

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr<sup>r</sup>TEVA-EZETIMIBE**

**Comprimés d'ézétimibe**

**10 mg**

Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 10 février 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 181469

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
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 .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	19
TOXICOLOGIE .....	24
RÉFÉRENCES .....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>30</b>

**Pr** **TEVA-EZETIMIBE**  
**Comprimés d'ézétimibe**

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimé à 10 mg	acide stéarique, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium poloxamère et povidone.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

TEVA-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**

TEVA-EZETIMIBE, administré seul ou en association avec un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (statine), est indiqué pour abaisser les taux élevés de cholestérol total (C-total), de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (cholestérol-LDL), d'apolipoprotéine B (Apo B) et de triglycérides (TG) et pour augmenter le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (cholestérol-HDL) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (hétérozygote familiale et non familiale).

TEVA-EZETIMIBE est indiqué en association avec du fénofibrate pour abaisser les taux élevés de cholestérol total, de C-LDL, d'Apo B et de cholestérol non lié aux HDL chez les patients souffrant d'hyperlipidémie mixte.

**Hypercholestérolémie familiale homozygote**

TEVA-EZETIMIBE, administré en association avec une statine, est indiqué comme traitement d'appoint à d'autres formes de traitement, comme l'aphérèse des LDL ou comme traitement substitutif lorsqu'on ne peut recourir à cette technique, afin d'abaisser les taux élevés de cholestérol total et de C-LDL chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

**Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)**

TEVA-EZETIMIBE est indiqué pour abaisser les taux élevés de sitostérol et de campestérol chez les patients souffrant de sitostérolémie familiale homozygote.

## CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du médicament.

Si l'on prévoit administrer TEVA-EZETIMIBE avec une statine ou du fénofibrate, il convient de passer en revue les contre-indications de ces médicaments avant d'amorcer le traitement d'association.

*L'administration concomitante de TEVA-EZETIMIBE et d'une statine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hépatopathie évolutive ou présentant une hausse persistante et inexpliquée des transaminases sériques.*

**Toutes les statines et le fénofibrate sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement. Par conséquent, avant d'administrer, le cas échéant, TEVA-EZETIMIBE en concomitance avec une statine ou du fénofibrate chez une femme en âge de procréer, consulter la monographie de ces médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Allaitement).**

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

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

### Généralités

Avant d'administrer, le cas échéant, TEVA-EZETIMIBE en concomitance avec une statine ou du fénofibrate, consulter également la monographie de ces médicaments. Prendre note que toutes les statines et le fénofibrate sont contre-indiqués durant la grossesse (voir la monographie du médicament utilisé ainsi que la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Grossesse).

### Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

**Administration concomitante avec une statine ou du fénofibrate :** L'administration de TEVA-EZETIMIBE chez un patient qui reçoit déjà une statine ou du fénofibrate devrait s'accompagner d'une évaluation de la fonction hépatique au moment d'amorcer le traitement concomitant, puis conformément aux recommandations par la suite (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biologiques anormaux).

De même, lorsque l'on amorce d'emblée un traitement concomitant par TEVA-EZETIMIBE et une statine ou du fénofibrate, on recommande d'effectuer une évaluation de la fonction hépatique au moment où commence le traitement, conformément aux recommandations du médicament utilisé par la suite (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biologiques anormaux).

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

Au cours d'essais contrôlés sur l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine, la fréquence de hausses consécutives des transaminases ( $\geq 3 \times$  LSN) s'est élevée à 1,3 %, tandis qu'elle n'était que de 0,4 % chez les patients sous statine seule.

**Patients atteints d'insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de l'ézétimibe 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'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'ézétimibe total (à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe) était environ 1,7 fois plus élevée que celle observée chez les sujets en bonne santé. Néanmoins, aucun ajustement posologique 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'ézétimibe total (à la suite de l'administration de doses multiples de 10 mg par jour) était environ 4 fois plus élevée les jours 1 et 14 que celle observée chez les sujets en bonne santé. Puisqu'on ne connaît pas les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe 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'ézétimibe n'est pas recommandée chez ces patients.
- Aucune étude sur la pharmacocinétique de l'ézétimibe 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 concomitante de TEVA-EZETIMIBE et d'une statine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hépatopathie évolutive ou présentant une hausse persistante et inexpliquée des transaminases sériques.*

Selon les rapports de pharmacovigilance, de rares cas d'hépatite ont été signalés chez des patients qui prenaient de l'ézétimibe, mais aucun lien de causalité n'a été formellement 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 d'un autre fibrate que le fénofibrate n'ayant fait l'objet d'aucune étude, l'utilisation de TEVA-EZETIMIBE en concomitance avec d'autres fibrates que le fénofibrate n'est pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Fénofibrate :** En cas de cholélithiase présumée, les patients qui prennent TEVA-EZETIMIBE et du fénofibrate en concomitance devraient subir un examen de la vésicule biliaire et recevoir un autre type de traitement hypolipidémiant (voir EFFETS INDÉSIRABLES et la monographie du fénofibrate).

**Pancréatite :** Selon les rapports de pharmacovigilance, de rares cas de pancréatite aiguë ont été signalés chez des patients qui prenaient de l'ézétimibe, mais aucun lien de causalité n'a été formellement établi. Une pancréatite aiguë doit être soupçonnée en cas d'apparition soudaine de douleurs abdominales aiguës chez un patient traité par TEVA-EZETIMIBE.

### **Effets sur les muscles**

**Myopathie/rhabdomyolyse :** La myopathie et la rhabdomyolyse sont des effets indésirables connus des statines et des fibrates. Les rapports de pharmacovigilance font état de rares cas de myopathie/rhabdomyolyse signalés, indépendamment du lien de causalité avec le médicament, chez des patients qui prenaient de l'ézétimibe, avec ou sans statine. On doit soupçonner une myopathie/rhabdomyolyse et envisager l'interruption du traitement chez les patients qui présentent des douleurs musculaires lors de la prise de TEVA-EZETIMIBE, avec ou sans statine ou fénofibrate. En effet, 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 des patients qui prenaient de l'ézétimibe, avec ou sans statine. Il faut conseiller aux patients de signaler à leur médecin toute douleur musculaire persistante et grave sans cause apparente.

Parmi les patients ayant présenté une myalgie sous ézétimibe, un certain nombre en avait déjà connu une (accompagnée ou non d'une hausse de la créatine-kinase) lors d'un traitement par une statine. Une surveillance étroite des effets indésirables musculaires est recommandée pendant le traitement par TEVA-EZETIMIBE chez les patients qui présentent des antécédents d'intolérance aux statines (myalgie accompagnée ou non d'une hausse de la créatine-kinase).

