et 4.5),
- Administration concomitante de gemfibrozil, de ciclosporine ou de danazol (voir rubriques 4.4 et 4.5),

- Chez les patients présentant une HFHo, administration concomitante de lomitapide à des doses d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ supérieures à 10 mg/40 mg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/rhabdomyolyse

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

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ contient de la simvastatine. La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, entraîne parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire se traduit parfois par une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie. De très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est majoré par une augmentation plasmatique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (par exemple des taux plasmatiques élevés de simvastatine et de simvastatine acide), pouvant être dû en partie à des médicaments qui interagissent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou les transporteurs (voir rubrique 4.5).

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose de simvastatine. Dans une base de données d'essais cliniques, 41 413 patients ont été traités par la simvastatine. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont participé à des études avec un suivi moyen d'au moins 4 ans (médiane). L'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 0,03 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,61 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.

Dans une étude clinique, réalisée chez des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, traités par 80 mg/jour de simvastatine (suivi moyen de 6,7 ans), l'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 1,0 % chez les patients recevant 80 mg/jour de simvastatine par rapport à 0,02 % chez les patients recevant 20 mg/jour de simvastatine. Environ la moitié de ces atteintes musculaires ont été observées pendant la première année de traitement. L'incidence des atteintes musculaires observée chaque année suivante a été d'environ 0,1 % (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par ézétimibe/simvastatine 10 mg/80 mg, comparé à ceux traités par d'autres statines et dont l'efficacité hypocholestérolémiante sur le cholestérol LDL est similaire. Par conséquent, la dose d'ézétimibe/simvastatine 10 mg/80 mg ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère et à haut risque de complications cardiovasculaires et qui n'ont pas atteint les résultats espérés à des doses moins élevées et pour lesquels le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel. Les patients sous ézétimibe/simvastatine 10 mg/80 mg, nécessitant un autre médicament avec lequel il existe une interaction, devront recevoir une dose inférieure d'ézétimibe/simvastatine ou passer à un traitement par une autre statine ayant un risque moindre d'interaction (voir ci-dessous « Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquées par des interactions médicamenteuses » et les rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial), 18 144 patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA ont reçu soit ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg par jour (n = 9067), soit simvastatine 40 mg par jour (n = 9077). Au cours d'un suivi médian de 6,0 ans, l'incidence des myopathies a été

de 0,2 % pour ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % pour simvastatine, les myopathies étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ? 10 x LSN ou avec deux résultats consécutifs de CPK ? 5 et 10 x LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % avec ézétimibe/simvastatine et de 0,2 % avec la simvastatine, la rhabdomyolyse étant définie comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ? 10 x LSN et une atteinte rénale prouvée, ou avec des CPK ? 5 x LSN et 10 x LSN à deux reprises consécutives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK sériques ? 10 000 UI/L sans atteinte rénale prouvée (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique randomisée, plus de 9 000 patients insuffisants rénaux chroniques ont reçu ézétimibe/simvastatine 10 mg/20 mg 1 fois par jour (n = 4 650) ou du placebo (n = 4 620) (suivi de 4,9 années [médiane]). L'incidence des atteintes musculaires était de 0,2 % pour ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % pour le placebo (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique durant laquelle des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ont été traités avec 40 mg/jour de simvastatine (suivi médian 3,9 ans), l'incidence des myopathies était approximativement de 0,05 % chez les patients non-chinois (n = 7 367) comparée à 0,24 % chez les patients chinois (n = 5 468). Etant donné que toute la population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, la prudence doit être de mise en prescrivant EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ aux patients asiatiques et la dose nécessaire la plus faible devra être utilisée.

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

Fonction réduite des protéines de transport

Une fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP peut augmenter l'exposition systémique à la simvastatine acide et augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (par exemple avec la ciclosporine) ou survenir chez les patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine acide et un plus grand risque de myopathie. Le risque de myopathie liée à une forte dose (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 % en général, sans test génétique. Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités avec une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (voir rubrique 5.2). S’il est connu, le génotype correspondant à la présence de l'allèle C devrait être considéré dans l’évaluation du bénéfice/risque du patient avant de prescrire une dose de 80 mg de simvastatine et les doses élevées devraient être évitées chez les porteurs du génotype CC. Cependant, l'absence de ce gène, une fois le génotype établi, n’exclut pas la survenue d’une myopathie.

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 CPK car cela en rendrait l’interprétation difficile. Si le taux de CPK à l’état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 x LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement

Tous les patients débutant un traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ou ceux dont l’augmentation de la posologie est en cours doivent être informés du risque d’atteinte

musculaire et de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposant à la survenue d'une rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur basale de référence, le taux de CPK doit être mesuré avant d'initier un traitement dans les situations suivantes :

- patients âgés (? 65 ans),
- population féminine,
- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie non contrôlée,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire,
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate,
- abus d'alcool.

Dans de telles situations, le risque du traitement doit être pris en compte par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée. Si un patient a déjà présenté des troubles musculaires avec un fibrate ou une statine, le traitement avec un médicament contenant une statine (tel qu'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ) ne sera initié qu'avec prudence. Si la valeur basale de CPK est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement ne devra pas être initié.

Pendant le traitement

La survenue de douleurs, faiblesse ou crampes musculaires chez un patient traité par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, impose de mesurer la CPK. Si, en l'absence d'effort intensif, la valeur est significativement élevée (> 5 x LSN), le traitement doit être arrêté. Si les symptômes musculaires sont sévères et provoquent une gêne quotidienne, même si la valeur de CPK est 5 x LSN, l'arrêt du traitement peut être envisagé. Si une atteinte musculaire est suspectée pour une toute autre raison, le traitement doit être arrêté.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine (voir rubrique 4.8).

Si les symptômes disparaissent et si la valeur de CPK redevient normale, une réintroduction d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ou l'introduction d'une autre statine peut être envisagée à la posologie la plus faible et sous surveillance étroite.

Un taux plus élevé de myopathie a été observé chez les patients dont la posologie a été augmentée à 80 mg de simvastatine (voir rubrique 5.1).

Des analyses régulières des CPK sont recommandées afin de pouvoir identifier les atteintes musculaires infra-cliniques. Cependant, il n'est pas certain que ce type de suivi puisse prévenir les atteintes musculaires.

Le traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ doit être transitoirement interrompu quelques jours avant une intervention chirurgicale majeure programmée et lors de la survenue d'un épisode médical ou chirurgical majeur.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (voir également rubrique 4.5)

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tel que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir la néfazodone, les médicaments contenant du cobicistat), ainsi que la ciclosporine, le danazol et le gemfibrozil. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

En raison de la présence de simvastatine dans EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (? 1 g/jour), d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem avec certaines doses d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le risque d'atteinte musculaire y compris la rhabdomyolyse peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ. Ce risque peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante de lomitapide avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ chez les patients présentant une HFHo (voir rubrique 4.5).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ et d'itraconazole, de kétoconazole, de posaconazole, de voriconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH (tel que le nelfinavir), de bocéprévir, de télaprévir, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine, de néfazodone et de médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entrainant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) s'avère indispensable, la prise d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ doit être interrompue (et l'utilisation d'une autre statine doit être envisagée) pendant la durée du traitement. L'association d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 (fluconazole, vérapamil, diltiazem) doit également être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ doit être évitée.

