

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Mylan-Ezetimibe

Comprimés d'ézétimibe
10 mg

Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

Norme reconnue

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke ON
M9Z 2S6

Date de révision :
Le 08 janvier 2015

N° de contrôle de la présentation : 180299

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ÉTUDES CLINIQUES	20
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

Pr Mylan-Ezetimibe
comprimés d'ézétimibe
10 mg
Norme reconnue

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA
SANTÉ**

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg	Croscarmellose sodique, crospovidone, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Ezetimibe (ézétimibe) est indiqué comme traitement d'appoint aux modifications du mode de vie, y compris du régime alimentaire, lorsque la réponse au traitement diététique et aux autres mesures non pharmacologiques est insuffisante.

Hypercholestérolémie primitive

Mylan-Ezetimibe, administré seul ou conjointement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine), est indiqué pour abaisser les taux élevés de cholestérol total (C total), de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C), d'apolipoprotéines B (apo B) et de triglycérides (TG) et pour augmenter le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (hétérozygote familiale et non familiale).

Mylan-Ezetimibe, administré conjointement avec le fénofibrate, est indiqué pour abaisser les taux élevés de cholestérol total, de LDL-C, d'apolipoprotéines B et de cholestérol non lié aux HDL (non HDL-C) chez les patients atteints d'hyperlipidémie mixte.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Mylan-Ezetimibe, administré conjointement avec une statine, est indiqué comme traitement d'appoint à d'autres formes de traitement comme la LDL-aphérèse ou comme traitement substitutif lorsqu'on ne peut recourir à cette technique, pour abaisser les taux élevés de cholestérol total et de LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

Mylan-Ezetimibe est indiqué pour abaisser les taux élevés de sitostérol et de campestérol chez les patients atteints de sitostérolémie familiale homozygote.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du médicament.

Lorsqu'on se propose d'administrer Mylan-Ezetimibe avec une statine ou le fénofibrate, il importe de passer en revue les contre-indications de ces médicaments avant d'amorcer le traitement conjoint.

L'administration conjointe de Mylan-Ezetimibe et une statine est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques.

Toutes les statines et le fénofibrate sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et celles qui allaitent. Lorsque Mylan-Ezetimibe est administré conjointement avec une statine ou le fénofibrate chez une femme en âge de procréer, il importe de consulter la monographie de ces médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- hépatite
- pancréatite
- myopathie/rhabdomyolyse
- myalgie
- anaphylaxie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit)

Généralités

Lorsqu'on se propose d'administrer Mylan-Ezetimibe conjointement avec une statine ou le fénofibrate, il importe de consulter également la monographie de ces médicaments. Veuillez noter que toutes les statines et le fénofibrate sont contre-indiqués durant la grossesse (voir la monographie du médicament utilisé et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Administration concomitante avec une statine ou le fénofibrate : Lorsque Mylan-Ezetimibe est administré à un patient recevant déjà une statine ou du fénofibrate, on doit envisager de procéder à des épreuves de la fonction hépatique au début du traitement avec les comprimés d'ézetimibe et, par la suite, conformément aux recommandations (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques).

Lorsqu'on instaure un traitement conjoint avec le Mylan-Ezetimibe et une statine ou le fénofibrate, on doit procéder à des épreuves de la fonction hépatique au début du traitement et, par la suite, conformément aux recommandations du médicament utilisé (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques).

Enzymes hépatiques : Dans les études contrôlées évaluant la monothérapie, la fréquence des élévations consécutives des transaminases sériques (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale) rapportée avec la prise d'ézetimibe a été comparable (0,5 %) à celle observée avec un placebo (0,3 %).

Dans les études contrôlées évaluant l'ézetimibe administré conjointement avec une statine, la fréquence des élévations consécutives des transaminases (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale) observée avec la prise d'ézetimibe s'élevait à 1,3 %, comparativement à 0,4 % chez les patients qui avaient reçu la statine seule.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'ézetimibe a été évaluée chez des patients présentant une insuffisance hépatique, définie selon l'échelle de cotation de Child-Pugh.

- Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (stade 5 ou 6 de Child Pugh), l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézetimibe total (à la suite de l'administration d'un comprimé unique de 10 mg d'ézetimibe) était environ 1,7 fois plus élevée que celle observée chez les sujets en bonne santé. Néanmoins, aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stades 7 à 9 de Child-Pugh), l'ASC moyenne de l'ézetimibe total (à la suite de l'administration de doses multiples de 10 mg par jour) était environ 4 fois plus élevée que celle observée chez les sujets en bonne santé, les jours 1 et 14. Puisqu'on ne connaît pas les effets d'une exposition accrue à l'ézetimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stades 7 à 9 de Child-Pugh) ou grave (stade de Child-Pugh > 9), la prise d'ézetimibe n'est pas recommandée chez ces patients.
- Aucune étude pharmacocinétique avec l'ézetimibe n'a été menée chez des patients présentant une affection hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. Il faut donc user de prudence chez ces patients.

L'administration conjointe de Mylan-Ezetimibe et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases sériques.

Selon les rapports de pharmacovigilance, de rares cas d'hépatite ont été signalés chez les patients qui prenaient de l'ézétimibe, bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi. Il importe d'évaluer la fonction hépatique des patients qui présentent des signes ou des symptômes d'hépatite.

Administration concomitante avec des fibrates : L'administration concomitante d'ézétimibe et de fibrates autres que le fénofibrate n'a pas été étudiée. Par conséquent, l'administration concomitante de comprimés d'ézétimibe et d'un fibrate (autre que le fénofibrate) n'est pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fénofibrate : Si l'on soupçonne la présence de lithiases biliaires chez un patient traité par Mylan-Ezetimibe et le fénofibrate, il est recommandé de procéder à un examen de la vésicule biliaire et d'envisager un traitement hypolipidémiant de remplacement (voir EFFETS INDÉSIRABLES et la monographie du fénofibrate).

Pancréatite : Selon les rapports de pharmacovigilance, de rares cas de pancréatite aiguë ont été signalés chez les patients qui prenaient des comprimés d'ézétimibe, bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi. Une pancréatite aiguë doit être soupçonnée lors de l'apparition soudaine de douleurs abdominales aiguës chez un patient traité par les comprimés d'ézétimibe.

Effets sur les muscles

Myopathie/rhabdomyolyse : La myopathie et la rhabdomyolyse sont des effets indésirables connus des statines et des fibrates. Les données de pharmacovigilance ont montré de rares cas de myopathie/rhabdomyolyse rapportés, indépendamment du lien de causalité avec le médicament, chez des patients qui prenaient de l'ézétimibe avec ou sans une statine. On doit soupçonner une myopathie/rhabdomyolyse chez les patients qui présentent des douleurs musculaires lors de la prise d'ézétimibe avec ou sans une statine ou du fénofibrate et envisager l'interruption du traitement. Dans la plupart des cas, les symptômes associés à la myopathie/rhabdomyolyse ont cessé à l'arrêt du traitement.

Myalgie : Dans les études cliniques contrôlées, la fréquence des cas de myalgie était de 5,0 % chez les sujets traités par l'ézétimibe et de 4,6 % chez les sujets ayant reçu le placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, tableau 2). Selon les rapports de pharmacovigilance, des cas de myalgie ont été signalés, indépendamment du lien de causalité avec le médicament, chez les patients qui prenaient de l'ézétimibe avec ou sans une statine. Les patients doivent être avisés de signaler à leur médecin toute douleur musculaire persistante et grave sans cause apparente.

Chez les patients traités par l'ézétimibe qui présentaient une myalgie, un certain nombre avait déjà souffert de myalgie (avec ou sans élévation des taux de créatine kinase) lors d'un traitement avec une statine. Chez les patients qui présentent des antécédents d'intolérance aux statines (myalgie accompagnée ou non d'une hausse de la créatine kinase), une surveillance étroite des effets d'origine musculaire est recommandée lors du traitement par Mylan-Ezetimibe.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Chez des sujets présentant une insuffisance rénale grave, l'ASC moyenne de

l'ézétimibe total à la suite de l'administration d'un comprimé unique de 10 mg d'ézétimibe était environ 1,5 fois plus élevée que celle observée chez les sujets en bonne santé. Par conséquent, aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal.

Populations particulières

Femmes enceintes

On ne possède aucune donnée sur l'exposition à l'ézétimibe chez les femmes enceintes. Les effets de l'ézétimibe sur le travail et l'accouchement ne sont pas connus chez l'humain. Veuillez noter que toutes les statines et le fénofibrate sont **contre-indiqués** durant la grossesse (voir la monographie du médicament utilisé). Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit l'ézétimibe à des femmes enceintes.