### **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'une dose 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 ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal.

## **Populations et cas particuliers**

### **Grossesse**

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. Prendre note 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 une femme enceinte.

### **Allaitement**

Des études menées chez le rat ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait de ces animaux. On ignore s'il en va de même chez l'être humain, aussi TEVA-EZETIMIBE ne doit-il être prescrit durant l'allaitement que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le nourrisson. Prendre note que toutes les statines et le fénofibrate sont **contre-indiqués** durant la grossesse (voir la monographie du médicament utilisé).

### **Enfants**

La pharmacocinétique de l'ézétimibe chez les adolescents (10 à 18 ans) est semblable à celle observée chez les adultes. La seule expérience que l'on a du traitement par l'ézétimibe chez les enfants et les adolescents se limite à celle obtenue chez 4 patients (de 9 à 17 ans) dans l'étude sur la sitostérolémie et chez 5 patients (de 11 à 17 ans) dans celle sur l'hypercholestérolémie familiale homozygote. La prise de TEVA-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 ( $\geq 65$  ans) que chez les sujets plus jeunes (18 à 45 ans). Les réductions du taux de cholestérol-LDL obtenues avec l'ézétimibe et le profil d'innocuité de ce médicament sont comparables chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes. Par conséquent, aucun ajustement posologique 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 cholestérol-LDL obtenues avec l'ézétimibe et le profil d'innocuité de ce médicament sont comparables chez les hommes et les femmes. Par conséquent, il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

### **Race**

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés durant 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 signalés 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.

Avant d'administrer, le cas échéant, TEVA-EZETIMIBE en concomitance avec une statine ou du fénofibrate, consulter également la monographie de ces médicaments.

### Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

L'ézétimibe a été évalué auprès de 2486 patients dans le cadre d'études contrôlées par placebo portant sur le médicament en monothérapie (1691 patients ayant reçu l'ézétimibe) et auprès de 4547 patients dans le cadre d'études contrôlées par comparateur actif (449 patients ayant reçu l'ézétimibe seul, 1708 patients ayant reçu une statine en sus et 185 ayant reçu l'ézétimibe en concomitance avec du fénofibrate). La durée de ces études variait de 8 à 14 semaines. La fréquence globale des effets indésirables signalés avec l'ézétimibe était semblable à celle observée avec le placebo, de même que le taux d'abandon en raison d'effets indésirables liés au traitement (ézétimibe, 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  $\geq 2\%$ , et supérieure à celle du placebo, chez les patients traités par l'ézétimibe dans les études contrôlées par placebo.

**Tableau 1\*** Effets indésirables de causalité non présumée avec le médicament, survenus à une fréquence  $\geq 2\%$ , et supérieure à celle du placebo, chez des patients traités avec l'ézétimibe

Appareil ou système/organe Effet indésirable	Placebo (%) n = 795	Ézétimibe à 10 mg (%) n = 1691
<b>Troubles de l'organisme entier</b>		
Fatigue	1,8	2,2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	2,8	3,0
Diarrhée	3,0	3,7
<b>Infections et infestations</b>		
Infection virale	1,8	2,2
Pharyngite	2,1	2,3
Sinusite	2,8	3,6
<b>Troubles musculosquelettiques</b>		
Arthralgie	3,4	3,8
Lombalgie	3,9	4,1
<b>Troubles respiratoires</b>		
Toux	2,1	2,3

\*Comprend les patients ayant reçu le placebo ou l'ézétimibe seul, inclus dans le tableau 2.



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

Seuls deux des 1691 patients traités par l'ézétimibe en monothérapie ont signalé des effets indésirables graves — l'un patient a signalé une douleur abdominale accompagnée de panniculite, l'autre, une douleur dans le bras et des palpitations.

Dans les études cliniques contrôlées par placebo évaluant la monothérapie, 4 % des patients ayant reçu 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 signalés chez des patients traités avec l'ézétimibe en monothérapie (n = 2396) et à une plus grande fréquence qu'avec le placebo (n = 1159) ont été les suivants :

Fréquents (incidence > 1 % et < 10 %)

*Troubles gastro-intestinaux* : flatulences.

Peu fréquents (incidence > 0,1 % et < 1 %)

*Épreuves de laboratoire* : 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 menées chez plus de 2000 patients. En général, les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu l'ézétimibe en concomitance avec une statine étaient semblables à ceux observés chez les patients n'ayant qu'une statine seule. Cependant, on a observé davantage de cas de hausse des transaminases chez les premiers que chez les seconds (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Le tableau 2 présente, indépendamment de tout lien de causalité, les effets indésirables de fréquence  $\geq 2$  % survenus plus souvent chez les patients sous traitement actif que sous placebo dans quatre études contrôlées par placebo menées avec l'ézétimibe seul ou administré dès le départ avec diverses statines.

**Tableau II\* Effets indésirables de fréquence  $\geq 2$  % survenus plus souvent chez les patients sous traitement actif que sous placebo lors d'études sur l'association ézétimibe/statine, indépendamment de tout lien de causalité**

Appareil ou système/organe Effet indésirable	Placebo (%) n = 259	Ézétimibe 10 mg (%) n = 262	Toutes les statines** (%) n = 936	Ézétimibe + Toutes les statines** (%) n = 925
<b>Troubles de l'organisme entier</b>				
Douleurs à la poitrine	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
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Douleur abdominale	2,3	2,7	3,1	3,5
Diarrhée	1,5	3,4	2,9	2,8
<b>Infections et infestations</b>				
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
<b>Troubles musculosquelettiques</b>				
Arthralgie	2,3	3,8	4,3	3,4
Lombalgie	3,5	3,4	3,7	4,3
Myalgie	4,6	5,0	4,1	4,5

\* Comprend les données groupées de quatre études contrôlées par placebo dans lesquelles les sujets ont reçu l'ézétimibe dès le départ en concomitance avec une statine.

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

Dans les études cliniques contrôlées par placebo sur le traitement d'association, la survenue d'effets indésirables a entraîné l'abandon du traitement chez 5,7 % des patients sous ézétimibe plus statine, chez 5,0 % des patients sous ézétimibe seul et chez 6,2 % des patients ayant reçu le placebo.

Les effets additionnels suivants, liés au traitement, ont été signalés plus souvent chez les patients sous ézétimibe plus statine (n = 11 308) que chez les patients sous statine seule (n = 9361).