La simvastatine ne doit pas être co-administrée avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours qui suivent l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. Chez les patients chez lesquels l'utilisation d'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont des cas mortels) ont été rapportés chez des patients recevant cette association (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 fragilité 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 co-administration d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ et d'acide fusidique doit être considérée au cas par cas et sous surveillance médicale attentive.

L'utilisation concomitante d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ à des posologies > 10 mg/20 mg par jour et de niacine à des doses hypolipémiantes (? 1 g/jour) doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (voir rubriques 4.2 et 4.5).

En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (? 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés. Chacun de ces médicaments pris séparément,

peut entraîner des atteintes musculaires.

Lors d'une étude clinique (suivi médian 3,9 ans) incluant des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire avec des taux de LDL-cholestérol bien contrôlés par 40 mg/jour de simvastatine avec ou sans ézétimibe 10 mg, il n'y a eu aucun bénéfice supplémentaire sur les évènements cardiovasculaires consécutif à l'ajout de la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (? 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de l'association de la simvastatine avec la niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (? 1 g/jour) ou avec des produits contenant de la niacine (acide nicotinique) doit être soigneusement évalué par le prescripteur. Les signes et symptômes de douleurs musculaires, de sensibilité ou faiblesse musculaires, devront être étroitement surveillés particulièrement pendant les premiers mois de traitement, et lorsque la posologie de l'un ou l'autre des médicaments est augmentée.

De plus, dans cette étude, l'incidence des myopathies était approximativement de 0,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg, comparée à 1,24 % chez les patients chinois traités par 40 mg de simvastatine ou par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg et l'association acide nicotinique à libération modifiée/laropiprant 2 000 mg/40 mg. Etant donné que la seule population asiatique évaluée dans cet essai clinique était chinoise, et que l'incidence des myopathies est plus élevée chez les patients chinois comparée aux patients non-chinois, la co-administration d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ avec des doses hypolipémiantes de niacine (acide nicotinique) (? 1 g/jour) n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.

L'acipimox possède une structure proche de celle de l'acide nicotinique. Bien que l'acipimox n'ait pas été étudié, le risque de toxicité musculaire peut être similaire à celui de l'acide nicotinique.

L'utilisation concomitante d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ à des posologies > 10 mg/20 mg par jour et d'amiodarone, d'amlodipine, de vérapamil ou de diltiazem doit être évitée. Chez les patients présentant une HFHo, l'utilisation concomitante d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ à des posologies > 10 mg/40 mg par jour avec du lomitapide doit être évitée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, à des doses thérapeutiques de façon concomitante avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, en particulier les fortes doses d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, ont un risque accru d'atteinte musculaire. En cas de co-administration d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (agents multipliant par 2 à 5 l'ASC), un ajustement de la posologie peut être nécessaire. Pour certains inhibiteurs modérés du CYP3A4, par exemple le diltiazem, une dose maximale de 10 mg/20 mg d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est recommandée (voir rubrique 4.2).

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que elbasvir et grazoprévir) peut entrainer une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie ; par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite.

L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec la simvastatine n'a pas été étudiée ; cependant, **la dose d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ 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 rubrique 4.5).

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'ézétimibe/simvastatine administré en association avec des fibrates n'ont pas été étudiées. Il y a une augmentation du risque d'atteinte musculaire quand la simvastatine est administrée simultanément avec les fibrates (notamment le gemfibrozil). Par conséquent, l'utilisation concomitante du gemfibrozil et d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et l'utilisation concomitante avec les autres fibrates n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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 que simvastatine et ézétimibe/simvastatine) 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 entrainer une myopathie et/ou une rhabdomyolyse lorsqu'ils sont administrés seuls. Un arrêt temporaire d'ézétimibe/simvastatine 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 que simvastatine et ézétimibe/simvastatine) et pour plus de conseils sur la surveillance (voir rubrique 4.5).

Enzymes hépatiques

Dans les études cliniques contrôlées, des élévations consécutives des transaminases sériques (> 3 x LSN) sont survenues chez des patients recevant de l'ézétimibe et de la simvastatine (voir rubrique 4.8).

Dans l'étude randomisée IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial), 18 144 patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA ont reçu soit ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg une fois par jour (n = 9067), soit simvastatine 40 mg par jour (n = 9077).

Au cours d'un suivi médian de 6,0 ans, l'incidence des élévations consécutives des transaminases sériques (? 3 x LSN) a été de 2,5 % avec ézétimibe/simvastatine et de 2,3 % avec la simvastatine (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique randomisée, plus de 9 000 patients insuffisants rénaux chroniques ont reçu ézétimibe/simvastatine 10 mg/20 mg 1 fois par jour (n = 4 650) ou du placebo (n = 4 620) (suivi de 4,9 années [médiane]). L'incidence des élévations consécutives des transaminases sériques (> 3 x LSN) était de 0,7 % pour ézétimibe/simvastatine et 0,6 % pour le placebo (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, puis ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 10 mg/80 mg par jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 10 mg/80 mg par jour, puis périodiquement ensuite (par exemple, 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3 x LSN, le traitement devra être interrompu. A noter que les ALAT peuvent émaner des muscles, par conséquent une augmentation des ALAT et des CK peuvent être le signe d'une atteinte musculaire (voir ci-dessus « Myopathie/Rhabdomyolyse »).

Depuis la mise sur le marché, de rares cas d'insuffisance hépatique fatals et non fatals ont été rapportés chez des patients prenant des statines, incluant la simvastatine. Si des lésions hépatiques graves avec des symptômes cliniques et/ou une hyperbilirubinémie ou une jaunisse surviennent pendant le traitement par ézétimibe/simvastatine, arrêter rapidement le traitement.

Si aucune autre cause n'est trouvée, ne pas recommencer le traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ.

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Insuffisance hépatique

Chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus, EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ n'est

pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent, 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, augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Population pédiatrique

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

Dans cette étude contrôlée limitée, aucun effet n'a généralement été décelé sur la croissance ou la maturité sexuelle des adolescents garçons ou filles, ni sur la durée du cycle menstruel des filles. Cependant, les effets de l'ézétimibe sur la croissance ou la maturité sexuelle n'ont pas été étudiés au-delà de 33 semaines de traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe co-administré à des doses de plus de 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans.

L'ézétimibe n'a pas été étudié chez des patients de moins de 10 ans ou chez des filles avant l'apparition des premières règles, (voir rubriques 4.2 et 4.8)

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

Fibrates

L'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association n'ont pas été établies (voir ci-dessus et rubriques 4.3 et 4.5).

Anticoagulants

Si EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est associé à la warfarine, 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).

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathies interstitielles 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 EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ doit être interrompu.

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ contient du lactose et du sodium

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est 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 Co-A réductase. Des médicaments ou produits à base de plantes qui inhibent certains enzymes (par exemple le CYP3A4) et/ou transporteurs (par exemple l'OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de simvastatine et simvastatine acide et entraîner un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse.

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

Interactions pharmacodynamiques

Interactions avec des hypolipémiants pouvant provoquer des atteintes musculaires lorsqu'ils sont administrés seuls

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante de simvastatine et de fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique de la simvastatine avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (voir ci-dessous « Interactions pharmacocinétiques » et rubriques 4.3 et 4.4). En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (? 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (voir rubrique 4.4).