Femmes qui allaitent

Des études ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait des rates. On ne sait pas si l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel chez l'humain; par conséquent, on ne doit prescrire Mylan-Ezetimibe chez les femmes qui allaitent que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels encourus par le nourrisson. Veuillez noter que toutes les statines et le fénofibrate sont **contre-indiqués** durant l'allaitement (voir la monographie du médicament utilisé).

Enfants

La pharmacocinétique de l'ézétimibe chez les adolescents (10 à 18 ans) a été semblable à celle observée chez les adultes. L'expérience clinique avec l'ézétimibe chez les enfants et les adolescents se limite à celle obtenue auprès de 4 patients (de 9 à 17 ans) dans une étude portant sur la sitostérolémie, et de 5 patients (de 11 à 17 ans) dans une étude portant sur l'hypercholestérolémie familiale homozygote. La prise de Mylan-Ezetimibe n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 10 ans.

Personnes âgées

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ deux fois plus élevées chez les personnes âgées (≥ 65 ans) que chez les sujets plus jeunes (18 à 45 ans). Les réductions du taux de LDL-C obtenues avec l'ézétimibe et le profil d'innocuité de ce médicament ont été comparables chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes. Par conséquent, aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Sexe

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (< 20 %) chez les femmes que chez les hommes. Les réductions du taux de LDL-C obtenues avec l'ézétimibe et le profil d'innocuité de ce médicament ont été comparables chez les hommes et les femmes. Par conséquent, il n'y a pas lieu de régler la posologie en fonction du sexe.

Race

Une méta-analyse des études pharmacocinétiques a montré qu'il n'existe aucune différence pharmacocinétique entre les sujets de race noire et ceux de race blanche.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées, la myalgie et la dorsalgie. Après la commercialisation du produit, des effets indésirables graves ont été rapportés dans de rares ou de très rares cas, indépendamment du lien de causalité, notamment l'hépatite, des réactions d'hypersensibilité, la pancréatite et la myopathie/rhabdomyolyse.

Lorsqu'on se propose d'administrer, Mylan-Ezetimibe conjointement avec une statine ou du fénofibrate, il importe de consulter également la monographie du médicament utilisé.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

L'ézetimibe a été évalué auprès de 2 486 patients dans le cadre d'études contrôlées par placebo portant sur le médicament en monothérapie (1 691 patients ayant reçu de l'ézetimibe) et auprès de 4 547 patients dans le cadre d'études contrôlées par comparateur actif (449 patients ayant reçu de l'ézetimibe seul, 1 708 patients ayant reçu de l'ézetimibe et une statine et 185 patients ayant reçu de l'ézetimibe et du fénofibrate). La durée de ces études variait de 8 à 14 semaines. La fréquence globale des effets indésirables rapportée avec l'ézetimibe était semblable à celle observée avec le placebo, de même que le taux d'abandon en raison d'effets indésirables liés au traitement (ezetimibe, 2,3 % et placebo, 2,1 %).

Monothérapie

Le tableau 1 montre les effets indésirables, sans présumer de leur lien de causalité, survenus à une fréquence ≥ 2 %, et supérieure à celle du placebo, chez les patients traités par l'ézetimibe dans les études contrôlées par placebo.

Tableau 1* Effets indésirables cliniques survenant chez ≥ 2 % des patients traités par les comprimés d'ézetimibe et à une plus grande fréquence que ceux recevant un placebo, sans égard au lien de causalité

Effets indésirables Organisme entier/système organique	Placebo (%) n = 795	Ézetimibe à 10 mg (%) n=1691
Troubles de l'organisme entier		
Fatigue	1,8	2,2
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	2,8	3,0
Diarrhée	3,0	3,7
Troubles infectieux		
Infection virale	1,8	2,2
Pharyngite	2,1	2,3
Sinusite	2,8	3,6

Effets indésirables Organisme entier/système organique	Placebo (%) n = 795	Ézétimibe à 10 mg (%) n=1691
Troubles musculosquelettiques		
Arthralgie	3,4	3,8
Dorsalgie	3,9	4,1
Troubles respiratoires		
Toux	2,1	2,3

*Comprend les patients ayant reçu un placebo ou d'ézétimibe seuls, signalés dans le tableau 2.

La fréquence des effets indésirables moins courants était comparable chez les sujets ayant reçu l'ézétimibe et ceux ayant reçu le placebo.

Seuls deux des 1 691 patients traités par l'ézétimibe en monothérapie ont rapporté des effets indésirables graves – un patient a rapporté une douleur abdominale accompagnée de panniculite et un patient a rapporté une douleur dans le bras et des palpitations.

Dans les études cliniques contrôlées par placebo évaluant la monothérapie, 4 % des patients ayant reçu de l'ézétimibe et 3,8 % des patients ayant reçu le placebo ont été retirés de l'étude en raison d'effets indésirables.

Les effets indésirables additionnels reliés au médicament rapportés chez des patients traités par l'ézétimibe en monothérapie (n = 2 396) et à une plus grande fréquence qu'avec le placebo (n = 1 159) ont été les suivants :

Fréquents (incidence ≥ 1 % et < 10 %)

Troubles gastro-intestinaux : flatulences.

Peu fréquents (incidence $\geq 0,1$ % et < 1 %)

Investigations : augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT; élévation du taux sanguin de créatine kinase; élévation de la gamma glutamyl transférase; résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique.

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie; reflux gastro-œsophagien; nausées.

Troubles généraux : douleur thoracique; douleur.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires; douleur cervicale.

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

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices; hypertension.

Traitement d'association avec une statine

Le profil d'innocuité de l'ézétimibe a été évalué lors d'études sur le traitement d'association regroupant plus de 2 000 patients. En général, la fréquence des effets indésirables a été similaire dans les groupes ayant reçu de l'ézétimibe conjointement avec une statine et ceux ayant reçu une statine seule. Cependant, une hausse des transaminases a été observée un peu plus fréquemment

chez les patients ayant reçu de l'ézétimibe conjointement avec une statine que chez ceux ayant reçu une statine seule (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Le tableau 2 montre les effets indésirables, sans présumer de leur lien de causalité, survenus à une fréquence ≥ 2 %, et à une fréquence supérieure à celle du placebo, dans quatre études contrôlées par placebo menées avec l'ézétimibe administré seul ou amorcé conjointement avec diverses statines.

Tableau 2* – Effets indésirables, sans présumer de leur lien de causalité, survenus à une fréquence ≥ 2 %, et supérieure à celle du placebo, dans le cadre d'études sur le traitement associant l'ézétimibe et une statine

Effets indésirables Organisme entier/système organique	Placebo (%) n = 259	Ézétimibe 10 mg (%) n = 262	Toutes les statines** (%) n = 936	Ézétimibe + toutes les statines** (%) n = 925
Troubles de l'organisme entier				
Douleur thoracique	1,2	3,4	2,0	1,8
Étourdissements	1,2	2,7	1,4	1,8
Fatigue	1,9	1,9	1,4	2,8
Céphalées	5,4	8,0	7,3	6,3
Troubles gastro- intestinaux				
Douleur abdominale	2,3	2,7	3,1	3,5
Diarrhée	1,5	3,4	2,9	2,8
Troubles infectieux				
Pharyngite	1,9	3,1	2,5	2,3
Sinusite	1,9	4,6	3,6	3,5
Infection des voies respiratoires supérieures	10,8	13,0	13,6	11,8
Troubles musculosquelettiques				
Arthralgie	2,3	3,8	4,3	3,4
Dorsalgie	3,5	3,4	3,7	4,3
Myalgie	4,6	5,0	4,1	4,5

* Comprend les données regroupées de quatre études contrôlées par placebo évaluant le traitement d'association dans lesquelles l'ézétimibe a été instauré conjointement avec une statine.

** Toutes les statines = résultats obtenus avec toutes les doses de l'ensemble des statines

Dans les études cliniques contrôlées par placebo évaluant le traitement d'association, 5,7 % des patients ayant reçu de l'ézétimibe conjointement avec une statine, 4,3 % des patients ayant reçu une statine seule, 5,0 % des patients ayant reçu de l'ézétimibe seul et 6,2 % des patients ayant reçu le placebo ont été retirés de l'étude en raison d'effets indésirables.

Les effets indésirables additionnels reliés au médicament rapportés chez des patients traités avec de l'ézétimibe en association avec une statine (n = 11 308) et à une plus grande fréquence qu'avec une statine en monothérapie (n = 9 361) ont été les suivants :

Peu fréquents (incidence $\geq 0,1$ % et < 1 %)

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale; gastrite.

Troubles généraux : asthénie; œdème périphérique.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire; douleur aux extrémités.