#### **Effets peu fréquents (fréquence $\geq 0,1$ % mais $< 1$ %)**

*Troubles gastro-intestinaux* : xérostomie, gastrite

*Troubles généraux* : Asthénie, œdème périphérique

*Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs* : Faiblesse musculaire, douleur dans les membres

*Troubles du système nerveux* : Paresthésie

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : Prurit, éruptions cutanées, urticaire

#### **Traitement d'association avec le fénofibrate**

L'association ézétimibe/fénofibrate a été bien tolérée dans une étude clinique au cours de laquelle 625 patients ont été traités pendant une période allant jusqu'à 12 semaines et 576 durant une période allant jusqu'à un an. Cette étude n'était pas conçue pour comparer les groupes de traitement quant aux événements non fréquents. Après ajustement en fonction de l'exposition au

traitement, la fréquence des hausses cliniquement importantes des transaminases sériques (consécutives,  $> 3 \times \text{LSN}$ ) s'est chiffrée à 4,5 % (IC<sub>95</sub> % : 1,9 – 8,8) avec le fénofibrate en monothérapie et à 2,7 % (IC<sub>95</sub> % : 1,2 – 5,4) avec l'association ézétimibe/fénofibrate. La fréquence correspondante de cholécystectomies a été de 0,6 % (IC<sub>95</sub> % : 0,0 – 3,1) avec le fénofibrate en monothérapie et de 1,7 % (IC<sub>95</sub> % : 0,6 – 4,0) avec l'association ézétimibe/fénofibrate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fénofibrate et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Aucun cas d'élévation de la créatine-kinase  $> 10 \times \text{LSN}$  n'a été signalé dans les deux groupes de traitement au cours de cette étude. Plusieurs se sont plaints de douleur abdominale.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Dans les études cliniques contrôlées évaluant la monothérapie, la fréquence rapportée avec l'ézétimibe concernant les élévations consécutives des transaminases sériques d'importance clinique (taux d'ALAT ou d'ASAT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale) a été semblable (0,5 %) à celle observée avec un placebo (0,3 %). Dans les études sur le traitement d'association, la fréquence de ces augmentations s'est élevée à 1,3 % chez les patients sous ézétimibe plus statine et à 0,4 % chez les patients sous statine seule. Ces élévations n'ont généralement pas entraîné de symptômes, n'étaient pas associées à une cholestase et sont revenues aux valeurs initiales avec l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Dans les études cliniques, on n'a pas rapporté plus de cas de myopathie ou de rhabdomyolyse avec l'ézétimibe qu'avec le groupe témoin (placebo ou statine seule). La myopathie et la rhabdomyolyse sont cependant des effets indésirables connus des statines et des autres hypolipémiants. Dans les études cliniques, on a signalé une hausse de la créatine kinase  $> 10$  fois la limite supérieure de la normale chez 0,2 % des patients traités par l'ézétimibe comparativement à 0,1 % des patients ayant reçu le placebo, et chez 0,1 % des patients sous ézétimibe plus statine comparativement à 0,4 % chez les patients sous statine seule.

### **Effets indésirables signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance**

Les rares ou très rares effets indésirables suivants ont été signalés, indépendamment de leur lien de causalité avec le médicament :

- 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 l'anaphylaxie, l'œdème angioneurotique, les éruptions cutanées et l'urticaire;
- érythème polymorphe;
- 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 P<sub>450</sub>** : 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 ou 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 P<sub>450</sub>.

**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 Quick lors d'une étude menée chez douze hommes adultes en bonne santé. Comme c'est le cas avec l'ajout de tout médicament au traitement des patients qui prennent de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique, on recommande d'obtenir des mesures additionnelles du rapport normalisé international (RNI) chez les patients recevant de la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique et TEVA-EZETIMIBE en concomitance.

**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 l'électrocardiogramme (FC, espace PR et intervalles QT et QTc) lors d'une étude menée chez 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 chez 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 chez douze adultes en bonne santé.

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

**Glipizide :** Dans une étude menée chez 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'ASC moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide de l'ézétimibe). La réduction additionnelle du cholestérol-LDL 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 en concomitance avec le fénofibrate ont été évaluées dans une étude clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ÉTUDES CLINIQUES, Traitement d'association avec le fénofibrate); l'efficacité et l'innocuité d'un traitement concomitant avec les autres fibrates n'ont pas été évaluées. 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, d'ici à ce que leur emploi ait fait l'objet d'études cliniques, de ne pas administrer l'ézétimibe conjointement avec d'autres fibrates que le fénofibrate.

**Fénofibrate :** L'administration concomitante de fénofibrate a entraîné une augmentation des concentrations d'ézétimibe total d'environ 1,5 fois lors d'une étude de pharmacocinétique. Cette augmentation n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique.

**Gemfibrozil :** L'administration concomitante de gemfibrozil a entraîné une augmentation des concentrations d'ézétimibe total d'environ 1,7 fois lors d'une étude de pharmacocinétique. Cette augmentation n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique.

**Statines :** Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine par suite de l'administration concomitante de ces médicaments.

**Cyclosporine :** Il faut user de prudence lorsqu'on instaure un traitement par l'ézétimibe chez un patient qui reçoit de la cyclosporine. Les concentrations de cyclosporine devraient faire l'objet d'une surveillance attentive chez les patients qui prennent TEVA-EZETIMIBE et la cyclosporine.

Dans une étude menée chez huit patients greffés du rein qui présentaient une clairance de la créatinine > 50 mL/min et qui 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 a accusé une hausse de 3,4 ordres de grandeur (de 2,3 à 7,9 fois) par rapport à celle observée dans la population témoin en bonne santé d'une autre étude (n = 17). Dans une autre étude, l'exposition à l'ézétimibe total observée chez un patient greffé du rein présentant une

insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 13,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et recevant de la cyclosporine ainsi que plusieurs autres médicaments a été 12 fois plus élevée que celle observée chez des témoins parallèles.

Par contre, lors d'une étude croisée en deux phases menée chez 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 %), par comparaison avec un traitement comprenant l'administration d'une dose unique de 100 mg de cyclosporine seule.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Avant de prendre TEVA-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 par TEVA-EZETIMIBE. Un programme de maîtrise du poids et d'exercices physiques devrait également être entrepris si l'on juge ces mesures nécessaires.
- Avant d'entreprendre un traitement par TEVA-EZETIMIBE, on doit éliminer les causes secondaires pouvant être à l'origine de la hausse des taux de lipides et effectuer un bilan lipidique.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La posologie recommandée de TEVA-EZETIMIBE est de 10 mg par voie orale une fois par jour, seul ou avec une statine ou du fénofibrate. TEVA-EZETIMIBE peut être pris avec ou sans aliments, peu importe le moment de la journée, mais de préférence au même moment chaque jour.