Les fibrates peuvent majorer l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner une lithiase biliaire. Une étude préclinique réalisée chez le chien a montré que l'ézétimibe augmentait la teneur en cholestérol de la bile vésiculaire (voir rubrique 5.3). Bien que la signification de ces résultats chez l'Homme ne soit pas établie, l'association d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ et de fibrates n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Les recommandations de prescription en cas d'interaction sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après ; voir aussi les rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse

Médicaments	Recommandations de prescription

Puissants inhibiteurs du CYP3A4, tels que : Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de protéase du VIH (tel que nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	**Contre-indiqués avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ**
Autres fibrates Acide fusidique	Déconseillés avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ
Palbociclib	L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Ribociclib	L'administration concomitante doit être évitée.
Niacine (acide nicotinique) (? 1 g/jour)	Patients asiatiques : déconseillé avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ
Amiodarone Amlodipine Vérapamil Diltiazem Niacine (? 1 g/jour) Elbasvir Grazoprévir	Ne pas dépasser 10 mg/20 mg par jour d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ
Lomitapide	Chez les patients présentant une HFHo, ne pas dépasser une dose de 10 mg/40 mg par jour d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ
Jus de pamplemousse	Eviter le jus de pamplemousse durant le traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ

Daptomycine	Un arrêt temporaire d' EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ 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)

Effets d'autres médicaments sur EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ

+ Niacine

Dans une étude réalisée chez 15 adultes volontaires sains, l'administration simultanée d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE (10 mg/20 mg par jour pendant 7 jours) et de comprimés à libération prolongée de NIASPAN® (1000 mg pendant 2 jours et 2000 mg pendant 5 jours, après un petit-déjeuner pauvre en graisses) a provoqué une légère augmentation des aires sous la courbe moyennes de la niacine (22 %) et de l'acide nicotinurique (19 %). Dans cette même étude, l'administration simultanée de NIASPAN® a augmenté légèrement les aires sous la courbe moyennes de l'ézétimibe (9 %), de l'ézétimibe total (26 %), de la simvastatine (20 %) et de la simvastatine acide (35 %) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec des doses plus élevées de simvastatine.

Ezétimibe

+ Antiacides

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

+ Cholestyramine

L'administration simultanée de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-Cholestérol observée liée à l'association ézétimibe/simvastatine 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 fixe 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 7ème jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant de ?10 % à +51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de ciclosporine. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézétimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux.

L'administration concomitante d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ et de ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

+ Fibrates

L’administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d’ézétimibe, respectivement d’environ 1,5 et 1,7 fois ; ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, l’association d’EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ avec le gemfibrozil est contre-indiquée et est déconseillée avec les autres fibrates (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Simvastatine

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d’atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l’activité plasmatique inhibitrice de l'HMG-CoA réductase lors d’un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l’itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l’érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH (tel que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat. L’administration concomitante d’itraconazole a multiplié par plus de 10 l’exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l’exposition à la simvastatine acide.

L’utilisation concomitante de la simvastatine avec l’itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tel que le nelfinavir), le bocéprévir, le télaprévir, l’érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les médicaments contenant du cobicistat est contre-indiquée ainsi qu'avec le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (voir rubrique 4.3).

Si un traitement par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entrainant une augmentation de 5 fois ou plus de l’ASC) ne peut être évité, EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ doit être interrompu pendant la durée du traitement (et l’utilisation d’une autre statine doit être envisagée). L’association d’EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 (fluconazole, vérapamil ou diltiazem) doit être effectuée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

+ Fluconazole

De rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'association de simvastatine et de fluconazole (voir rubrique 4.4).

+ Ciclosporine

Le risque d’atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l’utilisation concomitante de ciclosporine avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ; par conséquent, l'utilisation de la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Bien que le mécanisme d’action ne soit pas complètement élucidé, il a été montré que la ciclosporine augmente l’ASC des inhibiteurs de l’HMG-CoA réductase ; l’augmentation de l’ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l’inhibition du CYP3A4 et/ou de la protéine de transport OATP1B1.

+ Danazol

Le risque d’atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l’utilisation concomitante de danazol avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, par conséquent l'utilisation du danazol est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

+ Gemfibrozil

Le gemfibrozil augmente l’ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut-être en raison d’une inhibition de la glucuroconjugaison et/ou de la protéine de transport OATP1B1 (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'administration concomitante avec le gemfibrozil est contre-indiquée.

+ Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris une rhabdomyolyse, peut être augmenté en cas de co-administration d'acide fusidique systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu’il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas

de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. La co-administration de cette association peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues des deux médicaments. Si le traitement par l'acide fusidique est nécessaire, le traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir également la rubrique 4.4.

+ Amiodarone

L'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Dans un essai clinique, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone. Par conséquent, la dose d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour chez les patients traités de façon concomitante par amiodarone.

+ Inhibiteurs calciques

- Vérapamil

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine à la dose de 40 ou 80 mg (voir rubrique 4.4). Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de simvastatine et de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du vérapamil, la posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour.

- Diltiazem

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80 mg de simvastatine (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem avec la simvastatine a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour.

- Amlodipine

Les patients traités de façon concomitante par l'amlodipine et la simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amlodipine, la posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour.

+ Lomitapide

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse peut être augmenté en cas d'administration concomitante de lomitapide avec la simvastatine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Par conséquent, chez les patients présentant une HFHo et traités de façon concomitante avec du lomitapide, la posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne doit pas dépasser 10 mg/40 mg par jour.

+ Ticagrélor

L'administration concomitante du ticagrélor avec la simvastatine a augmenté de 81 % la C_{max} de la simvastatine et de 56 % son ASC, et elle a augmenté de 64 % la C_{max} de la simvastatine acide et de 52 % son ASC, les valeurs individuelles étant multipliées par 2 à 3 dans certains cas.

L'administration concomitante de ticagrélor avec des doses de simvastatine dépassant 40 mg/jour pourrait causer des effets indésirables dus à la simvastatine qu'il convient d'évaluer par

rapport aux bénéfices potentiels. La simvastatine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du ticagrélor. L'administration concomitante de ticagrélor avec des doses de simvastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée.

+ Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4

Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, de façon concomitante avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, en particulier les fortes doses d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, ont un risque accru d'atteinte musculaire (voir rubrique 4.4).

+ Inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1

La simvastatine acide est un substrat de la protéine de transport OATP1B1. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéine de transport OATP1B1 pourrait conduire à des concentrations plasmatiques augmentées de simvastatine acide et à un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.3 et 4.4).

+ Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP)

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP, y compris ceux contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

+ Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus d'1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 mL de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

+ Colchicine

Des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients prenant cette association.

+ Rifampicine

La rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4, les patients qui débutent un traitement au long cours par rifampicine (par ex. traitement de la tuberculose) peuvent avoir une perte de l'efficacité de la simvastatine. Dans une étude pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'administration de rifampicine a diminué de 93 % l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique de la simvastatine acide.

+ Acide nicotinique

Des cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été observés avec la simvastatine associée avec des doses hypolipémiantes (? 1 g/jour) d'acide nicotinique (voir rubrique 4.4).

+ Daptomycine

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse peut être plus élevé lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que simvastatine et ézétimibe/simvastatine) avec la daptomycine (voir rubrique 4.4).