Troubles du système nerveux : paresthésie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit; éruption cutanée; urticaire.

Traitement d'association avec le fénofibrate

Dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de 625 patients traités durant une période allant jusqu'à 12 semaines et de 576 patients traités durant une période allant jusqu'à un an, le traitement associant l'ézétimibe et le fénofibrate a été bien toléré. Cette étude ne visait pas à comparer les groupes de traitement quant aux événements non fréquents. La fréquence des élévations des transaminases sériques (consécutives, > 3 fois la limite supérieure de la normale) d'importance clinique était de 4,5 % (IC à 95 %; 1,9, 8,8) avec le fénofibrate en monothérapie et de 2,7 % (IC à 95 %; 1,2, 5,4) avec l'ézétimibe utilisé conjointement avec le fénofibrate (taux ajusté selon l'exposition au traitement). La fréquence correspondante de cholécystectomie était de 0,6 % (0,0, 3,1) avec le fénofibrate en monothérapie et de 1,7 % (0,6, 4,0) avec l'ézétimibe utilisé conjointement avec le fénofibrate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fénofibrate et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Aucune élévation de la créatine kinase > 10 fois la limite supérieure de la normale n'a été signalée dans les deux groupes de traitement au cours de cette étude. Une douleur abdominale a fréquemment été rapportée.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Dans les études cliniques contrôlées évaluant la monothérapie, la fréquence des élévations consécutives des transaminases sériques d'importance clinique (taux d'ALAT ou d'ASAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale) rapportée avec l'ézétimibe a été semblable (0,5 %) à celle observée avec un placebo (0,3 %). Dans les études évaluant le traitement d'association, la fréquence de ces augmentations était de 1,3 % chez les patients traités avec l'ézétimibe conjointement avec une statine et de 0,4 % chez les patients traités avec la statine seule. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, n'étaient pas associées à une cholestase et sont revenues aux valeurs initiales, et ce avec l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Dans les études cliniques, on n'a pas rapporté de taux excédentaire de myopathie ou de rhabdomyolyse associée au traitement avec l'ézétimibe, comparativement au groupe témoin (placebo ou statine seule). Cependant, la myopathie ou la rhabdomyolyse sont des effets indésirables connus des statines et d'autres hypolipémiants. Dans les études cliniques, on a rapporté une hausse de la créatine kinase > 10 fois la limite supérieure de la normale chez 0,2 % des patients traités avec l'ézétimibe, comparativement à 0,1 % des patients ayant reçu le placebo et chez 0,1 % des patients traités avec l'ézétimibe conjointement avec une statine, comparativement à 0,4 % des patients ayant reçu la statine seule.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, dans de rares ou de très rares cas, indépendamment du lien de causalité :

- hausse de la créatine kinase (CK)
- myalgie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- myopathie/rhabdomyolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- élévation des transaminases hépatiques
- hépatite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie, œdème angioneurotique, éruption cutanée et urticaire
- érythème multiforme
- nausées
- pancréatite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- thrombopénie
- arthralgie
- étourdissements
- cholélithiase
- cholécystite
- dépression
- paresthésie
- constipation
- asthénie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- cyclosporine

Il existe des interactions médicamenteuses avérées ou soupçonnées avec la cholestyramine, la cyclosporine et les fibrates.

Interactions médicament-médicament

Système cytochrome P450 : On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique d'importance clinique entre l'ézétimibe et les médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4 ou par la N-acétyltransférase, comme la caféine, le dextrométhorphan, le tolbutamide et le midazolam par voie intraveineuse. Il a été démontré que l'ézétimibe n'exerce aucun effet inducteur ou inhibiteur sur ces isoenzymes du cytochrome P450.

Anticoagulants : L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg, une fois par jour) et de warfarine n'a exercé aucun effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et le temps de prothrombine lors d'une étude menée auprès de douze hommes adultes en bonne santé. Comme c'est le cas avec l'ajout de tout médicament chez les patients qui prennent de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique, on recommande d'obtenir des mesures additionnelles du rapport international normalisé (RIN) chez les patients recevant de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique et d'ézétimibe.

Digoxine : L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg, une fois par jour) et de digoxine n'a exercé aucun effet significatif sur la biodisponibilité de la digoxine et sur le tracé électrocardiographique (la fréquence cardiaque et les intervalles PR, QT et QTc) lors d'une étude menée auprès de douze hommes adultes en bonne santé.

Contraceptifs oraux : L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg, une fois par jour) et de contraceptifs oraux n'a exercé aucun effet significatif sur la biodisponibilité de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel lors d'une étude menée auprès de dix-huit femmes adultes en bonne santé.

Cimétidine : L'administration de doses multiples de cimétidine (400 mg, deux fois par jour) n'a exercé aucun effet significatif sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe et de l'ézétimibe total lors d'une étude menée auprès de douze adultes en bonne santé.

Antiacides : L'administration concomitante d'ézétimibe et d'antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium) a abaissé le taux d'absorption de l'ézétimibe, mais n'a pas modifié sa biodisponibilité. Cette baisse dans le taux d'absorption n'a pas de portée clinique significative.

Glipizide : Dans une étude menée auprès de douze hommes adultes en bonne santé, l'ézétimibe à l'état d'équilibre (10 mg, une fois par jour) n'a exercé aucun effet significatif sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du glipizide. L'administration d'une seule dose de glipizide (10 mg) n'a pas modifié de façon significative l'exposition à l'ézétimibe total ou à l'ézétimibe.

Cholestyramine : L'administration concomitante d'ézétimibe et de cholestyramine a entraîné une diminution d'environ 55 % de l'aire sous la courbe moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + ézétimibe glucuronide). La réduction additionnelle du LDL-C anticipée avec l'ajout de l'ézétimibe à la cholestyramine peut être amoindrie par cette interaction.

Fibrates : L'innocuité et l'efficacité de l'ézétimibe administré conjointement avec le fénofibrate ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et ÉTUDES CLINIQUES, Traitement d'association avec le fénofibrate); l'administration conjointe de l'ézétimibe et d'autres fibrates n'a pas été évaluée. Les fibrates peuvent accroître l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner une cholélithiase. Lors d'une étude expérimentale chez le chien, l'ézétimibe a entraîné une augmentation de la concentration de cholestérol dans la vésicule biliaire. Bien que l'on ignore la portée des résultats de cette étude expérimentale chez l'humain, on recommande de ne pas administrer de l'ézétimibe conjointement avec des fibrates (autres que le fénofibrate) tant que des

études cliniques n'auront pas été menées avec ces médicaments.

- **Fénofibrate** : Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, les concentrations d'ézétimibe total ont été environ 1,5 fois plus importantes lors d'un traitement associant cette substance et le fénofibrate. Cette augmentation n'a pas de portée clinique significative.
- **Gemfibrozil** : Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, les concentrations d'ézétimibe total ont été environ 1,7 fois plus importantes lors d'un traitement associant cette substance et le gemfibrozil. Cette augmentation n'a pas de portée clinique significative. On ne dispose d'aucune donnée clinique à ce sujet.

Statines : Aucune interaction pharmacocinétique d'importance clinique n'a été observée lorsque l'ézétimibe a été administré conjointement avec l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine.

Cyclosporine : Il faut user de prudence lorsqu'on amorce un traitement avec l'ézétimibe dans le contexte où un patient reçoit de la cyclosporine. Les concentrations de cyclosporine devraient faire l'objet d'une surveillance attentive chez les patients qui prennent de Mylan-Ezetimibe et de la cyclosporine.

Dans une étude auprès de huit patients ayant subi une greffe du rein, qui présentaient une clairance de la créatinine > 50 mL/min et recevaient une dose stable de cyclosporine, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe était 3,4 fois (variant de 2,3 à 7,9 fois) plus élevée que celle observée auprès de la population témoin en bonne santé d'une autre étude (n = 17). Dans une autre étude, chez un patient ayant subi une greffe du rein, qui était atteint d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 13,2 mL/min/1,73 m²) et recevait plusieurs médicaments, dont la cyclosporine, l'exposition à l'ézétimibe total a été 12 fois plus élevée que celle des témoins parallèles.

Par contre, lors d'une étude croisée en deux phases auprès de douze sujets en bonne santé, l'administration d'une dose quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours et d'une dose unique de 100 mg de cyclosporine au jour 7 a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la cyclosporine (variant de -10 % à +51 %), comparativement au traitement avec une dose unique de 100 mg de cyclosporine seule.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Avant de prendre Mylan-Ezetimibe, les patients devraient d'abord suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant équivalant au moins au régime préconisé dans les modifications au mode de vie de l'*Adult Treatment Panel III* (ATP III) du *National Cholesterol Education Program* (NCEP), qu'ils devront poursuivre pendant le traitement

médicamenteux. Un programme de maîtrise du poids et d'exercices physiques devrait également être instauré si l'on juge ces mesures nécessaires.