**Emploi chez les personnes âgées :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Personnes âgées).

**Emploi chez les enfants :** Enfants et adolescents  $\geq 10$  ans : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Enfants).

**Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (stade 5 ou 6 de Child-Pugh). TEVA-EZETIMIBE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (stades 7 à 9 de Child-Pugh) ou grave (stade de Child-Pugh  $> 9$ ) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

**Emploi chez les patients atteints d'insuffisance rénale :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster 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 :** TEVA-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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Dans des études cliniques, l'administration 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 signalé. 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'hypolipidémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux apparentés. L'ézétimibe est actif par voie orale et possède un mode d'action unique qui diffère de celui des autres classes d'hypocholestérolémiants (p. ex. inhibiteurs de l'HMG Co-A 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), 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 réduisent les taux de cholestérol de façon complémentaire. Quant à l'administration concomitante d'ézétimibe et de fénofibrate, celle-ci constitue un traitement efficace pour améliorer les taux sériques de cholestérol total, de C-LDL, d'apolipoprotéine B, de triglycérides, de C-HDL et de cholestérol non lié aux HDL chez les patients souffrant d'hyperlipidémie mixte.

Des études cliniques ont montré que des taux élevés de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (cholestérol-LDL) et d'apolipoprotéine 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 (cholestérol-HDL) 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 cholestérol-LDL, et inversement proportionnelle au taux de cholestérol-HDL. 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 lipoprotéiniques, peuvent également avoir un pouvoir athérogène. **On ne connaît pas l'effet de l'ézétimibe, administré seul ou en concomitance avec une statine ou du fénofibrate, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.**

### **Pharmacodynamie**

Des études expérimentales ont été menées chez l'animal afin de déterminer la sélectivité de l'ézétimibe en ce qui a trait à l'inhibition de l'absorption du cholestérol. L'ézétimibe a inhibé l'absorption du [<sup>14</sup>C]-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 chez des 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 un glucuronide phénolique (glucuronide de l'ézétimibe), 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 le 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, car cette substance est pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses appropriées pour l'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 son 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 glucuroconjugaison (réaction de phase II), après quoi il est excrété par voies biliaire et rénale. Une très légère réaction métabolique oxydative (réaction de phase I) a été observée chez toutes les espèces évaluées. L'ézétimibe et le glucuronide de l'ézétimibe sont les principales substances décelées dans le plasma. La substance médicamenteuse se retrouve au niveau plasmatique sous forme de glucuroconjugué dans une proportion de 80 % à 90 %, l'ézétimibe constituant les 10 % à 20 % restants. L'ézétimibe et son glucuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma, des données ayant montré une recirculation entérohépatique importante. La demi-vie de l'ézétimibe et du glucuronide de l'ézétimibe 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  $^{14}C$ , l'ézétimibe total (ézétimibe + glucuronide) représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 %, respectivement, de la dose radiomarquée a été retrouvée 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 a été le principal composant retrouvé dans les fèces (69 % de la dose administrée), tandis que le glucuronide de l'ézétimibe était le principal composant retrouvé dans l'urine (9 % de la dose administrée).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

TEVA-EZETIMIBE est offert en comprimés de 10 mg à prendre par voie orale.

TEVA-EZETIMIBE est présenté en comprimés blancs, en forme de capsule, portant l'inscription « 93 » gravée d'un côté, et « A11 » de l'autre.

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium poloxamère et povidone.

TEVA-EZETIMIBE est offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de PEHD de 100 ou de 500 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

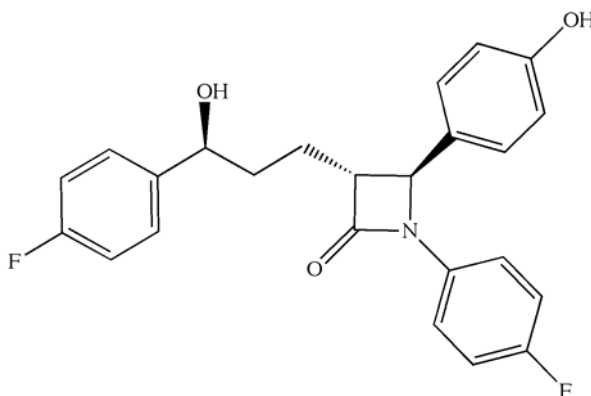
**Dénomination commune :** ézétimibe

**Dénomination systématique :** (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorophényl)-3-((*S*)-3-(4-fluorophényl)-3-hydroxypropyl)-4-(4-hydroxyphényl)azétidin-2-one

**Formule moléculaire :** C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

**Masse moléculaire :** 409,3

**Formule développée :**



#### Propriétés physicochimiques :

**Forme physique :** Poudre cristalline blanche à blanc cassé.

**Solubilité :** L'ézétimibe est très soluble dans l'éthanol, le méthanol, l'acétonitrile et l'acétone et pratiquement insoluble dans l'eau. Sa solubilité dans l'eau est de 0,01 mg/mL. Il est par ailleurs insoluble dans les solvants non polaires tels que l'hexane.

P.f. : 161 °C – 163 °C

pKa : 9,75 (déterminé par titrage potentiométrique)  
9,66 (valeur théorique)

Coefficient de partage :

n-octanol / HCl 0,1 N	Log K <sub>o/e</sub> = 4,52
n-octanol / tampon de pH 7	Log K <sub>o/e</sub> = 4,51

#### Hygroscopicité :

Pour déterminer l'hygroscopicité de l'ézétimibe, on a exposé un échantillon du produit à une humidité relative de 80 % pendant 24 h à température ambiante. Le contenu en eau du produit a alors augmenté de 4,3 %.

## ESSAIS CLINIQUES

Les données ci-après proviennent d'une étude en insu, à dose unique, comparant la biodisponibilité des comprimés TEVA-EZETIMIBE (ézétimibe) à 10 mg (Teva Canada Limitée, Canada) avec celle des comprimés Ezetrol<sup>®</sup> (ézétimibe) à 10 mg (Merck Frosst-Schering Pharma [G.P./S.E.N.C.] Canada) chez des hommes (n = 17) et des femmes (n = 32) en bonne santé, non fumeurs, âgés de 18 à 55 ans (inclusivement), qui n'étaient pas à jeun. Le tableau suivant présente les données pharmacocinétiques calculées relatives aux deux formulations d'ézétimibe.