Effets d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ 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/SIMVASTATINE SANDOZ 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).

Simvastatine

La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

+ Anticoagulants oraux

Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des AVK : le temps de prothrombine, exprimé en INR, a augmenté d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des AVK, l'INR doit être déterminé avant l'introduction d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative de l'INR. Une fois la stabilité de l'INR documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous AVK. Si la posologie d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou à des modifications de l'INR chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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/SIMVASTATINE SANDOZ

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est contre-indiqué pendant la grossesse. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'ézétimibe/simvastatine pendant la grossesse. Les études animales sur l'association ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

SIMVASTATINE

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine 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. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à la simvastatine ou à un autre inhibiteur de la HMG?CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était

statistiquement suffisant pour exclure une augmentation ? à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'incidence des anomalies congénitales dans la descendance des patients prenant la simvastatine ou un autre inhibiteur de la HMG?CoA réductase étroitement apparenté diffère de celle observée dans la population générale, le traitement de la mère par la simvastatine peut réduire les taux fœtaux de mévalonate qui est un précurseur de la biosynthèse du cholestérol. Pour cette raison, EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, chez la femme souhaitant le devenir ou pensant l'être. Le traitement par EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ sera interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce qu'il ait été établi que la femme n'est pas enceinte (voir rubrique 4.3).

EZÉTIMIBE

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

Allaitement

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est contre-indiqué pendant l'allaitement. Des études réalisées chez le rat ont montré que l'ézétimibe est sécrété dans le lait maternel. Aucune donnée n'existe sur la sécrétion des substances actives d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ dans le lait maternel chez la femme (voir rubrique 4.3).

Fertilité

EZÉTIMIBE

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de l'ézétimibe sur la fertilité humaine. L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

SIMVASTATINE

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de la simvastatine sur la fertilité humaine. La simvastatine n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâle et femelle (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés.

4.8. Effets indésirables

Tableau des effets indésirables (études cliniques)

La sécurité d'emploi d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ (équivalente à l'association ézétimibe/simvastatine) a été évaluée chez environ 12 000 patients dans les études cliniques.

Les événements indésirables sont classés par ordre de fréquence, selon l'ordre suivant : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1 /10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000) y compris les cas isolés, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par ézétimibe/simvastatine (N = 2404) et à une incidence plus grande qu'avec le placebo (N = 1340).

Effets indésirables observés avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE à une plus grande incidence qu'avec le placebo

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Etourdissements, maux de tête	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, gêne abdominale, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, crampes musculaires, faiblesse musculaire, gêne musculo-squelettique, douleurs cervicales, douleurs des extrémités	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fatigue, malaise, œdème périphérique	Peu fréquent
Investigations	Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation des CPK	Fréquent
	Augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'uricémie, augmentation de la ?-glutamyl transférase, augmentation de l'INR, présence de protéine dans les urines, diminution de poids	Peu fréquent

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par ézétimibe/simvastatine (N = 9595) et à une incidence plus grande qu’avec les statines administrées seules (N = 8883).

Effets indésirables observés avec EZETIMIBE/SIMVASTATINE à une plus grande incidence qu’avec les statines

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Maux de tête, paresthésies	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Météorisme abdominal, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, reflux gastro-œsophagien, vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash, urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Fréquent

Arthralgie, douleurs dorsales, crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique, douleurs des extrémités	Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, douleur à la poitrine, fatigue, œdème périphérique	Peu fréquent
Investigations	Augmentation des ALAT et/ou ASAT,	Fréquent
	Augmentation de la bilirubinémie, augmentation des CPK, augmentation de la ?-glutamyl transférase	Peu fréquent

Population pédiatrique

Dans une étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT (? 3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 3 % (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, versus 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des CPK (? 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Cet essai n'avait pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares.

Patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA

Dans l'étude IMPROVE-IT (voir rubrique 5.1), menée chez 18144 patients traités soit par ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9067 ; dont 6 % a reçu une posologie augmentée à 10 mg/80 mg d’ézétimibe/simvastatine), soit par simvastatine 40 mg (n = 9077 ; dont 27 % a reçu une posologie augmentée à 80 mg de simvastatine), les profils de sécurité ont été similaires pendant une période médiane de suivi de 6,0 ans. Les taux d'arrêt de traitement dus aux effets indésirables ont été de 10,6 % pour les patients traités par ézétimibe/simvastatine et de 10,1 % pour les patients traités par la simvastatine.

L'incidence des myopathies a été de 0,2 % avec ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % avec la simvastatine ; les myopathies étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ? 10 x LSN ou avec deux résultats consécutifs de CPK ? 5 x LSN et 10 x LSN.

L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % avec ézétimibe/simvastatine et de 0,2 % avec la simvastatine, les rhabdomyolyses étant définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques ? 10 x LSN avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK ? 5 x LSN et 10 x LSN à deux reprises consécutives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK ? 10 000 UI/L sans atteinte rénale prouvée. L'incidence des élévations successives des transaminases (? 3 x LSN) a été de 2,5 % avec ézétimibe/simvastatine et de 2,3 % avec la simvastatine (voir rubrique 4.4). Des effets indésirables liés à la vésicule biliaire ont été rapportés chez 3,1 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine versus 3,5 % des patients traités par simvastatine. L'incidence des hospitalisations pour une cholécystectomie a été de 1,5 % dans les deux groupes de traitement. Des cancers (définis comme toute nouvelle tumeur maligne) ont été diagnostiqués au cours de l’étude chez 9,4 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine versus 9,5 % des patients traités par simvastatine.

Patients insuffisants rénaux chroniques

Dans l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (voir rubrique 5.1), menée chez plus de 9000 patients traités par ézétimibe/simvastatine 10 mg/20 mg 1 fois par jour (n = 4650) ou du placebo (n = 4620), les profils de sécurité ont été comparables pendant une période de suivi de 4,9 années (médiane). Dans cet essai, seuls les effets indésirables graves et les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été rapportés. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables étaient comparables (10,4 % chez les patients traités par ézétimibe/simvastatine, et 9,8 % chez ceux traités par placebo). L'incidence des atteintes musculaires/rhabdomyolyse était de 0,2 % chez les patients traités par ézétimibe/simvastatine et de 0,1 % chez ceux traités par placebo. L'incidence des élévations consécutives des transaminases sériques (> 3 x LSN) était de 0,7 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine comparé à 0,6 % de ceux traités par placebo (voir rubrique 4.4). Dans cet essai, il n'y a pas eu d'augmentation significative des effets indésirables pré-spécifiés, tels que cancer (9,4 % pour ézétimibe/simvastatine et 9,5 % pour le placebo), hépatite, cholécystectomie ou complication de calculs biliaires ou de pancréatite.

Valeurs biologiques

Dans les études cliniques conduites en association, l'incidence des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ? 3 x LSN, consécutives) était de 1,7 % pour les patients traités par ézétimibe/simvastatine. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, les valeurs reviennent à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4).

Des élévations cliniquement significatives des CPK (? 10 x LSN) ont été observées chez 0,2 % des patients traités par ézétimibe/simvastatine.

Depuis la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'ézétimibe/simvastatine ou au cours des essais cliniques ou depuis la commercialisation de chacun des composants d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ.

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie, anémie.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité incluant les réactions anaphylactiques (très rare).