- Avant d'instaurer un traitement par Mylan-Ezetimibe, on doit éliminer les causes secondaires pouvant être à l'origine de la hausse des taux de lipides et effectuer un bilan lipidique.

Dose recommandée et réglage de la posologie

La dose recommandée de Mylan-Ezetimibe est de 10 mg une fois par jour par voie orale, administrée seule, avec une statine ou avec du fénofibrate. Mylan-Ezetimibe peut être pris avec ou sans aliments, peu importe le moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

Utilisation chez les personnes âgées : Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Utilisation chez les enfants : Enfants et adolescents ≥ 10 ans : Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire dans ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (stade 5 ou 6 de Child-Pugh). Le traitement par Mylan-Ezetimibe n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (stades 7 à 9 de Child-Pugh) ou grave (stade de Child-Pugh > 9) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique /biliaire/pancréatique, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale).

Administration conjointe avec des résines fixatrices des acides biliaires : Mylan-Ezetimibe doit être administré au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'une résine fixatrice des acides biliaires (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Cholestyramine).

Dose oubliée

La dose recommandée est de un comprimé, une fois par jour. Si le patient oublie de prendre un comprimé, il doit reprendre le calendrier habituel d'un seul comprimé par jour.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez sans tarder avec le centre antipoison de votre région.

Dans des études cliniques, le traitement au moyen de 50 mg/jour d'ézétimibe à 15 sujets en bonne santé sur une période allant jusqu'à 14 jours, ou de 40 mg/jour à 18 patients atteints d'hypercholestérolémie primitive sur une période allant jusqu'à 56 jours, a été généralement bien toléré.

Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec l'ézétimibe, pour la plupart sans la présence d'effets indésirables. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. En cas de surdosage, un traitement symptomatique d'appoint et des mesures de soutien devraient être mis en place.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'ézétimibe appartient à une nouvelle classe d'hypolipémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption du cholestérol et des stérols végétaux apparentés au niveau de l'intestin. L'ézétimibe administré par voie orale possède un mode d'action unique qui diffère de celui des autres classes d'hypocholestérolémiants (p. ex. inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase [statines], résines fixatrices des acides biliaires, dérivés de l'acide fibrique, stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) qui est responsable de l'absorption du cholestérol et des phytostérols dans l'intestin.

Bien qu'il soit rapidement absorbé et largement métabolisé en un glucuronide phénolique actif qui atteint la circulation générale après administration orale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption), l'ézétimibe agit au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle, où il inhibe l'absorption du cholestérol, réduisant ainsi l'apport de cholestérol intestinal vers le foie. Cette réduction provoque une baisse des réserves de cholestérol dans le foie et une hausse de la clairance du cholestérol sanguin. L'ézétimibe n'augmente pas l'excrétion des acides biliaires, contrairement aux résines fixatrices des acides biliaires, et n'inhibe pas la synthèse du cholestérol dans le foie, comme le font les statines. L'ézétimibe et les statines possèdent des modes d'action distincts qui agissent de façon complémentaire sur la réduction des taux de cholestérol. L'administration conjointe d'ézétimibe et de fénofibrate est efficace pour améliorer les taux sériques de cholestérol total, de LDL-C, d'apolipoprotéines B, de triglycérides, de HDL-C et de cholestérol non lié aux HDL (non HDL-C) chez les patients atteints d'hyperlipidémie mixte.

Des études cliniques ont démontré que des taux élevés de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et d'apolipoprotéines B (apo B; la principale protéine présente dans les LDL) sont athérogènes chez l'humain. De plus, des taux faibles de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) sont associés au développement de l'athérosclérose. Des études épidémiologiques ont démontré pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaires une corrélation directement proportionnelle aux taux de cholestérol total et de LDL-C, et inversement proportionnelle au taux de HDL-C. Tout comme les LDL, les lipoprotéines enrichies en cholestérol et riches en triglycérides, notamment les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les résidus lipoprotéïniques, peuvent également avoir un pouvoir athérogène. **On ne connaît pas l'effet de l'ézétimibe, administré seul ou**

conjointement avec une statine ou le fénofibrate, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

Pharmacodynamie

Des études expérimentales ont été menées chez l'animal afin de préciser la sélectivité de l'ézétimibe au regard de l'inhibition de l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe a inhibé l'absorption du [¹⁴C]-cholestérol sans entraîner d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylœstradiol ou des vitamines liposolubles A et D.

Dans une étude menée auprès de patients hypercholestérolémiques, l'ézétimibe a entraîné une inhibition de 54 % de l'absorption intestinale du cholestérol, comparativement au placebo. L'ézétimibe n'a exercé aucun effet clinique important sur la concentration plasmatique des vitamines liposolubles A, D et E et n'a pas altéré la production des hormones corticostéroïdes.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et est largement métabolisé par conjugaison en glucuronide phénolique (ézétimibe glucuronide), une forme au moins aussi active pharmacologiquement que la substance mère. Pour l'ézétimibe, une concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de 3,4 à 5,5 ng/mL a été atteinte 4 à 12 heures (T_{max}) après l'administration de la dose. Pour l'ézétimibe glucuronide, une C_{max} moyenne de 45 à 71 ng/mL a été atteinte 1 à 2 heures (T_{max}) après l'administration de la dose. Le degré d'absorption et la biodisponibilité absolue de l'ézétimibe n'ont pu être déterminés puisque cette substance est pratiquement insoluble dans une solution aqueuse pour injection.

La prise concomitante d'aliments (riches ou non en matières grasses) n'a exercé aucun effet sur le degré d'absorption de l'ézétimibe administré sous forme de comprimés d'ézétimibe à 10 mg. La prise d'aliments riches en gras a augmenté la C_{max} de l'ézétimibe de 38 %.

Distribution

Chez l'humain, l'ézétimibe et l'ézétimibe glucuronide se lient aux protéines plasmatiques dans des proportions respectives de 99,7 % et de 88 % à 92 %.

Métabolisme

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuronoconjugaison (réaction de phase II) et subit ensuite une excrétion biliaire et rénale. Une très légère réaction métabolique oxydative (réaction de phase I) a été observée chez toutes les espèces évaluées.

L'ézétimibe et l'ézétimibe glucuronide sont les principales substances décelées dans le plasma. La substance médicamenteuse se retrouve au niveau plasmatique sous forme d'ézétimibe glucuronide dans une proportion de 80 % à 90 %, l'ézétimibe constituant les 10 % à 20 % restants. L'ézétimibe et l'ézétimibe glucuronide sont éliminés lentement du plasma, des données ayant montré une recirculation entérohépatique importante. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe glucuronide est d'environ 22 heures.

Excrétion

À la suite de l'administration chez l'humain d'une dose orale de 20 mg d'ézétimibe marqué au ¹⁴C, l'ézétimibe total (ézétimibe + ézétimibe glucuronide) représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 %, respectivement, de la dose radiomarquée ont été retrouvées dans les fèces et l'urine durant les 10 jours de la période de collecte. Après 48 heures, on ne trouvait aucune trace décelable de radioactivité dans le plasma. L'ézétimibe était le principal composant retrouvé dans les fèces (69 % de la dose administrée), tandis que l'ézétimibe glucuronide était le principal composant retrouvé dans l'urine (9 % de la dose administrée).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Mylan-Ezetimibe est offert sous forme de comprimé à 10 mg pour administration orale.

Mylan-Ezetimibe est présenté sous forme de comprimé blanc à blanc cassé, en forme de capsule aux rebords biseautés, portant la gravure « M » sur une face et « E 10 » sur l'autre face. Chaque comprimé contient 10 mg de l'ingrédient actif, soit l'ézétimibe.

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, crospovidone, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium.