Ézétimibe (1 × 10 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC à 90 %)
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	76,8907 81,8417 (37)	75,6697 83,0064 (46)	101,61	96,25 – 107,28
ASC <sub>1</sub> <sup>ε</sup> (ng•h/mL)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,2008 3,6031 (50)	3,0372 3,4690 (56)	105,39	98,41 – 112,86
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	6,62 (106)	6,20 (84)		
t <sub>1/2</sub> <sup>ε</sup> (h)				

\* Comprimés TEVA-EZETIMIBE à 10 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

<sup>†</sup> Les comprimés EZETROL<sup>®</sup> à 10 mg (Merck Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

<sup>ε</sup> Les paramètres ASC<sub>1</sub> et t<sub>1/2</sub> ne sont pas indiqués, car l'échantillonnage a pris fin après 72 heures, si bien qu'il est possible que la phase d'élimination terminale de l'ézétimibe n'ait pas été clairement définie.

### Hypercholestérolémie primitive

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

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

### Monothérapie

Dans deux études à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines menées chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, l'ézétimibe a entraîné une réduction significative des taux de cholestérol total, de cholestérol-LDL, d'apolipoprotéine B et de triglycérides et une augmentation significative du taux de cholestérol-HDL, comparativement au

placebo. Ces études englobaient 1719 patients (ézétimibe = 1288, placebo = 431) qui présentaient au départ un taux de cholestérol-LDL  $\geq 130$  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 relativement au poids corporel, au sexe, à l'âge, à la race et aux taux initiaux de lipides; lors de l'admission à l'étude, le taux moyen de cholestérol-LDL 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 cholestérol-LDL étaient constantes compte tenu de l'âge, du sexe, de la race et du taux initial de cholestérol-LDL (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 Quick, et n'a pas altéré la production des hormones corticostéroïdes.

**Tableau III — Réponse moyenne des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive au traitement par l'ézétimibe (pourcentage de variation moyenne par rapport aux valeurs initiales)**

	Groupe de traitement	n	C total	C-LDL	Apo B	TG <sup>a</sup>	C-HDL
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

<sup>a</sup>Variation médiane (%), par rapport aux valeurs initiales.

Dans le cadre de deux études de 12 semaines évaluant l'ézétimibe en monothérapie chez 1288 patients ayant reçu 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

#### Administration d'ézétimibe avec une statine dès le départ

La réduction des taux de cholestérol total, de C-LDL, d'apolipoprotéine B et de triglycérides et l'augmentation des taux de C-HDL observées dans quatre études à double insu contrôlées par placebo menées chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie primitive ont été significativement plus importantes avec l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine qu'avec l'administration d'une statine seule. Ces études comprenaient 2382 patients (262 sous ézétimibe seul, 259 sous placebo, 925 sous ézétimibe + une statine et 936 sous statine seule) présentant un taux de C-LDL  $\geq 145$  mg/dL (3,76 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 eu égard au poids corporel, au sexe, à l'âge, à la race et aux taux initiaux de lipides; lors de l'admission des patients à l'étude, le taux de C-LDL et l'âge moyens des patients étaient de 179 mg/dL (4,64 mmol/L) et 57 ans, et 43 % d'entre eux étaient de sexe masculin.

En général, les bienfaits additionnels sur le C-LDL étaient indépendants de la dose ou de la statine particulière utilisée. En outre, l'administration d'ézétimibe en concomitance avec la dose la plus

faible (10 mg) de n'importe laquelle des statines a réduit autant ou davantage le C-LDL que l'administration de la statine correspondante seule, à la dose la plus élevée (Tableau IV).

**Tableau IV— Variation moyenne (%), par rapport aux valeurs initiales, des taux plasmatiques calculés de C-LDL, par suite de l'administration d'ézétimibe en concomitance avec diverses statines lors d'études sur chacune d'elles**

	Atorvastatine	Simvastatine	Pravastatine	Lovastatine
Placebo	+4	-1	-1	0
Ézétimibe	-20	-19	-20	-19
Statine seule (10 mg)	-37	-27	-21	-20
Ézétimibe + Statine (10 mg)	-53	-46	-34	-34
Statine seule (20 mg)	-42	-36	-23	-26
Ézétimibe + Statine (20 mg)	-54	-46	-40	-41
Statine seule (40 mg)	-45	-38	-31	-30
Ézétimibe + Statine (40 mg)	-56	-56	-42	-46
Statine seule (80 mg)	-54	-45	—	—
Ézétimibe + Statine (80 mg)	-61	-58	—	—

Qui plus est, l'ézétimibe a eu un effet bénéfique sur les taux de C-total, d'Apo B, de TG et de C-HDL.

Dans les 4 études avec plan factoriel sur les effets de l'administration conjointe d'ézétimibe et d'une statine — lovastatine, pravastatine, simvastatine ou atorvastatine —, 925 patients ont reçu l'ézétimibe avec une statine et 936 n'ont reçu que la statine. Dans l'ensemble, le traitement d'association a été bien toléré. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes relativement à la fréquence des réactions musculaires cliniquement importantes. La proportion de patients ayant présenté une hausse des enzymes hépatiques était légèrement plus élevée dans le groupe ayant reçu le traitement d'association (1,3 %) que dans le groupe ayant reçu la statine seule (0,4 %).

#### **Administration d'ézétimibe chez des patients recevant déjà une statine**

L'administration d'ézétimibe en sus de la statine que recevaient, lors d'une étude à double insu de 8 semaines contrôlée par placebo, des patients souffrant d'hypercholestérolémie primitive non maîtrisée par ladite statine (c.-à-d. un taux de C-LDL supérieur aux valeurs cibles définies selon les critères de l'ATP II du NCEP) et atteints d'une maladie coronarienne confirmée ou présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires a entraîné une réduction additionnelle de 25 % du taux de C-LDL (comparativement à 4 % avec la statine seule) et a permis à un nombre significativement plus élevé d'entre eux d'atteindre les valeurs cibles de C-LDL (72 % contre 19 % avec la statine seule). Cette étude a été menée chez 769 patients, parmi lesquels 379 recevaient de l'ézétimibe en sus de leur statine et 390 ne recevaient qu'une statine. En général, les groupes étaient bien équilibrés eu égard au poids corporel, au sexe, à l'âge, à la race et aux taux initiaux de lipides; lors de l'admission des patients à l'étude, le taux de C-LDL et l'âge moyens des patients étaient de 139 mg/dL (3,60 mmol/L) et 60 ans, et 58 % d'entre eux étaient de sexe masculin.