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains des éléments suivants : angiœdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, réaction de photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Affections du système nerveux : neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, myasthénie (indéterminée).

Affections oculaires : vision trouble, troubles visuels (rare), myasthénie oculaire (indéterminée).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, dyspnée, pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales : constipation, pancréatite, gastrite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, érythème polymorphe, rash, urticaire, angiœdème, éruptions lichénoïdes médicamenteuses (très rare).

Affections musculo-squelettiques et systémiques : crampes musculaires, atteintes musculaires* (dont myosite), déchirure musculaire (très rare), rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4), tendinopathies, parfois compliquées d'une rupture, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) (fréquence indéterminée)**.

* Dans une étude clinique, des cas de myopathie sont apparus plus fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de simvastatine, par rapport aux patients traités par

20 mg/jour (1,0 % vs 0,02 %, respectivement) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

** De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par : une faiblesse musculaire proximale persistante et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine ; une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ; une amélioration sous traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : perte de l'appétit.

Affections vasculaires : bouffées de chaleur, hypertension.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur.

Affections hépatobiliaires : hépatite/ictère, insuffisance hépatique fatale et non fatale, lithiase biliaire, cholécystite.

Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonctionnement érectile, gynécomastie (très rare).

Affections psychiatriques : dépression, insomnie.

Valeurs biologiques : élévation des phosphatases alcalines, anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques.

Des élévations des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont la simvastatine.

Depuis la commercialisation, de rares cas de déficience cognitive ont été rapportés (tels que perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles mnésiques, confusion) associés au traitement par statine, dont la simvastatine. Les cas rapportés sont généralement non graves, et réversibles après arrêt du traitement par statine, avec des délais variables d'apparition des symptômes (de 1 jour à des années) et de disparition des symptômes (moyenne de 3 semaines).

Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- troubles du sommeil, incluant les cauchemars,
- troubles sexuels,
- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun > 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédent 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

EZETIMIBE/SIMVASTATINE

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisées. L'association d'ézétimibe (1000 mg/kg) et de simvastatine (1000 mg/kg) a

été bien tolérée dans les études de toxicité aiguë par voie orale chez la souris et le rat. Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé chez ces animaux. L'estimation de la DL_{50} par voie orale a été pour les deux espèces ? 1000 mg/kg pour l'ézétimibe ? 1000 mg/kg pour la simvastatine.

EZÉTIMIBE

Dans des études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour à 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou 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'événement indésirable grave.

Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des doses orales uniques de 5000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3000 mg/kg chez le chien.

SIMVASTATINE

Quelques cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale prise était de 3,6 g. Tous les patients ont guéri sans séquelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents hypolipémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association à d'autres agents hypolipémiants - Code ATC : C10BA02.

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ (ézétimibe/simvastatine) est un agent hypolipémiant qui inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés et inhibe la synthèse endogène du cholestérol.

Mécanisme d'action

EZETIMIBE/SIMVASTATINE

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ contient de l'ézétimibe et de la simvastatine, deux hypolipémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ réduit le cholestérol total (C-total), le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo?B), les triglycérides (TG) et le non-HDL-C (lié aux lipoprotéines de basse densité) et augmente le HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de haute densité) 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'agents hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1 – Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol entraînant une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément entraînent avec des mécanismes distincts une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de 2 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 [^{14}C]-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.

SIMVASTATINE

Après absorption orale, la simvastatine, lactone inactive, est hydrolysée dans le foie en forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG?CoA réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl CoA réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

La simvastatine abaisse les concentrations du LDL-cholestérol qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité.

Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-cholestérol) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

Efficacité et sécurité cliniques

Des études cliniques contrôlées ont montré que chez des patients ayant une hypercholestérolémie, ézétimibe/simvastatine diminue significativement le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B, les triglycérides et le non-HDL-cholestérol et augmente le HDL-cholestérol.

Prévention des événements cardiovasculaires

Ezétimibe/simvastatine a démontré sa capacité à réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients présentant une maladie coronaire avec un antécédent de SCA.

IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial) était une étude multicentrique, randomisée, en double-insu, menée versus comparateur actif chez 18 144 patients recrutés dans les 10 jours suivant une admission à l'hôpital pour syndrome coronarien aigu (SCA ; infarctus du myocarde aigu [IDM] ou angor instable). A l'inclusion, les patients avaient un taux de LDL-C soit ? 125 mg/dL (? 3,2 mmol/L) s'ils n'avaient pas de traitement hypolipémiant, soit ? 100 mg/dL (? 2,6 mmol/L) s'ils prenaient un traitement hypolipémiant. Tous les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir soit ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9067), soit simvastatine 40 mg (n = 9077) et ont été suivis pendant une période médiane de 6,0 ans.

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 déjà sous traitement hypolipémiant (n = 6390) et de 101 mg/dL (2,6 mmol/L) pour ceux sans traitement hypolipémiant 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 ézétimibe/simvastatine et de 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) dans le groupe simvastatine en monothérapie. Les valeurs lipidiques ont été principalement obtenues chez les patients poursuivant le traitement de l'étude.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'événement coronarien majeur (défini comme 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 ézétimibe/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 survenu chez 2572 des 9067 patients (taux de survie à 7 ans selon Kaplan-Meier [KM] de 32,72 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 2742 des 9077 patients (taux de survie à 7 ans selon l'analyse KM de 34,67 %) dans le groupe simvastatine seule (voir Figure 1 et Tableau 1). La mortalité totale est restée inchangée dans ce groupe à haut risque (voir Tableau 1).

Un bénéfice global a été observé pour tous les AVC ; cependant il y a eu une petite augmentation non-significative d'AVC hémorragique dans le groupe ézétimibe/simvastatine en comparaison avec le groupe statine seule (voir Tableau 1). 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 d'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 1

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

Résultat	EZETIMIBE/SIMVASTATINE 10 mg/40 mg[a] (N = 9067)		Simvastatine 40 mg[b] (N = 9077)		Hazard Ratio (IC 95 %)	Valeur p
	n	K-M %[c]	n	K-M %[c]		
Critère d'efficacité composite principal						
(Décès d'origine cardiovasculaire, événements coronariens majeurs et AVC non fatal)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887 ; 0,988)	0,016
Critère d'efficacité composite secondaire						
Décès d'origine coronarienne, infarctus du myocarde non fatal, revascularisation coronaire urgente après 30 jours	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847 ; 0,983)	0,016
Evénement coronarien majeur, AVC non fatal, décès (toutes causes)	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903 ; 0,996)	0,035
Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, toute revascularisation, AVC non fatal	2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897 ; 0,996)	0,035
Composants du critère d'efficacité composite principal et critères d'efficacité sélectionnés (premières apparitions d'un événement défini pouvant survenir à tout moment)						
Décès d'origine cardiovasculaire	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887 ; 1,127)	0,997
Evénement coronarien majeur :						

Infarctus du myocarde non fatal	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798 ; 0,950)	0,002
Angor instable nécessitant une hospitalisation	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846 ; 1,326)	0,618
Revascularisation coronaire après 30 jours	1690	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
Tout infarctus du myocarde (fatal et non fatal)	977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800 : 0,950)	0,002
Tout AVC (fatal et non fatal)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734 ; 1,001)	0,052
AVC non hémorragique [d]	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670 ; 0,939)	0,007
AVC hémorragique	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930 ; 2,040)	0,110
Décès toute cause	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914 ; 1,070)	0,782

a 6 % ont reçu une augmentation de la dose à 10 mg/80 mg d'ézétimibe/simvastatine

b 27 % ont reçu une augmentation de la dose à 80 mg de simvastatine

c Taux de survie à 7 ans de Kaplan-Meier

d inclut un AVC ischémique ou un AVC de type indéterminé

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 8 semaines, 240 patients ayant une hypercholestérolémie déjà traités par la simvastatine en monothérapie, mais n'atteignant pas l'objectif de LDL-C du NCEP (National Cholesterol Education Program - soit 2,6 à 4,1 mmol/l [1,0 à 1,6 g/l], selon les caractéristiques initiales), ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'ézétimibe, soit un placebo, en association avec le traitement par la simvastatine en cours.