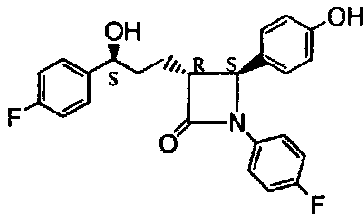
Les comprimés Mylan-Ezetimibe sont offerts en boîtes de 30 (3x10) et en flacons de PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	ézétimibe
Nom chimique :	1-(4-fluorophényl)-3(R)-[3-(4-fluorophényl)-3(S)-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphényl)-2-azétidinone
Formule moléculaire :	C ₂₄ H ₂₁ F ₂ NO ₃
Poids moléculaire :	409,4 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Aspect physique : Poudre blanche

Solubilité dans les solvants courants :

Solvant	Solubilité – Quantité dissoute (mg/mL) à la température ambiante (environ 23 °C)
Eau	0,012
n-hexane	<0,001
Acétonitrile	68,6
Éthanol (USP)	168
Méthanol	>200
Acétone	>200
Diméthylsulfoxyde (DMSO)	>200
Éthanol : HCl à 0,1 N	1,7

Profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH :

Solution tampon de pH	Solubilité (mg/mL) (à environ 23 °C)
HCl à 0,1 N	0,011
Système tampon phosphate à pH 4,5 (0,05 M) avec laurylsulfate de sodium à 1 %	0,16
Système tampon acétate à pH 4,5 (0,05 M) avec laurylsulfate de sodium à 0,45 %	0,054

pKa = 9,75 (titrage potentiométrique)

pKa = 9,66 (valeur théorique)

Autre (par exemple, coefficients de partage, points de fusion ou d'ébullition, pouvoir rotatoire, indice de réfraction (pour un liquide), hygroscopicité, maxima d'absorption d'UV et absorptivité molaire):

Coefficient de partage : n-octanol/HCl à 0,1 N Log Ko/a = 4,52
n-octanol/tampon à pH 7 Log Ko/a = 4,51

Intervalle de fusion : La forme anhydre fond à 163 °C (début)

Pouvoir rotatoire : Entre -25 ° et -29 °

Hygroscopicité : Hygroscopique

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence a été réalisée selon un modèle croisé avec 27 sujets à jeun.

Une étude croisée et équilibrée, à répartition aléatoire, à dose unique par voie orale et comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée à double insu auprès de volontaires adultes, en bonne santé et à jeun, pour comparer la bioéquivalence des comprimés d'ézétimibe à 10 mg de Mylan Pharmaceuticals ULC à celle des comprimés ^{Pr}Ezetrol[®] (contenant de l'ézétimibe) à 10 mg de Merck Frosst-Schering Pharma, Canada.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ézétimibe libre (1 x 10 mg d'ézétimibe) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Comprimés Mylan- Ezetimibe à 10 mg *	Comprimés PrEzetrol® à 10 mg †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₇₂ (ng.h/ml)	100,415 108,796(41,618 %)	99,814 104,459(30,746 %)	101,10	94,29 – 108,40
ASC ₁ (ng.h/ml)	107,124 116,549(43,796 %)	107,567 113,200(32,917 %)	100,16	93,93 – 106,81
C _{max} (ng/ml)	5,419 5,866(39,570 %)	5,933 6,420(41,855 %)	92,05	81,05 – 104,55
T _{max} [§] (h)	5,00 (0,33-12,00)	6,00 (0,50-12,00)		
T _{1/2} [€] (h)	13,316(36,758 %)	14,671(44,484 %)		

* Mylan- Ezetimibe de Mylan Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada.

† PrEzetrol® fabriqué par Merck Frosst-Schering Pharma, G.P., Kirkland QC H9H 3L1, Canada, et acheté au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Hypercholestérolémie primitive

L'ézétimibe s'est révélé efficace pour abaisser les taux de cholestérol total, de LDL-C, d'apolipoprotéines B et de triglycérides et augmenter le taux de HDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive. La réponse maximale ou quasi-maximale est généralement obtenue en 2 semaines, et maintenue durant le traitement à long terme.

L'ézétimibe, administré seul ou conjointement avec une statine, s'est révélé efficace chez diverses populations de patients hypercholestérolémiques, chez les hommes et les femmes et chez les personnes âgées.

Monothérapie

Dans deux études à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, l'ézétimibe a entraîné une réduction significative des taux de cholestérol total, de LDL-C, d'apolipoprotéines B et de triglycérides et une augmentation significative du taux de HDL-C, comparativement au placebo. Ces études englobaient 1 719 patients (ézétimibe = 1 288, placebo = 431) qui présentaient au départ un taux de LDL-C \geq 130 mg/dL (3,37 mmol/L) et \leq 250 mg/dL (6,48 mmol/L) et un taux de triglycérides \leq 350 mg/dL (3,96 mmol/L). En général, les groupes étaient bien équilibrés à l'égard du poids corporel, du sexe, de l'âge, de la race et des taux initiaux de lipides; lors de l'admission à l'étude, le taux moyen de LDL-C était de 165 mg/dL (4,27 mmol/L), l'âge moyen, de 58 ans et la proportion de patients de sexe masculin, de 48 %.

Les réductions du LDL-C étaient constantes compte tenu de l'âge, du sexe, de la race et du taux

initial de LDL-C (voir le tableau 3). De plus, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la concentration plasmatique des vitamines liposolubles A, D et E et sur le temps de prothrombine, et n'a pas altéré la production des hormones corticostéroïdes.

Tableau 3 – Réponse moyenne des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive au traitement avec l'ézétimibe (variation moyenne en % par rapport aux valeurs initiales)

	Groupe de traitement	N	C total	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C
Étude 1	Placebo	205	+1	+1	-1	-1	-1
	Ézétimibe	622	-12	-18	-15	-7	+1
Étude 2	Placebo	226	+1	+1	-1	+2	-2
	Ézétimibe	666	-12	-18	-16	-9	+1

^aVariation médiane (%) par rapport aux valeurs initiales

Dans le cadre de deux études de 12 semaines évaluant l'ézétimibe en monothérapie auprès de 1 288 patients ayant reçu de l'ézétimibe et de 431 patients ayant reçu le placebo, le profil d'innocuité de l'ézétimibe a été semblable à celui du placebo. On n'a observé aucune différence quant à la fréquence des réactions défavorables hépatiques ou musculaires d'importance clinique entre les deux groupes.

Traitement d'association avec une statine

L'ézétimibe amorcé conjointement avec une statine

Dans quatre études à double insu et contrôlées par placebo auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, l'ézétimibe, administré conjointement avec une statine, a entraîné une réduction significative des taux de cholestérol total, de LDL-C, d'apolipoprotéines B et de triglycérides et une augmentation significative du taux de HDL-C, comparativement au traitement avec la statine seule. Ces études englobaient 2 382 patients (ézétimibe seul = 262, placebo = 259, ézétimibe avec statine = 925, statine seule = 936) qui présentaient au départ un taux de LDL-C > 145 mg/dL (3,76 mmol/L) et ≤ 250 mg/dL (6,48 mmol/L) et un taux de triglycérides ≤ 350 mg/dL (3,96 mmol/L). En général, les groupes étaient bien équilibrés à l'égard du poids corporel, du sexe, de l'âge, de la race et des taux initiaux de lipides; lors de l'admission à l'étude, le taux moyen de LDL-C était de 179 mg/dL (4,64 mmol/L), l'âge moyen, de 57 ans et la proportion de patients de sexe masculin, de 43 %.

En général, les bienfaits additionnels sur le LDL-C étaient indépendants de la dose ou de la statine utilisée. En outre, la réduction du LDL-C obtenue avec l'ézétimibe administré conjointement avec une statine à la dose la plus faible (10 mg) était semblable ou supérieure à celle obtenue avec la dose la plus élevée de la statine correspondante utilisée en monothérapie (Tableau 4).

Tableau 4 – Variation moyenne en % des taux plasmatiques calculés de LDL-C, par rapport aux valeurs initiales, lors du traitement avec l'ézétimibe administré conjointement avec une statine

	Étude avec l'atorvastatine	Étude avec la simvastatine	Étude avec la pravastatine	Étude avec la lovastatine
Placebo	+4	-1	-1	0
Ézétimibe	-20	-19	-20	-19
Statine à 10 mg	-37	-27	-21	-20
Ézétimibe + statine à 10 mg	-53	-46	-34	-34
Statine à 20 mg	-42	-36	-23	-26
Ézétimibe + statine à 20 mg	-54	-46	-40	-41
Statine à 40 mg	-45	-38	-31	-30
Ézétimibe + statine à 40 mg	-56	-56	-42	-46
Statine à 80 mg	-54	-45	-	-
Ézétimibe + statine à 80 mg	-61	-58	-	-

De plus, l'ézétimibe a entraîné un effet favorable sur les taux de cholestérol total, d'apolipoprotéines B, de triglycérides et de HDL-C.

Dans les 4 études avec plan factoriel évaluant l'ézétimibe et une statine, soit la lovastatine, la pravastatine, la simvastatine et l'atorvastatine, 925 patients ont reçu l'ézétimibe administré conjointement avec une statine et 936 patients, une statine seule. En général, le traitement associant l'ézétimibe et une statine a été bien toléré. On n'a observé aucune différence quant à la fréquence des réactions musculaires d'importance clinique entre les deux groupes. La proportion de patients ayant présenté une hausse des enzymes hépatiques était légèrement plus importante dans le groupe ayant reçu le traitement d'association que dans le groupe ayant reçu la statine seule : 1,3 % vs 0,4 %, respectivement.