### Traitement d'association avec le fénofibrate

Dans une étude clinique multicentrique à double insu contrôlée par placebo menée chez des patients souffrant d'hyperlipidémie mixte, 625 d'entre eux ont été traités durant une période allant jusqu'à 12 semaines et 576 durant une période allant jusqu'à un an. Après répartition aléatoire, les patients présentant un taux de triglycérides entre 200 mg/dL (2,26 mmol/L) et 500 mg/dL (5,65 mmol/L) inclusivement et un taux de C-LDL entre 130 mg/dL (3,37 mmol/L) et 220 mg/dL (5,70 mmol/L) inclusivement dans le cas des non diabétiques ou entre 100 mg/dL (2,59 mmol/L) et 180 mg/dL (4,66 mmol/L) inclusivement dans le cas des diabétiques ont reçu l'un des 4 traitements suivants : placebo, ézétimibe seul, fénofibrate seul (160 mg) ou ézétimibe avec 160 mg de fénofibrate. En général, les groupes étaient bien équilibrés eu égard au poids corporel, au sexe, à l'âge, à la race et aux taux initiaux de lipides; lors de l'admission des patients à l'étude, le taux de C-LDL et l'âge moyens des patients étaient de 161 mg/dL (4,17 mmol/L) et 54 ans, et 56 % d'entre eux étaient de sexe masculin.

L'administration d'ézétimibe en concomitance avec le fénofibrate a entraîné une réduction significativement plus importante des taux de cholestérol total, de C-LDL, d'Apo B et de cholestérol non lié aux HDL que l'administration de fénofibrate seul. Par contre, le pourcentage de réduction du taux de triglycérides (TG) et le pourcentage d'augmentation du taux de C-HDL observés avec le traitement concomitant étaient comparables à ceux obtenus avec le fénofibrate seul (voir le tableau V).

**Tableau V — Variation moyenne<sup>a</sup> (%), par rapport aux valeurs initiales<sup>b</sup>, des paramètres lipidiques après 12 semaines de traitement d'emblée concomitant par l'ézétimibe et le fénofibrate chez des patients souffrant d'hyperlipidémie mixte**

Traitement (Dose quotidienne)	N	CT	C-LDL	Apo B	TG <sup>a</sup>	C-HDL	C-Non-HDL
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0
Ézétimibe	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
Fénofibrate (160 mg)	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
Ézétimibe + Fénofibrate (160 mg)	183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

<sup>a</sup> Pour les triglycérides, variation médiane (%) p/r aux valeurs initiales.

<sup>b</sup> Valeurs initiales - chez des sujets ne recevant pas d'hypolipidémiant.

L'amélioration des paramètres lipidiques observée après un an de traitement cadrait avec les données ci-dessus (période de 12 semaines).

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Afin d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, une étude à double insu d'une durée de 12 semaines avec répartition aléatoire a été menée chez 50 patients qui présentaient un diagnostic clinique ou génotypique de cette maladie et qui recevaient ou non un traitement concomitant par aphérese des LDL. Après la répartition aléatoire, ces patients, qui prenaient déjà de l'atorvastatine ou de la simvastatine (40 mg) et dont le taux de C-LDL au début de l'étude était  $\geq 100$  mg/dL (2,59 mmol/L), ont reçu l'un des 3 traitements suivants : atorvastatine ou simvastatine (80 mg, n = 17); ézétimibe en concomitance avec de l'atorvastatine ou de la simvastatine (40 mg); ézétimibe en concomitance avec de

l'atorvastatine ou de la simvastatine (80 mg, n = 33). En général, les groupes étaient bien équilibrés eu égard au poids corporel, au sexe, à l'âge, à la race et aux taux initiaux de lipides; lors de l'admission des patients à l'étude, le taux de C-LDL et l'âge moyens des patients étaient de 332 mg/dL (8,60 mmol/L) et 32 ans, et 42 % d'entre eux étaient de sexe masculin.

La réduction du C-LDL obtenue avec l'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine (40 ou 80 mg) ou de simvastatine (40 ou 80 mg) était significativement plus importante que celle obtenue en faisant passer la dose de l'une ou l'autre statine de 40 mg à 80 mg.

**Tableau VI — Variation moyenne<sup>a</sup> (%) du C-LDL par rapport à la valeur initiale, en réponse à l'administration d'ézétimibe chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote**

Traitement (Dose quotidienne)	N	C-LDL
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)

Afin d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe comme traitement d'appoint de la sitostérolémie homozygote, une étude multicentrique à double  $\square$  insu d'une durée de 8 semaines avec témoins placebos a été menée chez 37 patients (ézétimibe = 30, placebo = 7) de 10 ans ou plus dont le taux de sitostérol était supérieur à 5 mg/dL (0,1 mmol/L). En général, les groupes étaient bien équilibrés eu égard au poids corporel, au sexe, à l'âge, à la race et aux taux initiaux de lipides; lors de l'admission des patients à l'étude, le taux de sitostérol et l'âge moyens des patients étaient de 20 mg/dL (0,5 mmol/L) et 37 ans, et 35 % d'entre eux étaient de sexe masculin.

L'ézétimibe a entraîné une réduction significative, par rapport aux valeurs initiales, de respectivement 21 % et 24 % des  $\square$ deux principaux stérols végétaux, le sitostérol et le campestérol. *A contrario*, les patients ayant reçu le placebo ont présenté, par rapport aux valeurs initiales toujours, une augmentation de respectivement 4 % et 3 % des taux de sitostérol et de campestérol. Chez les patients sous ézétimibe, les taux de stérols végétaux ont diminué progressivement tout au long de l'étude.

La réduction des taux de sitostérol et de campestérol observée chez les patients qui recevaient l'ézétimibe en concomitance avec une résine fixatrice des acides biliaires (n = 8) cadrait avec celle observée chez les patients qui ne recevaient pas de 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 VII — DL<sub>50</sub> de l'ézétimibe

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> estimée (mg/kg)
Souris	Mâle/Femelle	Orale	> 5 000
Souris	Mâle/Femelle	Intrapéritonéale	2 000 > DL <sub>50</sub> > 1 000
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 5000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris, et de 3000 mg/kg chez le chien.