Chez les patients traités par simvastatine et n'ayant pas atteint l'objectif de LDL-C lors du bilan initial (~ 80 %) :

- l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 76 % des patients randomisés traités par ézétimibe contre 21,5 % des patients sous placebo,
- en association au traitement par la simvastatine, la diminution correspondante du LDL-cholestérol était également significative entre l'ézétimibe et le placebo (27 % et 3 %, respectivement),
- de plus, en association avec la simvastatine, l'ézétimibe a significativement diminué le cholestérol total, les Apo?B et les triglycérides par rapport au placebo.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, 214 patients diabétiques de type 2 traités par des thiazolidinediones (rosiglitazone ou pioglitazone) depuis au moins 3 mois et par la simvastatine 20 mg depuis au moins 6 semaines avec une moyenne de LDL-cholestérol de 2,4 mmol/l (0,93 g/l), ont été randomisés pour recevoir soit la simvastatine 40 mg ou les substances actives associées équivalentes à ézétimibe/simvastatine 10 mg/20 mg. ézétimibe/simvastatine 10 mg/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose de simvastatine à 40 mg en réduisant davantage le LDL-C (?21 % et 0 %, respectivement), le cholestérol total (?14 % et ?1 %, respectivement), les Apo-B (?14 % et ?2 %, respectivement), et le non HDL-cholestérol (?20 % et ?2 %, respectivement), en plus de ré ductions observées avec la simvastatine 20 mg. Les résultats pour le HDL-C et les TG entre les deux groupes de traitement n'ont pas été significativement différents. Les résultats n'ont pas été

modifiés selon le type de traitement par thiazolidinediones.

L'efficacité des différentes posologies d'ézétimibe/simvastatine (10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg/jour) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, versus placebo, de 12 semaines, qui a inclus toutes les doses disponibles d'EZETIMIBE/SIMVASTATINE et les doses équivalentes de simvastatine.

La comparaison des patients ayant reçu toutes les doses d'ézétimibe/simvastatine par rapport à ceux ayant reçu toutes les doses de simvastatine a montré qu'ézétimibe/simvastatine a diminué de façon significative le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les TG (voir tableau 2) ainsi que les Apo-B (?42 % et ?29 %, respectivement), le non-HDL-cholestérol (?49 % et ?34 %, respectivement) et la protéine C-réactive (?33 % et ?9 %, respectivement). Les effets d'ézétimibe/simvastatine sur le HDL-cholestérol ont été similaires à ceux observés avec la simvastatine. Une analyse complémentaire a montré qu'EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ a augmenté de façon significative le HDL-cholestérol comparé au placebo.

Tableau 2

Réponse à ézétimibe/simvastatine chez des patients ayant une Hypercholestérolémie primaire

(Moyenne des différences (en %) par rapport aux valeurs de base sans traitement[b])

Traitement (Dose journalière)	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG[a]
Répartition (toutes doses d'ézétimibe/simvastatine)[c]	353	*?* 38	*?* 53	+ 8	*?* 28
Répartition (toutes doses de simvastatine)[c]	349	*?* 26	*?* 38	+ 8	*?* 15
Ezétimibe 10 mg	92	*?* 14	*?* 20	+ 7	*?* 13
Placebo	93	+ 2	+ 3	+ 2	*?* 2
Ezétimibe/simvastatine par dose					
10 mg/10 mg	87	*?* 32	*?* 46	+ 9	*?* 21
10 mg/20 mg	86	*?* 37	*?* 51	+ 8	*?* 31
10 mg/40 mg	89	*?* 39	*?* 55	+ 9	*?* 32
10 mg/80 mg	91	*?* 43	*?* 61	+ 6	*?* 28
Simvastatine par dose					
10 mg	81	*?* 21	*?* 31	+ 5	*?* 4
20 mg	90	*?* 24	*?* 35	+ 6	*?* 14
40 mg	91	*?* 29	*?* 42	+ 8	*?* 19
80 mg	87	*?* 32	*?* 46	+11	*?* 26

a Pour les triglycérides, médiane des différences (en %) par rapport aux valeurs de base

b Valeurs de base – sans traitement hypolipémiant

c Ezétimibe/simvastatine en doses groupées (10 mg/10 mg-10 mg/80 mg) a réduit de façon significative le C-total, le LDL-C, et les triglycérides, en comparaison avec la simvastatine, et a augmenté de façon significative le HDL-C en comparaison avec le placebo.

Dans une étude réalisée suivant le même schéma, les résultats de tous les paramètres lipidiques ont été généralement cohérents. Dans une analyse combinée de ces deux études, la réponse lipidique à l'administration d'ézétimibe/simvastatine a été similaire chez les patients ayant des taux de TG supérieurs ou inférieurs à 200 mg/dl.

Dans une étude clinique contrôlée, multicentrique, en double aveugle (ENHANCE), 720 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été randomisés pour recevoir 10 mg

d'ézétimibe en association à 80 mg de simvastatine (n = 357) ou 80 mg de simvastatine (n = 363) pendant 2 ans. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de l'association ézétimibe/simvastatine sur l'épaisseur intima-média (EIM) de l'artère carotide par rapport à la simvastatine seule. L'impact de ce marqueur de substitution sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

La mesure par échographie en mode B de la modification de l'EIM moyenne des 6 segments de l'artère carotide (critère principal), n'a pas mis en évidence de différence significative (p = 0,29) entre les 2 groupes de traitement. Avec l'association d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 80 mg ou avec la simvastatine 80 mg seule, l'épaisseur intima-média a augmenté respectivement de 0,0111 mm et 0,0058 mm, pendant les 2 ans de la durée de l'étude (EIM initiale moyenne = 0,68 mm et 0,69 mm, respectivement).

L'association d'ézétimibe 10 mg et de simvastatine 80 mg a abaissé le LDL-cholestérol, le cholestérol total, l'Apo?B et les triglycérides de façon significativement plus importante que la simvastatine 80 mg. L'augmentation du pourcentage de l'HDL-cholestérol a été similaire entre les deux groupes de traitement. Les effets indésirables rapportés avec l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 80 mg ont été cohérents avec son profil connu de sécurité d'emploi.

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ contient de la simvastatine. Dans deux grandes études cliniques contrôlées versus placebo, 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), (20-40 mg, n = 4444 patients) et HPS (Heart Protection Study) (40 mg, n = 20 536 patients), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez des patients à risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronaire existante, d'un diabète, d'une pathologie des vaisseaux périphériques, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie cérébrovasculaire. La simvastatine a réduit le risque de mortalité totale par réduction des décès coronariens. Elle a réduit le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral, et la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne et non-coronarienne.

L'étude SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) a évalué les effets d'un traitement par simvastatine 80 mg comparé à un traitement par simvastatine 20 mg (suivi moyen de 6,7 ans) sur les événements vasculaires majeurs (incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals, les procédures de revascularisation coronaire, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals, les procédures de revascularisation périphérique) chez 12 064 patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée sur l'incidence des événements vasculaires majeurs entre les deux groupes de traitement ; simvastatine 20 mg (n = 1553 ; 25,7 %) vs. simvastatine 80 mg (n = 1477 ; 24,5 %) ; RR 0,94 ; IC 95 % : 0,88 à 1,01. La différence absolue observée sur le taux de LDL-C entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude était de 0,35 ± 0,01 mmol/L. Les profils de sécurité d'emploi étaient similaires entre les deux groupes de traitement, sauf pour l'incidence des myopathies qui étaient d'environ 1,0 % pour les patients traités par simvastatine 80 mg et de 0,02 % pour les patients traités par 20 mg de simvastatine. Environ la moitié de ces cas d'atteintes musculaires sont apparus pendant la première année de traitement. L'incidence des myopathies observée chaque année suivante a été environ de 0,1 %.

Population pédiatrique

Dans une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle, 142 garçons (stade II et plus de l'échelle de Tanner) et 106 filles (1 an au moins après l'apparition des premières règles) âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,2 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) avec des taux initiaux de LDL-cholestérol de 4,1 à 10,4 mmol/l ont été randomisés pour recevoir de l'ézétimibe (10 mg) en association avec de la simvastatine (10, 20 ou 40 mg) ou de la simvastatine seule (10, 20 ou 40 mg) pendant 6 semaines, puis de l'ézétimibe en association à 40 mg de simvastatine ou 40 mg de simvastatine seule pendant les 27 semaines suivantes. Cet essai s'est poursuivi en ouvert avec de l'ézétimibe associé à de la simvastatine (10, 20 ou 40

mg) pendant 20 semaines.

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ézétimibe co-administré à des doses supérieures à 40 mg de simvastatine par jour n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de 10 à 17 ans. L'efficacité à long-terme du traitement par l'ézétimibe chez des patients de moins de 17 ans pour réduire la morbi-mortalité à l'âge adulte n'a pas été étudiée.

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

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 = 14) recevant 40 mg de simvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose de simvastatine de 40 mg à 80 mg (n = 5) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 13 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. L'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à ézétimibe/simvastatine (10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg, combinés, n = 9) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 23 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. Chez ces patients, l'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à ézétimibe/simvastatine (10 mg/80 mg, n = 5), a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 29 % par rapport à la valeur initiale avec la simvastatine 40 mg.

Prévention des événements vasculaires majeurs dans l'insuffisance rénale chronique (IRC)

L'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée chez 9438 patients insuffisants rénaux chroniques, un tiers d'entre eux étaient dialysés à l'inclusion. Un total de 4650 patients ont été mis sous ézétimibe/simvastatine 10 mg/20 mg, et 4620 sous placebo et ont été suivis pendant 4,9 années (médiane). Les patients avaient un âge moyen de 62 ans, 63 % étaient des hommes, 72 % de type caucasien, 23 % étaient diabétiques, et pour ceux qui n'étaient pas dialysés, le débit moyen de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était 26,5 ml/min/1,73 m². Il n'y avait pas de critère d'inclusion sur les lipides. Le taux moyen initial de LDL-cholestérol était de 108 mg/dl. Après un an, en incluant les patients ne prenant plus de médicament dans l'étude, le LDL-cholestérol était réduit par rapport au placebo de 26 % dans le groupe simvastatine seule et de 38 % dans le groupe ézétimibe/simvastatine 10 mg/20 mg.

Le critère principal du protocole SHARP était une analyse en intention de traiter des événements vasculaires majeurs (tels que infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine cardiaque, accident vasculaire cérébral ou toute intervention de revascularisation), uniquement chez les patients randomisés dans le groupe ézétimibe/simvastatine (n = 4193) ou le groupe placebo (n = 4191). Les analyses secondaires incluaient le même critère composite pour la population entière (à l'inclusion ou à un an) randomisée dans le groupe ézétimibe/simvastatine (n = 4650) ou le

groupe placebo (n = 4620), ainsi que les composants de ces critères.

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

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

Les composants individuels des événements vasculaires majeurs chez les patients randomisés sont présentés dans le tableau 3. Ezétimibe/simvastatine a significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation, avec des différences numériques non significatives en faveur d'ézétimibe/simvastatine pour les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiaque.

Tableau 3

Evénements vasculaires majeurs, par groupes de traitement, chez tous les patients inclus dans SHARP[a]

Résultats	EZETIMIBE/SIMVASTATINE 10 mg/20 mg (n = 4650)	Placebo (n = 4620)	Rapport risques (IC 95 %)	Valeur P
Evénements vasculaires majeurs	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarctus du myocarde non fatals	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66 - 1,05)	0,12
Décès d'origine cardiaque	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78 - 1,10)	0,38
Accident vasculaire cérébral	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66 - 0,99)	0,038
AVC non hémorragique	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60 - 0,94)	0,011
AVC hémorragique	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78 - 1,86)	0,40
Toute revascularisation	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68 - 0,93)	0,004
Evénements athérosclérotiques majeurs [b]	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74 - 0,94)	0,002

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

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

La réduction absolue du LDL-cholestérol atteinte avec ézétimibe/simvastatine était inférieure chez les patients dialysés et ceux ayant un taux de LDL-cholestérol plus bas (2,5 mmol/l), à l'inclusion, que chez les autres patients, et les réductions de risque correspondant dans ces deux groupes étaient atténuées.

Sténose aortique

L'étude SEAS (Simvastatine et Ezétimibe dans le traitement de la Sténose Aortique) était une étude multicentrique, en double aveugle, versus placebo, d'une durée de 4,4 ans (médiane), réalisée chez 1873 patients avec une sténose aortique asymptomatique documentée par mesure écho-doppler du pic de vélocité du flux aortique situé dans l'intervalle 2,5 – 4,0 m/s. Seuls ont été inclus dans l'étude les patients ne nécessitant pas un traitement par une statine pour réduire le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose. Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir un placebo ou l'ézétimibe 10 mg associé à la simvastatine 40 mg par jour.

Le critère principal était un composite d'événements cardiovasculaires majeurs associant le décès d'origine cardiovasculaire, le remplacement chirurgical de la valve aortique, l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) consécutive à l'évolution de la sténose aortique, l'infarctus du myocarde non fatal, le pontage coronarien (CABG), l'intervention coronarienne percutanée (ICP), l'hospitalisation pour angor instable et l'AVC non hémorragique. Les critères secondaires principaux étaient des composites de sous-groupes du critère principal.

L'ézétimibe/simvastatine 10 mg/40 mg n'a pas réduit de façon significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, en comparaison au placebo. Les événements du critère principal ont été observés chez 333 patients (35,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 355 patients (38,2 %) dans le groupe placebo (risque relatif dans le groupe ézétimibe/simvastatine : 0,96 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,83 à 1,12 ; p = 0,59). La valve aortique a été remplacée chez 267 patients (28,3 %) dans le groupe ézétimibe/simvastatine et chez 278 patients (29,9 %) dans le groupe placebo (risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,84 à 1,18 ; p = 0,97). Moins de patients ont eu des événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe ézétimibe/simvastatine (n = 148) que dans le groupe placebo (n = 187) (risque relatif : 0,78 ; IC 95 % : 0,63 à 0,97 ; p = 0,02), principalement en raison du nombre plus faible de patients ayant bénéficié d'un pontage coronarien.

La survenue de cancer était plus fréquente dans le groupe ézétimibe/simvastatine (105 versus 70, p = 0,01). La signification clinique de cette observation est incertaine, d'autant que dans l'étude SHARP plus importante en termes de patients, le nombre de cancers (438 dans le groupe ézétimibe/simvastatine contre 439 pour le groupe placebo) n'était pas différent.

De plus, dans l'étude IMPROVE-IT, le nombre total de patients avec toute nouvelle apparition de tumeur maligne (853 dans le groupe ézétimibe/simvastatine versus 863 dans le groupe simvastatine) n’était pas significativement différent et, par conséquent, les résultats de l’étude SEAS n’ont pu être confirmés par ceux des études SHARP ou IMPROVE-IT.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction cliniquement significative n’a été observée lorsque l’ézétimibe a été associé à la simvastatine.

Absorption

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ

EZETIMIBE/SIMVASTATINE SANDOZ est bioéquivalent à l’association ézétimibe et simvastatine.

Ezétimibe

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

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

SIMVASTATINE

La disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s’est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée, en raison d’une très importante captation hépatique lors du premier passage après administration d’une dose orale. Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs.

L’administration de simvastatine immédiatement avant le repas ne modifie pas le profil plasmatique des inhibiteurs actifs et totaux, par comparaison avec la prise à jeun.

Distribution

EZÉTIMIBE

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

SIMVASTATINE

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et du bêta-hydroxyacide est de 95 %.

Les données pharmacocinétiques d’une dose unique et de doses multiples de simvastatine ont montré l’absence d’accumulation de la substance active après administrations répétées. Dans toutes les études pharmacocinétiques ci-dessus, la concentration plasmatique maximale des inhibiteurs est atteinte environ 1,3 à 2,4 heures après la prise de simvastatine.

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 évaluées. L’ézétimibe et l’ézétimibe-glucuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % de la substance active totale dans le plasma. L’ézétimibe et l’ézétimibe-glucuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l’ézétimibe et de l’ézétimibe-glucuronide est d’environ 22 heures.

SIMVASTATINE

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée *in vivo* en un métabolite ß-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l’HMG?CoA réductase. L’hydrolyse a lieu principalement dans le foie ; son hydrolyse au niveau du plasma humain s’effectue très lentement.

Chez l’Homme, la simvastatine est bien absorbée et subit une très importante captation hépatique lors du premier passage. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d’action de la forme active, avec élimination de la substance active dans la bile. Par conséquent, la disponibilité systémique du principe actif dans la circulation est faible.

Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été en moyenne de 1,9 heure.

Elimination

EZÉTIMIBE

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

SIMVASTATINE

La simvastatine acide est activement absorbée dans les hépatocytes via la protéine de transport OATP1B1.

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la BCRP.

Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'Homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents de la substance active absorbée excrétés par la bile ainsi que la substance active non absorbée. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, seuls 0,3 % en moyenne de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

Populations particulières

Population pédiatrique

L'absorption et le métabolisme de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant et l'adolescent (10 à 18 ans) et chez l'adulte. D'après les données sur l'ézétimibe total, il n'y a pas de différence pharmacocinétique entre l'adolescent et l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 10 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents est limitée aux patients avec HFHo, HFHe ou sitostérolémie (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

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 les sujets jeunes traités par l'ézétimibe (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

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 au Jour 1 et au 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 rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

EZÉTIMIBE

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (n = 8, clairance moyenne de la créatinine ? 30 ml/min), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe entraîne une augmentation d'environ 1,5 fois de l'ASC de l'ézétimibe total par rapport aux volontaires sains (n = 9) (voir rubrique 4.2).

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

SIMVASTATINE

Dans une étude, chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min), les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux après une dose unique d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase apparenté ont été environ deux fois plus élevées que celles chez des volontaires sains.

Sexe

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

Polymorphisme SLCO1B1

Les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1 présentent une activité OATP1B1 réduite. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, la simvastatine acide, est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC) par rapport à celle des patients présentant le génotype le plus courant (TT). L'allèle C est présent chez 18 % de la population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine acide, pouvant entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

EZETIMIBE/SIMVASTATINE

Dans les études d'association de l'ézétimibe avec la simvastatine, les effets toxiques rapportés sont essentiellement ceux typiquement observés avec les statines. Certains effets sont cependant plus importants que ceux observés sous statine seule ; ceci pouvant être attribué aux interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées après administration de l'association. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques. Chez le rat, des cas de myopathies ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'Homme (environ 20 fois l'ASC de la simvastatine et 1 800 fois l'ASC du métabolite actif). Il n'y a aucune évidence que l'association d'ézétimibe affecte l'effet myotoxique potentiel de la simvastatine seule.

Chez des chiens qui ont reçu de l'ézétimibe et des statines en association, quelques effets hépatiques ont été observés après une faible exposition (moins de 1 fois l'ASC chez l'homme). Une augmentation marquée des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) a pu être observée en l'absence de nécrose tissulaire. Des constatations histopathologiques au niveau hépatique (hyperplasie des canaux biliaires, accumulation de pigments, infiltration par des cellules mononucléaires et petits hépatocytes) ont été faites chez des chiens qui ont reçu à la fois de l'ézétimibe et de la simvastatine. Ces modifications ne sont pas majorées avec la durée de traitement, ceci jusqu'à 14 mois. Après l'arrêt du traitement, les examens hépatiques sont redevenus normaux. Ces constatations sont en accord avec celles décrites pour les inhibiteurs de l'HMG-CoA ou attribués aux taux de cholestérol extrêmement bas obtenus chez ces chiens affectés.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de simvastatine n'a pas d'effet tératogène chez le rat. Chez la lapine gravide, quelques déformations squelettiques (fusion des vertèbres caudales, réduction du nombre des vertèbres caudales) ont été observées.

Une série de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique de l'ézétimibe administré seul ou en association avec la simvastatine.

EZÉTIMIBE

Les études de toxicité chronique réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant quatre semaines par ézétimibe (? 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. La signification 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 1000 mg/kg/jour.

SIMVASTATINE

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de carcinogenèse, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées, chez la rate et la lapine, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation fœtale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, les fonctions reproductrices ou le développement néonatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté, hypromellose, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, acide ascorbique, acide citrique anhydre, butylhydroxyanisole, gallate de propyle, stéarate de magnésium.

Colorant :

Lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PP) et desséchant en gel de silice.

10, 14, 28, 30, 50, 90 et 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

SANDOZ
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 300 974 7 2 : 10 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 300 974 8 9 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 300 974 9 6 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 300 975 0 2 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 300 975 1 9 : 50 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 300 975 2 6 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 341 6 2 : 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 341 7 9 : 100 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PP) et desséchant en gel de silice.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.