L'ézétimibe comme traitement d'appoint à une statine

Dans une étude à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 8 semaines menée auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, qui présentaient une maladie coronarienne confirmée ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, non maîtrisée au moyen d'une statine (c.-à-d., un taux de LDL-C dépassant les valeurs cibles définies selon les critères de l'ATP II du NCEP), l'ajout de l'ézétimibe au traitement avec la statine a entraîné une réduction additionnelle du taux de LDL-C de 25 % (vs 4 % pour la statine seule) et a permis à un nombre significativement plus grand de patients d'atteindre les valeurs cibles de LDL-C, comparativement au traitement avec la statine seule (72 % vs 19 %). L'étude englobait 769 patients (l'ézétimibe administré

conjointement avec une statine = 379, statine seule = 390). En général, les groupes étaient bien équilibrés à l'égard du poids corporel, du sexe, de l'âge, de la race et des taux initiaux de lipides; lors de l'admission à l'étude, le taux moyen de LDL-C était de 139 mg/dL (3,60 mmol/L), l'âge moyen, de 60 ans et la proportion de patients de sexe masculin, de 58 %.

Traitement d'association avec le fénofibrate

Dans une étude clinique multicentrique, menée à double insu et contrôlée par placebo auprès de patients atteints d'hyperlipidémie mixte, 625 patients ont été traités durant une période allant jusqu'à 12 semaines et 576, durant une période allant jusqu'à un an. Les patients présentant un taux de LDL-C ≥ 130 mg/dL (3,37 mmol/L) et ≤ 220 mg/dL (5,70 mmol/L) (patients non diabétiques) ou ≥ 100 mg/dL (2,59 mmol/L) et ≤ 180 mg/dL (4,66 mmol/L) (patients diabétiques) et un taux de triglycérides ≥ 200 mg/dL (2,26 mmol/L) et ≤ 500 mg/dL (5,65 mmol/L) ont été répartis au hasard pour recevoir le placebo, l'ézétimibe seul, le fénofibrate à 160 mg seul ou l'ézétimibe et le fénofibrate à 160 mg. En général, les groupes étaient bien équilibrés à l'égard du poids corporel, du sexe, de l'âge, de la race et des taux initiaux de lipides; lors de l'admission à l'étude, le taux moyen de LDL-C était de 161 mg/dL (4,17 mmol/L), l'âge moyen, de 54 ans et la proportion de patients de sexe masculin, de 56 %.

L'ézétimibe, administrés conjointement avec le fénofibrate, ont entraîné une réduction significative des taux de cholestérol total, de LDL-C, d'apolipoprotéines B (apo B) et de cholestérol non lié aux HDL (non HDL-C), comparativement au fénofibrate seul. Les pourcentages de réduction du taux de triglycérides (TG) et d'augmentation du taux de HDL-C obtenus avec l'administration conjointe de comprimés d'ézétimibe et du fénofibrate étaient comparables à ceux obtenus avec le fénofibrate en monothérapie (voir le tableau 5).

Tableau 5 – Réponse moyenne des patients atteints d'hyperlipidémie mixte lors du traitement amorcé avec les comprimés d'ézétimibe et le fénofibrate (variation moyenne^a en %, par rapport aux valeurs initiales avant le traitement^b à la semaine 12)

Traitement (dose quotidienne)	N	C total	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non HDL-C
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0
Ézétimibe	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
Fénofibrate à 160 mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
Ézétimibe + fénofibrate à 160 mg	183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

^a Pour le taux de triglycérides, variation médiane en % par rapport aux valeurs initiales

^b Valeurs initiales – chez des sujets non traités avec un hypolipidémiant

Les améliorations des paramètres lipidiques observées après un an de traitement ont été semblables aux données sur 12 semaines présentées ci-dessus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Une étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Cette étude à double insu et avec répartition au hasard, d'une durée de 12 semaines, a été menée auprès de 50 patients qui présentaient un diagnostic clinique ou génotypique d'hypercholestérolémie familiale homozygote, traités ou non au moyen d'une LDL-aphérese concomitante. Les patients, qui prenaient déjà de l'atorvastatine ou de la simvastatine (40 mg) et qui présentaient un taux de LDL-C ≥ 100 mg/dL (2,59 mmol/L) lors de

l'admission à l'étude, ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des traitements suivants : atorvastatine ou simvastatine (80 mg, n = 17); ézétimibe administré conjointement avec atorvastatine ou simvastatine (40 mg) et ézétimibe administré conjointement avec atorvastatine ou simvastatine (80 mg, n = 33). En général, les groupes étaient bien équilibrés à l'égard du poids corporel, du sexe, de l'âge, de la race et des taux initiaux de lipides; lors de l'admission à l'étude, le taux moyen de LDL-C était de 332 mg/dL (8,60 mmol/L), l'âge moyen, de 32 ans et la proportion de patients de sexe masculin, de 42 %.

Le traitement par l'ézétimibe, administré conjointement avec l'atorvastatine (40 mg ou 80 mg) ou la simvastatine (40 mg ou 80 mg), a entraîné une réduction significative du LDL-C, comparativement à l'augmentation de la dose de simvastatine ou d'atorvastatine administrée seule, de 40 mg à 80 mg.

Tableau 6 – Réponse moyenne des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote lors du traitement avec l'ézétimibe (variation moyenne en %, par rapport aux valeurs initiales)

Traitement (dose quotidienne)	N	LDL-C
Atorvastatine (80 mg) ou simvastatine (80 mg)	17	-7
Ézétimibe + atorvastatine (40 mg ou 80 mg) ou simvastatine (40 mg ou 80 mg)	33	-21
Analyse de sous-groupes : Ézétimibe + atorvastatine (80 mg) ou simvastatine (80 mg)	17	-27

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

Une étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe comme traitement d'appoint dans les cas de sitostérolémie homozygote. Cette étude multicentrique à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 8 semaines englobait 37 patients (ézétimibe = 30, placebo = 7) âgés de 10 ans ou plus qui présentaient un taux de sitostérol > 5 mg/dL (0,1 mmol/L). En général, les groupes étaient bien équilibrés à l'égard du poids corporel, du sexe, de l'âge, de la race et des taux initiaux de lipides; lors de l'admission à l'étude, le taux moyen de sitostérol était de 20 mg/dL (0,5 mmol/L), l'âge moyen, de 37 ans et la proportion de patients de sexe masculin, de 35 %.

L'ézétimibe a entraîné une réduction significative de 21 % et de 24 %, respectivement, des deux principaux stérols végétaux, le sitostérol et le campestérol, par rapport aux valeurs initiales. Par ailleurs, les patients ayant reçu le placebo ont présenté une augmentation de 4 % et de 3 %, respectivement, des taux de sitostérol et de campestérol, par rapport aux valeurs initiales. Chez les patients traités par l'ézétimibe, la réduction des taux de stérols végétaux a été progressive pendant toute la durée de l'étude.

Les réductions des taux de sitostérol et de campestérol étaient semblables chez les patients qui avaient reçu l'ézétimibe, conjointement avec une résine fixatrice des acides biliaires (n = 8) et sans résine fixatrice des acides biliaires (n = 21).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'ézétimibe après l'administration de doses uniques a été évaluée chez la souris, le rat et le chien.

Tableau 7 – Valeurs de la DL₅₀ pour l'ézétimibe

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Valeur estimée de la DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Mâle/Femelle	Orale	> 5 000
Souris	Mâle/Femelle	Intrapéritonéale	> 1 000 et < 2 000
Rat	Mâle/Femelle	Orale	> 5 000
Rat	Mâle/Femelle	Intrapéritonéale	> 2 000
Chien	Mâle/Femelle	Orale	> 3 000

Chez les animaux, on n'a observé aucun effet toxique après l'administration de doses orales uniques de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris, et de 3 000 mg/kg chez le chien.

Par ailleurs, tous les animaux ont survécu lorsque l'ézétimibe (1 000 mg/kg) a été administré conjointement avec la simvastatine (1 000 mg/kg) ou la lovastatine (1 000 mg/kg) par gavage à des souris et des rats. On n'a observé aucun effet toxique sur le plan clinique, et aucun effet sur les paramètres pondéraux. Chez ces deux espèces, la DL₅₀ estimée était > 1 000 mg/kg pour chacun des médicaments administrés conjointement.