D'autre part, l'administration orale (gavage) d'ézétimibe (1000 mg/kg) en concomitance avec de la simvastatine (1000 mg/kg) ou de la lovastatine (1000 mg/kg) chez la souris et le rat n'a causé la mort d'aucun animal. On n'a observé aucun effet toxique sur le plan clinique, et aucun effet sur les paramètres pondéraux. Pour chacun des médicaments administrés conjointement, la DL<sub>50</sub> orale a été estimée à > 1000 mg/kg chez les deux espèces.

### 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 d'intoxication n'a été identifié dans le cadre des études à long terme utilisant des doses quotidiennes pouvant atteindre 1500 et 500 mg/kg, respectivement, chez le rat mâle ou femelle, 500 mg/kg chez la souris et 300 mg/kg chez le chien.

### Toxicité subchronique (administration d'ézétimibe en concomitance avec une statine)

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



**Tableau VIII — Organes cibles affectés chez des animaux ayant reçu de l'ézétimibe en concomitance avec une statine<sup>a</sup>**

<b>Rat</b>	<b>Chien</b>
Foie <sup>b</sup> : Augmentation du poids, vacuolisation hépatocellulaire, hypertrophie hépatocellulaire, foyers d'altérations cellulaires, hyperplasie du canal cholédoque, élévations des taux sériques d'enzymes hépatiques	Foie <sup>b</sup> : Diminution du poids, hyperplasie du canal cholédoque, élévations des taux sériques d'enzymes hépatiques
Muscles squelettiques <sup>b</sup> : Dégénérescence/régénération des myofibres, infiltration cellulaire mixte	Testicules <sup>b</sup> : Agrégats spermatiques, modification de la spermatogenèse, débris cellulaires dans la portion luminale
Estomac (non glandulaire) <sup>b</sup> : Hyperkératose, acanthose, infiltration cellulaire mixte	

a Les statines administrées en concomitance avec l'ézétimibe étaient la simvastatine, la lovastatine, la pravastatine et l'atorvastatine.

b Organe cible connu des statines.

Les effets toxiques observés avec l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine (en l'occurrence avec l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine ou la lovastatine) cadraient avec ceux observés avec l'une ou l'autre statine seule. L'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine n'a pas entraîné de nouveaux effets toxiques.

La myopathie observée chez les rats a été attribuée à une interaction toxicocinétique de nature telle, que l'exposition générale à la statine ou à son métabolite pharmacologiquement actif était plus élevée (de respectivement 1,5 à 15,1 fois et 2,4 à 11,2 fois) que celle observée chez les témoins sous statine seule. L'administration de doses plus faibles (équivalant à environ 10 à 20 fois l'exposition à l'ézétimibe total chez l'être humain) n'a pas entraîné de modification semblable des taux plasmatiques des médicaments, et aucun cas de myopathie n'a été observé chez les rats ayant reçu de telles doses. Par conséquent, en l'absence d'interaction toxicocinétique, l'ézétimibe n'augmente pas la sensibilité des rats à la myopathie engendrée par les statines.

Chez le chien, l'administration concomitante d'ézétimibe et de statines a été associée à une augmentation marquée (100 fois) de l'activité de l'ALAT sérique. Toutefois, aucun signe de nécrose du foie ou des muscles squelettiques n'a été observé. Après l'interruption du traitement, les taux d'ALAT sont retournés peu ou prou à leurs 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 Co-A réductase —, ce qui montre que cette augmentation est liée à l'inhibition de la réductase. Bien que la source de l'ALAT n'ait pas été identifiée, vu l'absence de modifications hépatiques fonctionnelles ou morphologiques qui devraient normalement être associées à une telle hausse des transaminases, ces variations ne témoignent pas d'une toxicité organique de nature médicamenteuse.

Les observations potentiellement pertinentes eu égard à l'innocuité de l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine chez l'être humain (c.-à-d. hépatotoxicité, myopathie et dégénérescence testiculaire) sont semblables à celles qui intéressent les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase administrés seuls.

### **Pouvoir carcinogène**

Dans des études d'une durée de 2 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<sub>0-24 h</sub> 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 1500 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<sub>0-24 h</sub> pour l'ézétimibe total). On n'a observé aucune augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs chez les rats et les souris ayant reçu le médicament.

### **Pouvoir mutagène**

On n'a observé aucun effet mutagène à l'issue de l'épreuve de mutagenèse microbienne *in vitro* (test de 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 de tests du micronoyau *in vivo* chez la souris.

L'administration concomitante 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) ou d'augmentation des micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de souris.

### **Études sur la reproduction et sur la tératogénèse**

Dans des études sur la fécondité 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 1000 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles (environ 1181 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<sub>0-24 h</sub> pour l'ézétimibe total). L'ézétimibe, à des doses allant jusqu'à 1000 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 menées 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. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études sur le développement embryonnaire et fœtal par suite de l'administration, chez des rates gravides, d'ézétimibe en concomitance avec la lovastatine, la simvastatine, la pravastatine ou l'atorvastatine. Par contre, quelques cas, peu nombreux, de malformations osseuses (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées, réduction du nombre de vertèbres caudales) ont été observés chez les petits de lapines gravides par suite de l'administration d'ézétimibe (1000 mg/kg;  $\geq$  146 fois l'exposition à laquelle donne lieu, chez l'être humain, une dose 10 mg par jour, d'après l'ASC<sub>0-24h</sub> correspondant à l'ézétimibe total) en concomitance 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 équivalait à 1,4 (atorvastatine) à 547

(lovastatine) fois celle à laquelle donne lieu, chez l'être humain, une dose de 10 mg par jour de simvastatine ou d'atorvastatine, ou une dose de 20 mg par jour de lovastatine ou de pravastatine, d'après l'ASC<sub>0-24h</sub>.

## 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 fortreatment 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. A comparative single-dose bioavailability study of Ezetimibe 10 mg tablets in fasting volunteers. Étude terminée en mai 2008. Données internes de Teva Canada Limitée.
22. Monographie d'Ezetrol®, Merck Canada Inc. Date de rédaction : Le 6 mars 2012, Numéro de contrôle : 153192.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr TEVA-EZETIMIBE**  
(comprimés d'ézétimibe)

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 TEVA-EZETIMIBE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-EZETIMIBE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

N'oubliez pas que ce médicament vous a été prescrit à vous seul. N'en donnez pas à une autre personne.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

TEVA-EZETIMIBE est un médicament qui aide à réduire la quantité de cholestérol et de triglycérides dans le sang. Il est utilisé conjointement aux modifications apportées au mode de vie, comme l'exercice physique, un régime alimentaire et un programme de maîtrise du poids, lorsque ces mesures s'avèrent insuffisantes.

Le cholestérol est l'une des nombreuses matières grasses (lipides) 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 (cholestérol-LDL et cholestérol-HDL).

Le cholestérol-LDL est souvent appelé « le mauvais cholestérol », car il peut s'accumuler sur la paroi des 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 cholestérol-HDL est souvent appelé « le bon cholestérol », car il empêche le mauvais cholestérol de s'accumuler dans les artères et offre ainsi une protection 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.

TEVA-EZETIMIBE peut être pris en plus du régime alimentaire et des autres modifications apportées à votre mode de vie, soit seul, soit avec d'autres médicaments qui abaissent les taux de cholestérol (statines), ou encore avec un autre médicament, appelé fénofibrate (voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT).

L'effet de TEVA-EZETIMIBE s'ajoute à celui des statines et du fénofibrate, deux médicaments qui abaissent le cholestérol d'une autre façon, en agissant au niveau du foie.

**Les effets de ce médicament :**

TEVA-EZETIMIBE agit en diminuant l'absorption du cholestérol au niveau du petit intestin (l'intestin grêle).

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité (allergie) à l'ézétimibe ou à l'un des ingrédients non médicinaux que renferme ce médicament ne doivent pas prendre TEVA-EZETIMIBE.
- Les patients souffrant d'une maladie évolutive du foie ou qui présentent une hausse inexplicée des enzymes hépatiques (évoquée par des tests de sang qui mesurent la fonction du foie) ne doivent pas prendre TEVA-EZETIMIBE en même temps qu'une statine.
- Les patientes enceintes ne doivent pas prendre TEVA-EZETIMIBE en même temps qu'une statine.
- Les patientes qui allaitent ne doivent pas prendre TEVA-EZETIMIBE en même temps qu'une statine.

**L'ingrédient médicinal est :**

L'ézétimibe.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Acide stéarique, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, poloxamer, povidone.

**Les formes pharmaceutiques sont :**

Comprimés de 10 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

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

**Avant de prendre TEVA-EZETIMIBE, informez votre médecin si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas :**

- Vous êtes enceinte, vous envisagez de le devenir ou vous pensez que vous pourriez l'être.
- Vous allaitez. Comme il est possible que TEVA-EZETIMIBE passe dans le lait maternel, il pourrait être absorbé par le nourrisson.
- Vous avez eu dans le passé un problème médical (notamment une maladie ou un trouble du foie).

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Votre médecin doit toujours savoir si vous prenez d'autres médicaments ou si vous avez l'intention d'en prendre, qu'il s'agisse de produits obtenus sur ordonnance ou en vente libre.

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-EZETIMIBE, mentionnons :

- **la cyclosporine ;**
- la cholestyramine (une résine fixatrice des acides biliaires) ou tout autre médicament de cette classe. Dans un tel cas, vous devez prendre TEVA-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 :**

- Prenez TEVA-EZETIMIBE selon les directives qu'on vous a données. Prenez un comprimé de 10 mg par voie orale chaque jour, de préférence au même moment de la journée. TEVA-EZETIMIBE peut être pris avec ou sans aliments.
- À moins d'indications contraires de la part de votre médecin, continuez à prendre vos médicaments pour abaisser votre taux de cholestérol, statines ou fénofibrate.
- Si vous prenez une statine ou du fénofibrate, TEVA-EZETIMIBE peut être pris en même temps.
- 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.

**Surdosage :**

Prenez TEVA-EZETIMIBE comme le médecin vous l'a prescrit. Si vous prenez plus de TEVA-EZETIMIBE que la dose prescrite, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital le plus près ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose, omettez-la et reprenez votre horaire habituel, soit un seul comprimé par jour.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

TEVA-EZETIMIBE est généralement bien toléré.

- Chez les patients qui ont pris TEVA-EZETIMIBE seul, les effets secondaires suivants ont été signalés : éruption surélevée rouge, parfois de forme discoïde, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, fatigue, infection virale, infection de la gorge (pharyngite), infection nasale (sinusite), douleur articulaire (arthralgie), douleur au dos et toux.

Les effets indésirables suivants ont été signalés, 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.

- Les effets indésirables courants suivants ont été signalés chez des patients ayant pris ce médicament avec une statine : maux de tête, fatigue, douleur abdominale, diarrhée, douleur articulaire (arthralgie), douleur musculaire (myalgie), maux de dos, infection de la gorge (pharyngite), infection nasale (sinusite), infection des voies respiratoires supérieures et variation des résultats de certaines épreuves de laboratoire.

- Les effets indésirables suivants ont été signalés, 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 signalé avec l'utilisation concomitante de ce médicament et de fénofibrate : douleur abdominale.

- De façon générale, les effets secondaires suivants ont été signalés : étourdissements, dépression, sensation de fourmillements, constipation et fatigue ou faiblesse inhabituelles.
- Vous devez communiquer avec votre médecin si, à quelque moment que ce soit après le début de votre traitement par TEVA-EZETIMIBE, vous éprouvez des douleurs musculaires graves et persistantes sans raison apparente.

Si vous devez prendre TEVA-EZETIMIBE en concomitance avec une statine, votre médecin vous prescrira des tests de sang courants, afin d'évaluer l'état initial de votre fonction hépatique et tout changement pendant le traitement.

Avertissez votre médecin chaque fois que vous avez un problème médical qui pourrait être lié à la prise de TEVA-EZETIMIBE.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez d'urgence une attention médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rares			
• Douleurs musculaires (myopathie/rhabdomyolyse)	√		

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul>			√
<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul>		√	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes de calculs biliaires ou d'inflammation de la vésicule biliaire (douleur abdominale intense, nausées, vomissements)</li> </ul>		√	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes de troubles du pancréas (douleur abdominale intense)</li> </ul>		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-EZETIMIBE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez ce médicament à la température ambiante, entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité.

Comme tout médicament, rangez TEVA-EZETIMIBE hors de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée après le EX (ou EXP) sur l'emballage.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES**

**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 à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
  - Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
  - Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur 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 à 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 et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée, au :  
 1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)  
 1 (877) 777-9117 (français)  
 ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce dépliant a été rédigé par :  
 Teva Canada Limitée  
 30 Novopharm Court  
 Toronto (Ontario)  
 Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : Le 10 février 2015