Toxicité chronique (ézétimibe seul)

L'ézétimibe a été bien toléré chez la souris, le rat et le chien. Aucun organe cible ayant démontré des signes de toxicité n'a été identifié dans le cadre des études à long terme utilisant des doses quotidiennes pouvant atteindre 1 500 et 500 mg/kg, respectivement, chez le rat mâle et femelle, 500 mg/kg chez la souris et 300 mg/kg chez le chien.

Toxicité subchronique (administration conjointe d'ézétimibe et d'une statine)

Le profil d'innocuité de l'administration concomitante d'ézétimibe et des statines a été évalué chez le rat et le chien lors d'études de toxicité d'une durée de 2 semaines à 3 mois portant sur l'administration de doses multiples. Les organes cibles identifiés dans ces études sont présentés dans le tableau qui suit.

Tableau 8 – Organes cibles affectés chez l’animal – Administration conjointe d’ézétimibe et d’une statine^a

Rat	Chien
Foie ^b : augmentation du poids, vacuolisation hépatocellulaire, hypertrophie hépatocellulaire, foyers d’altérations cellulaires, hyperplasie du canal cholédoque, élévations des taux sériques d’enzymes hépatiques	Foie ^b : réduction du poids, hyperplasie du canal cholédoque, élévations des taux sériques d’enzymes hépatiques
Muscles squelettiques ^b : dégénérescence/régénération myofibrillaire, infiltration cellulaire mixte	Testicules ^b : agrégats spermatiques, modification de la spermatogenèse, débris cellulaires dans la portion luminale
Estomac (non glandulaire) ^b : hyperkératose, acanthose, infiltration cellulaire mixte	

^a Ézétimibe administré conjointement avec la simvastatine, la lovastatine, la pravastatine ou l’atorvastatine

^b Organes cibles connus affectés par les statines

Les réactions toxiques observées avec l’ézétimibe administré conjointement avec une statine (soit l’atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine ou la lovastatine) ont été semblables à celles notées avec la statine seule. Le traitement associant l’ézétimibe et une statine n’a pas entraîné de nouveaux effets toxiques.

La myopathie observée chez les rats a été attribuée à une interaction toxicocinétique résultant d’une exposition générale accrue à la statine (1,5 à 15,1 fois) ou à son métabolite pharmacologiquement actif (2,4 à 11,2 fois), comparativement à l’effet observé avec la statine témoin. De telles modifications des taux plasmatiques médicamenteux n’ont pas été observées aux doses plus faibles (environ 10 à 20 fois l’exposition chez l’humain pour l’ézétimibe total), et aucun cas de myopathie n’a été observé chez les rats à ces doses. Par conséquent, l’ézétimibe n’augmente pas la sensibilité des rats à la myopathie engendrée par les statines en l’absence d’une interaction toxicocinétique.

L’administration conjointe d’ézétimibe et de statines à des chiens a été associée à une augmentation marquée (100 fois) de la concentration sérique d’ALAT. Cependant, on n’a observé aucun signe de nécrose du foie ou des muscles squelettiques. À l’arrêt du traitement, les taux d’ALAT sont revenus aux valeurs initiales ou à une valeur près des valeurs initiales dans le mois qui a suivi. La hausse des taux d’ALAT a été atténuée par le mévalonate, un dérivé métabolique issu de l’activité de l’HMG-CoA réductase, ce qui montre que ces augmentations sont liées à l’inhibition de la réductase. Bien que l’on n’ait pas identifié la source de l’ALAT, ces variations chez le chien ne semblaient pas évoquer une toxicité organique de nature médicamenteuse; en effet, on n’a pu observer de changements fonctionnels ou morphologiques au niveau du foie qui seraient normalement associés à une telle hausse des transaminases.

Les observations potentiellement reliées à l’innocuité du traitement associant l’ézétimibe et une statine chez l’humain (c.-à-d. hépatotoxicité, myopathie et dégénérescence testiculaire) correspondent à celles des inhibiteurs de l’HMG-CoA réductase administrés en monothérapie.

Carcinogénèse

Dans des études d'une durée de deux ans menées chez la souris et le rat, l'ézétimibe n'a pas exercé d'effet carcinogène. Une étude de 104 semaines a été menée chez la souris dans le but d'évaluer l'effet carcinogène de l'ézétimibe administré par voie orale à des doses pouvant aller jusqu'à 500 mg/kg (> 150 fois l'exposition chez l'humain à raison de 10 mg par jour, selon l'ASC_{0-24 heures} pour l'ézétimibe total). Une étude de 104 semaines a également été menée chez le rat dans le but d'évaluer l'effet carcinogène de l'ézétimibe administré par voie orale à des doses pouvant aller jusqu'à 1 500 mg/kg (mâles) et 500 mg/kg (femelles) (environ 14 fois et 17 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain à raison de 10 mg par jour, selon l'ASC_{0-24 heures} pour l'ézétimibe total). On n'a observé aucune augmentation significative sur le plan statistique de la fréquence des tumeurs chez les rats et les souris ayant reçu le médicament.

Mutagenèse

On n'a observé aucun effet mutagène à l'issue de l'épreuve de mutagenèse microbienne *in vitro* (épreuve d'Ames) sur des souches de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*, avec ou sans activation métabolique. Aucun signe d'effet clastogène n'a été constaté chez l'humain à l'issue de la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des lymphocytes de la circulation périphérique, avec ou sans activation métabolique. De plus, aucun signe de génotoxicité n'a été observé à l'issue des tests du micronucleus *in vivo* chez la souris.

L'administration conjointe d'ézétimibe et de statines n'a pas entraîné d'effet mutagène (avec ou sans activation métabolique), d'aberrations chromosomiques (avec ou sans activation métabolique exogène) ni d'augmentation des micronuclei dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse des souris.

Études sur la reproduction et sur la tératogénèse

Dans des études sur la fertilité menées avec l'ézétimibe administré par voie orale (gavage) chez le rat, on n'a observé aucun effet toxique sur la reproduction à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles (environ 1 181 fois [mâles] la dose chez l'humain à raison de 10 mg par jour, selon la surface corporelle et environ 7 fois [femelles] l'exposition chez l'humain à raison de 10 mg par jour, selon l'ASC_{0-24 heures} pour l'ézétimibe total). L'ézétimibe, à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg (la dose la plus élevée possible), n'a pas exercé d'effet toxique sur la femelle gravide dans les études sur le développement embryonnaire et fœtal chez les rates et les lapines.

L'ézétimibe n'a pas entraîné d'effet tératogène chez les rats ou les lapins et n'a exercé aucun effet sur le développement prénatal ou postnatal. Lorsque l'ézétimibe a été administré avec la lovastatine, la simvastatine, la pravastatine ou l'atorvastatine, aucun effet tératogène n'a été observé dans les études portant sur le développement embryonnaire et fœtal chez les rates gravides. Chez les lapines gravides, on a observé une faible incidence de malformations du squelette (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées, vertèbres caudales en nombre réduit) après l'administration d'ézétimibe (1 000 mg/kg; ≥ 146 fois l'exposition chez l'humain à raison de 10 mg par jour, selon l'ASC_{0-24 h} pour l'ézétimibe total) conjointement avec la lovastatine (2,5 et 25 mg/kg), la simvastatine (5 et 10 mg/kg), la pravastatine (25 et 50 mg/kg) ou l'atorvastatine (5, 25 et 50 mg/kg). L'exposition à la forme pharmacologiquement active de la statine correspondait à des valeurs variant de 1,4 fois

(atorvastatine) à 547 fois (lovastatine) l'exposition chez l'humain à raison de 10 mg par jour (simvastatine ou atorvastatine) ou de 20 mg par jour (lovastatine et pravastatine), selon l'ASC_{0-24 h}.

RÉFÉRENCES

1. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al for the Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107:2409-15.
2. Ballantyne C, Van Heek M, Davis H, and Stone N. Evolving concepts: the role of ezetimibe in the management of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Supplements* 2002;4(Suppl J):J1-J24.
3. Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(11):1587-604.
4. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al for the Ezetimibe Study Group. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies [published erratum appears in *Clin Ther* 2001 Sep;23(9):1601]. *Clin Ther* 2001;23(8):1209-30.
5. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al on behalf of the Ezetimibe Study Group. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *JACC* 2002;40(12):2125-34i.
6. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1092-7.
7. Expert Panel On Detection; Evaluation; And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
8. Farnier M, Freeman M, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies M, Mitchel Y, Gumbiner B. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.
9. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJ Jr, McPherson PR. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *CMAJ* 2000;162(10):1441-7.
10. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1084-91.

11. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105(21):2469-75.
12. Garcia-Calvo M, Lisnock JM, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann–Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005;102(23):8132-8137.
13. Kastelein JJP & Van Dam MJ. A new role for combination therapy in lipid management. *Br J Cardiol* 2001;8(11):639-53 (passim).
14. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91(4):418-24.
15. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al for the Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24(8):729-41.
16. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(3):309-19.
17. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka LJ, LeBeaut A, et al, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24(8):717-28.
18. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160(4):459-67.
19. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl E):E2-E5.
20. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106(15):1943-8.
21. Monographie de produit, ^{Pr}Ezetrol[®], Merck Canada Inc., N^o de contrôle de la présentation : 153192, Date de révision : Le 6 mars 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr} Mylan-Ezetimibe Comprimés d'ézetimibe 10 mg Norme reconnue

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Ezetimibe et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de Mylan-Ezetimibe. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

N'oubliez pas que ce médicament est prescrit pour votre usage personnel. Ne le donnez pas à d'autres personnes.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Mylan-Ezetimibe, un médicament qui aide à réduire la quantité de cholestérol et de triglycérides dans le sang, est utilisé conjointement aux modifications apportées au mode de vie, telles que l'exercice physique, un régime alimentaire et un programme de maîtrise du poids, lorsque ces mesures ne sont pas suffisantes.

Le cholestérol est l'une des nombreuses matières grasses présentes dans le sang. Le cholestérol total est formé principalement de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité et de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (LDL-cholestérol et HDL-cholestérol).

Le LDL-cholestérol est souvent appelé « mauvais cholestérol » car il peut s'accumuler dans la paroi de vos artères et y former une plaque. La croissance de cette plaque peut éventuellement réduire le diamètre des artères et contribuer à ralentir ou à bloquer la circulation du sang vers les organes vitaux, comme le cœur et le cerveau. Le blocage de la circulation sanguine peut entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

Le HDL-cholestérol est souvent appelé « bon cholestérol » car il empêche le mauvais cholestérol de s'accumuler dans les artères et contribue ainsi à protéger le patient contre les maladies cardiaques.

Les triglycérides sont une autre forme de matières grasses présentes dans le sang qui peuvent accroître le risque de maladies cardiaques.

Mylan-Ezetimibe peut être pris seul ou avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de cholestérol, appelés *statines*, ou avec un

autre médicament appelé fénofibrate, en plus du régime alimentaire et des autres modifications apportées au mode de vie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'effet de Mylan-Ezetimibe s'ajoute à celui des statines et du fénofibrate qui abaissent le taux de cholestérol selon un mode d'action différent, en agissant au niveau du foie.

Les effets de ce médicament :

Mylan-Ezetimibe agit en diminuant l'absorption du cholestérol au niveau du petit intestin.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité (allergie) à l'ézetimibe ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament ne doivent pas prendre Mylan-Ezetimibe.
- Les patients qui présentent une maladie évolutive du foie ou une élévation inexplicquée des enzymes hépatiques (test sanguin permettant d'évaluer la fonction du foie) ne doivent pas prendre Mylan-Ezetimibe en même temps qu'une statine.
- Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Mylan-Ezetimibe en même temps qu'une statine.
- Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre Mylan-Ezetimibe en même temps qu'une statine.

L'ingrédient médicinal :

Ézetimibe

Les ingrédients non médicinaux importants :

Croscarmellose sodique, crospovidone, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium.

Les formes posologiques :

Comprimé à 10 mg (blanc ou blanc cassé)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

- Maladie du foie (hépatite)
- Maladie du pancréas (pancréatite)
- Douleur musculaire (myopathie/rhabdomyolyse, myalgie)
- Réaction allergique grave (anaphylaxie)

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Mylan-Ezetimibe si vous :

- êtes enceinte, envisagez de le devenir ou pensez l'être;
- allaitez, car Mylan-Ezetimibe peut passer dans le lait maternel et être absorbé par le nourrisson;

- souffrez ou avez souffert dans le passé de problèmes médicaux (notamment des maladies ou des troubles du foie).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez toujours informer votre médecin des médicaments que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre incluant les médicaments que vous pouvez obtenir en vente libre.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Mylan-Ezetimibe englobent :

- la cyclosporine
- la cholestyramine (une résine fixatrice des acides biliaires) ou tout autre médicament de cette classe – dans un tel cas, vous devez prendre Mylan-Ezetimibe au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise de la résine fixatrice des acides biliaires;
- les fibrates

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Mylan-Ezetimibe doit être pris selon les directives. Prenez un comprimé à 10 mg par voie orale chaque jour, de préférence au même moment de la journée. Mylan-Ezetimibe peut être pris avec ou sans aliments.
- Vous devez continuer à prendre les autres médicaments prescrits pour abaisser votre taux de cholestérol, appelés statines ou fénofibrate, à moins d'avis contraire de votre médecin.
- Si vous prenez une statine ou le fénofibrate, Mylan-Ezetimibe peut être pris en même temps que ce médicament.
- Même si vous prenez des médicaments pour abaisser votre taux de cholestérol, celui-ci doit être mesuré régulièrement. Vous devriez aussi connaître votre taux de cholestérol et les valeurs cibles souhaitées.

Surdose :

Prenez Mylan-Ezetimibe uniquement comme vous l'a prescrit votre médecin. Si vous prenez trop de comprimés Mylan-Ezetimibe, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous croyez avoir pris trop de Mylan-Ezetimibe, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, reprenez votre calendrier habituel, soit un seul comprimé par jour. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Mylan-Ezetimibe est généralement bien toléré.

- Chez les patients qui ont pris Mylan-Ezetimibe seul, les effets secondaires suivants ont été rapportés : douleur abdominale; diarrhée; flatulences; fatigue; infection virale; infection de la gorge (pharyngite); infection nasale (sinusite); douleur articulaire (arthralgie); douleur dorsale et toux.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, quoique rarement : augmentation des résultats de certaines analyses de laboratoire évaluant la fonction hépatique (transaminases) ou musculaire (créatine kinase); indigestion; brûlures d'estomac; nausées; spasmes musculaires; douleur cervicale; diminution de l'appétit; bouffées de chaleur; tension artérielle élevée; douleur thoracique et douleur.

- Chez les patients qui ont pris les comprimés d'ézétimibe avec une statine, les effets secondaires suivants ont été rapportés : maux de tête; fatigue; douleur abdominale; diarrhée; douleur articulaire (arthralgie); douleur musculaire (myalgie); douleur dorsale; infection de la gorge (pharyngite); infection nasale (sinusite); infection des voies respiratoires supérieures et variations des résultats de certaines analyses de laboratoire.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés, quoique rarement : sensation de fourmillements; sécheresse buccale; gastrite; démangeaisons; éruption cutanée; urticaire; faiblesse musculaire; douleur dans les bras et dans les jambes; fatigue ou faiblesse inhabituelle et enflure, en particulier au niveau des mains et des pieds.

- L'effet indésirable suivant a été rapporté avec l'utilisation en association avec du fénofibrate : douleur abdominale.
- De façon générale, les effets secondaires suivants ont été rapportés : éruption cutanée rougeâtre en relief, parfois avec lésions en forme de cible; étourdissements; dépression; sensation de fourmillements; constipation et fatigue ou faiblesse inhabituelle.
- Vous devez communiquer avec votre médecin si vous éprouvez, sans raison apparente, des douleurs musculaires graves et persistantes à tout moment après avoir amorcé un traitement avec Mylan-Ezetimibe.

Si vous devez prendre Mylan-Ezetimibe conjointement avec une statine, votre médecin vous prescrira des analyses sanguines afin d'évaluer votre fonction hépatique avant la prise du médicament et pendant le traitement.

Avertissez votre médecin chaque fois que vous souffrez d'un problème médical qui pourrait être lié à la prise de Mylan-Ezetimibe.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Effet/Symptôme		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rares	Douleurs musculaires (myopathie/rhabdomyolyse)	✓		
	Réactions allergiques soudaines et graves (gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant causer de la difficulté à respirer ou à avaler, éruptions cutanées et urticaire)			✓
	Symptômes de troubles du foie (douleur abdominale intense, surtout si elle est localisée dans la partie supérieure droite, sous les côtes, urines foncées, démangeaisons généralisées, nausées ou vomissements graves, selles pâles, jaunissement de la peau ou des yeux)		✓	
	Symptômes de calculs biliaires ou d'inflammation de la vésicule biliaire (douleur abdominale intense, nausées, vomissements)		✓	
	Symptômes de troubles du pancréas (douleur abdominale intense)		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par Mylan-Ezetimibe.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Gardez Mylan-Ezetimibe et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date indiquée après « EXP: » sur le récipient.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits. 3 façons de signaler :

- **Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);**
- **Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou**
- **Compléter un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir par télécopieur ou par la poste :**
 - **Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789**
 - **Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 08 janvier 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca