MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]pms-EZETIMIBE

Comprimés d'ézétimibe

Comprimés, 10 mg, orale

Norme maison

Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

PHARMASCIENCE INC.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'aprobation initiale :
15 SEP 2014

Date de révision:
17 JUIL 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284500

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2024-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2024-07
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	2024-07

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6
4.1 Considérations posologiques 6
4.2 Dose recommandée et modification posologique 6
4.4 Administration 7
4.5 Dose oubliée 7

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8
7.1 Populations particulières 11
7.1.1 Femmes enceintes 11
7.1.2 Allaitement 11
7.1.3 Enfants 11
7.1.4 Personnes âgées 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES 12
8.1 Aperçu des effets indésirables 12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 16
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 16

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 17
9.1 Interactions médicamenteuses graves 17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 17

9.4 Interactions médicament-médicament 17
9.5 Interactions médicament-aliment 21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 21
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 21
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 21
10.1 Mode d'action 21
10.2 Pharmacodynamie 22
10.3 Pharmacocinétique 23
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 23
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 24
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 25
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 25
14 ESSAIS CLINIQUES 27
14.1 Essais cliniques par indication 27
14.2 Études comparatives de biodisponibilité 34
15 MICROBIOLOGIE 34
16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE 35
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 38
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-EZETIMIBE (comprimés d'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
pms-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).

pms-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
pms-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)
pms-EZETIMIBE est indiqué pour :

- abaisser les taux élevés de sitostérol et de campestérol chez les patients atteints de sitostérolémie familiale homozygote.

1.1 Enfants

Enfants (< 10 ans) : Le traitement par pms-EZETIMIBE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 10 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation suggèrent que les réductions du taux de LDL-C obtenues avec les comprimés d'ézétimibe et le profil d'innocuité de ce médicament sont comparables chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

- pms-EZETIMIBE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

- Le traitement associant pms-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 pms-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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

- Étant donné que les comprimés pms-EZETIMIBE renferment du lactose, l'utilisation de ce médicament chez les patients qui présentent les troubles héréditaires que sont l'intolérance au galactose, le syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou le déficit en lactase de Lapp est également contre-indiquée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/ résistance).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Atteinte hépatique provoquée par un médicament, y compris hépatite,
- Pancréatite,
- Myopathie/rhabdomyolyse,
- Myalgie,
- Anaphylaxie,
- Réactions indésirables cutanées sévères, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et un syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Avant de prendre pms-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 avec pms-EZETIMIBE, on doit éliminer les causes secondaires pouvant être à l'origine de la hausse des taux de lipides et effectuer un bilan lipidique.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de pms-EZETIMIBE est de 10 mg une fois par jour par voie orale, administrée seule, avec une statine ou avec le fénofibrate. pms-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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 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). pms-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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénale).

Administration conjointe avec des résines fixatrices des acides biliaires : pms-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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Cholestyramine).

4.4 Administration

Les comprimés pms-EZETIMIBE s'administrent par voie orale.

Les comprimés pms-EZETIMIBE peuvent être pris avec ou sans nourriture, à n'importe quel moment de la journée, mais de préférence à la même heure chaque jour.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

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 les comprimés d'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.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 10 mg	Croscarmellose de sodium, monohydrate de lactose, laurylsulfate de sodium, povidone et stéarate de magnésium.

Le comprimé pms-EZETIMIBE est blanc ou blanc cassé, en forme de capsule, et porte l'inscription « E10 » sur un côté et rien sur l'autre.

Les comprimés pms-EZETIMIBE sont offerts en plaquettes de 30 comprimés.
Les comprimés pms-EZETIMIBE sont également offerts en flacon en PEHD de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Please see 3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX.

Généralités
Lorsqu'on se propose d'administrer pms-EZETIMIBE conjointement avec une statine ou le fénofibrate, il importe de consulter également la monographie de ces médicaments. Veuillez noter que les statines et le fénofibrate sont contre indiqués durant la grossesse (voir la monographie du médicament utilisé et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

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 sont 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.

Hépatique/biliaire/pancréatique
pms-EZETIMIBE en monothérapie : On doit envisager de procéder à des épreuves de la fonction hépatique au début du traitement avec pms-EZETIMIBE et, par la suite, conformément aux recommandations (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Conclusions de l'essai clinique).

Administration concomitante avec une statine ou le fénofibrate: Lorsque pms-EZETIMIBE est administré chez un patient recevant déjà une statine ou le fénofibrate, on doit envisager de procéder à des épreuves de la fonction hépatique au début du traitement avec pms-EZETIMIBE et, par la suite, conformément aux recommandations (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Conclusions de l'essai clinique).

Lorsqu'on instaure un traitement conjoint avec pms-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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Conclusions de l'essai clinique).

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

Dans les études contrôlées évaluant les comprimés d'ézétimibe administrés conjointement avec une statine, la fréquence observée avec les comprimés d'ézétimibe concernant les élévations consécutives des transaminases (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale) 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 des comprimés d'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'aire sous la courbe (ASC) moyenne des ézétimibe total (à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg de comprimés d'ézétimibe) 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'ézétimibe 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'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 pharmacocinétique avec 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 conjointe de pms-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 les comprimés d'ézétimibe. On dispose de suffisamment de preuves qui laissent croire à un lien causal entre l'ézétimibe en monothérapie et l'atteinte hépatique provoquée par un médicament (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »). 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 pms-EZETIMIBE et d'un fibrate (autre que le fénofibrate) n'est pas recommandée (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fénofibrate : Si l'on soupçonne la présence de lithiases biliaires chez un patient traité avec pms-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 8 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 les 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 avec pms-EZETIMIBE.

Immunitaire
Les rapports d'effets indésirables reçus après la mise en marché du produit ont inclus de rares cas de réactions indésirables cutanées sévères chez des patients prenant les comprimés d'ézétimibe. Il existe des preuves suffisantes qui suggèrent à tout le moins la possibilité d'un lien causal entre l'ézétimibe et certains cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Musculo-squelettique

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 les comprimés d'ézétimibe conjointement ou non avec une statine. On doit soupçonner une myopathie/rhabdomyolyse chez les patients qui présentent des douleurs musculaires lors de la prise de pms-EZETIMIBE conjointement ou non avec une statine ou le 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 avec les comprimés d'ézétimibe et de 4,6 % chez les sujets ayant reçu le placebo (voir 8 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 les comprimés d'ézétimibe conjointement ou non avec 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 avec les comprimés d'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 avec pms-EZETIMIBE.

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

les comprimés d'ézétimibe total à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg des comprimés 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.

Sensibilité/résistance
Étant donné que les comprimés pms-EZETIMIBE renferment du lactose, l'utilisation de ce médicament chez les patients qui présentent les troubles héréditaires que sont l'intolérance au galactose, le syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou le déficit en lactase de Lapp est contre-indiquée (voir 2 CONTRE INDICATIONS).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne possède aucune donnée sur l'exposition aux comprimés d'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 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.

7.1.2 Allaitement

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 pms-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).

7.1.3 Enfants

La pharmacocinétique des comprimés d'ézétimibe chez les adolescents (10 à 18 ans) a été semblable à celle observée chez les adultes. L'expérience clinique avec les comprimés d'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 pms-EZETIMIBE n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 10 ans.

7.1.4 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 les comprimés d'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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 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 pms-EZETIMIBE conjointement avec une statine ou le fénofibrate, il importe de consulter également la monographie du médicament utilisé.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Monothérapie
Le tableau 2 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 avec les comprimés d'ézétimibe dans les études contrôlées par placebo.

Tableau 2* : **Effets indésirables, sans présumer de leur lien de causalité, survenus à une fréquence ≥ 2 %, et supérieure à celle du placebo, chez des patients traités avec les comprimés d'ézétimibe**

Effets indésirables Organisme entier/système organique	Placebo (%) n = 795	Comprimés d'ézétimibe 10 mg (%) n = 1 691
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
Troubles musculo-squelettiques		
Arthralgie	3,4	3,8
Dorsalgie	3,9	4,1
Troubles respiratoires		
Toux	2,1	2,3
*Comprend les patients ayant reçu le placebo ou les comprimés d'ézétimibe seul, inclus dans le tableau 2.		

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

Seuls deux des 1 691 patients traités avec les comprimés d'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 les comprimés d'ézétimibe et 3,8 % des patients ayant reçu le placebo ont été retirés de l'étude en raison d'effets indésirables.

Traitement d'association avec une statine

Le profil d'innocuité des comprimés d'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 les comprimés d'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 les comprimés d'ézétimibe conjointement avec une statine que chez ceux ayant reçu une statine seule (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Le tableau 3 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 les comprimés d'ézétimibe administré seul ou amorcé conjointement avec diverses statines.

Tableau 3*: 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 les comprimés d'ézétimibe et une statine

Effets indésirables **Organisme entier/système organique**	**Placebo (%) n = 259**	**Comprimés d'ézétimibe 10 mg (%) n = 262**	**Toutes les statines** (%) n = 936**	**Comprimés d'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 les comprimés d'ézétimibe ont été instaurés 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 les comprimés d'ézétimibe conjointement avec une statine, 4,3 % des patients ayant reçu une statine seule, 5,0 % des patients ayant reçu les comprimés d'ézétimibe seul et 6,2 % des patients ayant reçu le placebo ont été retirés de l'étude en raison d'effets indésirables.

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 les comprimés d'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 les comprimés d'ézétimibe utilisés 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 les comprimés d'ézétimibe utilisés conjointement avec le fénofibrate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Fénofibrate; et 9 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.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Monothérapie
Les effets indésirables additionnels reliés au médicament rapportés chez des patients traités avec les comprimés d'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 ≥ 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 musculo-squelettiques 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
Les effets indésirables additionnels reliés au médicament rapportés chez des patients traités avec les comprimés d'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 ≥ 0,1 % et < 1 %)
Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale; gastrite.
Troubles généraux : asthénie; œdème périphérique.
Troubles musculo-squelettiques 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.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique
Dans les études cliniques contrôlées évaluant la monothérapie, la fréquence rapportée avec les comprimés d'ézétimibe concernant les élévations consécutives des transaminases sériques d'importance clinique (taux d'ALAT ou d'ASAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale) 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 les comprimés d'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 les comprimés d'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 hypolipidémiants. 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 les comprimés d'ézétimibe, comparativement à 0,1 % des patients ayant reçu le placebo et chez 0,1 % des patients traités avecl' ézétimibe conjointement avec une statine, comparativement à 0,4 % des patients ayant reçu la statine seule.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

- myalgie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- myopathie/rhabdomyolyse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- atteinte hépatique provoquée par un médicament, y compris hépatite (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »; et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie, œdème angioneurotique, éruption cutanée et urticaire
- érythème multiforme
- pancréatite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- thrombopénie
- cholélithiase
- cholécystite
- dépression
- constipation
- réactions indésirables cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de réaction médicamenteuse avec

éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) [voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »; et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
• Traitement concomitant avec la cyclosporine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/ nom usuel]	Effet	Commentaire clinique
Système cytochrome P_{450}	L'ézétimibe n'exerce aucun effet inducteur ou inhibiteur sur ces isoenzymes du cytochrome P_{450}.	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 dextrométhorphane, le tolbutamide et le midazolam par voie intraveineuse.
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

[Nom propre/ nom usuel]	Effet	Commentaire clinique
		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 pms-EZETIMIBE.
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	L'administration d'une seule dose de glipizide (10 mg) n'a pas modifié de façon	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.

[Nom propre/ nom usuel]	Effet	Commentaire clinique
	significative l'exposition à l'ézétimibe total ou à l'ézétimibe.	
Cholestyramine ou toute autre résine fixatrice des acides biliaires	La réduction additionnelle du LDL-C anticipée avec l'ajout de l'ézétimibe à la cholestyramine peut être amoindrie par cette interaction.	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). Lorsque pms-EZETIMIBE est utilisé en même temps que la cholestyramine ou toute autre résine fixatrice des acides biliaires, il faut respecter un intervalle d'au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise des deux médicaments, car l'absorption de pms-EZETIMIBEL peut être altérée.
Fibrates	Les fibrates peuvent accroître l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner une cholélithiase.	L'innocuité et l'efficacité de l'ézétimibe administré conjointement avec le fénofibrate ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES; et 14 ESSAIS 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 pms-EZETIMIBE conjointement avec des fibrates (autres que le fénofibrate) tant que des études cliniques n'auront pas été menées avec ces médicaments.

[Nom propre/ nom usuel]	Effet	Commentaire clinique
		• 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 pms-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

[Nom propre/ nom usuel]	Effet	Commentaire clinique
		ayant subi une greffe du rein, qui était atteint d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 13,2 mL/min/1,73 m^2) 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les éventuelles interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les éventuelles interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les comprimés d'ézétimibe appartiennent à une nouvelle classe d'hypolipidémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption du cholestérol et des stérols végétaux apparentés au niveau de l'intestin. Les comprimés d'ézétimibe administrés par voie orale possèdent 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 10 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. Les comprimés d'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 des comprimés d'ézétimibe et du 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 lipoprotéiniques, 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.

10.2 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 [^{14}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 auprès de patients hypercholestérolémiques, les comprimés d'ézétimibe ont entraînés une inhibition de 54 % de l'absorption intestinale du cholestérol, comparativement au placebo. Les comprimés d'ézétimibe n'ont exercés aucun effet clinique important sur la concentration plasmatique des vitamines liposolubles A, D et E et n'ont pas altérés la production des hormones corticostéroïdes.

10.3 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.

Élimination
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 + 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).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n’y a pas d’exigences particulières quant à l’utilisation ou à la manipulation du produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

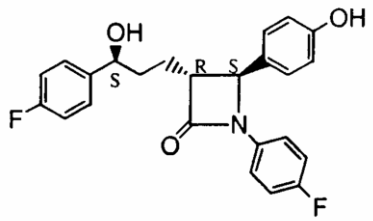
Nom propre : ézétimibe

Nom chimique : 1-(4-fluorophényl)-3(R)-[3-(4-fluorophényl)-3(S)-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphényl)-2-azétidinone

Formule moléculaire : $C_{24}H_{21}F_2NO_3$

Masse moléculaire : 409,4 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche

Solubilité :

Solvant	**Solubilité (mg/mL) à la température ambiante (environ 23 °C)**	
	Ézétimibe anhydre	**Ézétimibe hydraté**
Eau	0,012	0,008
HCl à 0,1 N	0,011	0,024
n-hexane	< 0,001	< 0,001
Acétonitrile	68,6	77,8
Éthanol (USP)	168	169
Éthanol : HCl à 0,1 N (1:1)	1,7	1,8
Système tampon phosphate à pH 4,5 (0,05 M) avec laurylsulfate de sodium à 1 %	0,16	0,16
Système tampon acétate à pH 4,5 (0,05 M) avec laurylsulfate de sodium à 0,45 %	0,054	non déterminé
Méthanol	> 200	non déterminé
Acétone	> 200	non déterminé
Diméthylsulfoxyde (DMSO)	> 200	non déterminé

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

Coefficient de partage :

n-octanol/HCl à 0,1 N Log $K_{o/a}$ =4,52

n-octanol/tampon à pH 7 Log $K_{o/a}$= 4,51

($K_{o/a}$ = K phase organique/phase aqueuse)

Point de fusion :

Forme anhydre : Fusion à 163 °C (début)

Forme hydratée : Perte d'eau à 25-70 °C; fusion à 163 °C (début)

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypercholestérolémie primitive
Les comprimés d'ézétimibe se sont révélés efficaces 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.

Les comprimés d'ézétimibe, administrés seuls ou conjointement avec une statine, se sont révélés efficaces chez diverses populations de patients hypercholestérolémiques, chez les hommes et les femmes et chez les personnes âgées.

Monothérapie

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de l'hypercholestérolémie primitive

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Études à double insu et contrôlées par placebo	Durée : 12 semaines Chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive.	1 719	58 ans	48 % des patients étaient de sexe masculin

Dans deux études à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, les comprimés d'ézétimibe ont entraînés 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 (comprimés d'ézétimibe = 1 288, placebo = 431) qui présentaient au départ un taux de LDL-C ≥ 130 mg/dL (3,37 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 165 mg/dL (4,27 mmol/L), l'âge moyen, de 58 ans et la proportion de patients de sexe masculin, de 48 %.

Tableau 6 : Réponse moyenne des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive au traitement avec les comprimés d'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
	Comprimés d'ézétimibe	622	-12	-18	-15	-7	+1
Étude 2	**Placebo**	226	+1	+1	-1	+2	-2
	Comprimés d'ézétimibe	666	-12	-18	-16	-9	+1

[a] Variation médiane (%) par rapport aux valeurs initiales

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 6). De plus, les comprimés d'ézétimibe n'ont pas eu d'effet sur la concentration plasmatique des vitamines liposolubles A, D et E et sur le temps de prothrombine, et n'ont pas altérés la production des hormones corticostéroïdes.

Dans le cadre de deux études de 12 semaines évaluant l'ézétimibe en monothérapie auprès de 1 288 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

L'ézétimibe amorcé conjointement avec une statine :

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de l'hypercholestérolémie primitive, avec les comprimés d'ézétimibe administrés conjointement avec une statine

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Quatre études à double insu et contrôlées par placebo	Patients atteints d'hypercholestérolémie primitive; les comprimés d'ézétimibe administrés conjointement avec une statine.	2 382	57 ans	43 % des patients étaient de sexe masculin

Dans quatre études à double insu et contrôlées par placebo auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, les comprimés d'ézétimibe, administrés conjointement avec une statine, ont entraînés 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 (comprimés d'ézétimibe seuls = 262, placebo = 259, comprimés d'ézétimibe et une statine = 925, statine seule = 936) qui présentaient au départ un taux de LDL-C $\geq$ 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 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 les comprimés d'ézétimibe administrés 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 8).

Tableau 8 : Variation moyenne en % des taux plasmatiques calculés de LDL-C, par rapport aux valeurs initiales, lors du traitement avec les comprimés d'ézétimibe administrés 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
Comprimés d'ézétimibe	-20	-19	-20	-19
Statine à 10 mg	-37	-27	-21	-20
Comprimés d'ézétimibe + statine à 10 mg	-53	-46	-34	-34
Statine à 20 mg	-42	-36	-23	-26
Comprimés d'ézétimibe + statine à 20 mg	-54	-46	-40	-41
Statine à 40 mg	-45	-38	-31	-30
Comprimés d'ézétimibe + statine à 40 mg	-56	-56	-42	-46
Statine à 80 mg	-54	-45	-	-
Comprimés d'ézétimibe + statine à 80 mg	-61	-58	-	-

De plus, les comprimés d'ézétimibe ont entraînés 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.

Les comprimés d'ézétimibe comme traitement d'appoint à une statine :

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de l'hypercholestérolémie primitive, avec les comprimés d'ézétimibe utilisés comme traitement d'appoint à une statine

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude à double insu et contrôlée par placebo	Durée : 8 semaines Chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, qui présentaient une maladie coronarienne confirmée ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, non maîtrisée au moyen d'une statine.	769	60 ans	58 % des patient s étaient de sexe masculin

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 des comprimés d'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 (les comprimés d'ézétimibe administrés 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 fenofibrate

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement d'une hyperlipidémie mixte, avec les comprimés d'ézétimibe administrés conjointement avec le fénofibrate

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude clinique multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo	Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le placebo, les comprimés dézétimibe seuls, le fénofibrate à 160 mg seul ou les comprimés d'ezetimibe et le fénofibrate à 160 mg.	625 (traités durant une période allant jusqu'à 12 semaines) 576 (traités durant une période allant jusqu'à un an)	54 ans	56 % des patients étaient de sexe masculin

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, les comprimés d'ézétimibe seuls, le fénofibrate à 160 mg seul ou les comprimés d'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 %.

Tableau 11 : Réponse 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	TGa	HDL-C	Non HDL-C
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0
Comprimés d'ézétimibe	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
Fénofibrate à 160 mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
Comprimés d'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 comprimés d'ézétimibe, administrés conjointement avec le fénofibrate, ont entraînés 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 des comprimés d'ézétimibe et du fénofibrate étaient comparables à ceux obtenus avec le fénofibrate en monothérapie (voir le tableau 11).

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

Tableau 12 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude à double insu et répartition aléatoire	Durée : 12 semaines des comprimés d'ézétimibe administrés conjointement avec l'atorvastatine ou la simvastatine (40 mg) ou des comprimés d'ézétimibe administrés conjointement avec l'atorvastatine ou la simvastatine	50	32 ans	42 % des patients étaient de sexe masculin

Une étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité des comprimés d'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-aphérèse 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); les comprimés d'ézétimibe administrés conjointement avec l'atorvastatine ou la simvastatine (40 mg) et les comprimés d'ézétimibe administrés conjointement avec l'atorvastatine ou la 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 %.

Tableau 13 : Réponse moyenne des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote lors du traitement avec les comprimés d'ézétimibe (variation moyenne en %, par rapport aux valeurs initiales)

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

Le traitement avec 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.

Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

Tableau 14 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de la sitostérolémie homozygote

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude multicentrique à double insu et contrôlée par placebo	Durée : 8 semaines	37	37 ans	35 % des patients étaient de sexe masculin

Une étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité des comprimés d'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 (comprimés d'ézérimibe = 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 %.

Les comprimés d'ézétimibe ont entraînés 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 avec les comprimés d'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 les comprimés d'ézétimibe, conjointement avec une résine fixatrice des acides biliaires (n = 8) et sans résine fixatrice des acides biliaires (n = 21).

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité pivot, à dose unique, randomisée, à double aveugle, croisée, des comprimés pms-EZETIMIBE à 10 mg (Pharmascience Inc.,) contre les comprimés EZETROL[MD] à 10 mg (Merck Canada Inc.) a été réalisée chez 30 hommes volontaires sains non-fumeurs à jeun. Les données de biodisponibilité ont été mesurées chez 26 volontaires et les résultats sont résumés dans le tableau suivant:

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Ézétimibe (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC_T (ng·h/mL)	46,20 50,65 (46,85)	44,95 47,63 (32,84)	102,8	89,7-117,8
ASC_I [3] (ng·h/mL)	46,49 48,09 (40,09)	51,77 48,40 (20,17)	89,8	56,0-143,9
C_{max} (ng/mL)	2,74 2,97 (39,34)	2,853,03 (34,49)	96,0	82,3-112,1
T_{max}[4] (h)	7,00 (5,00-36,00)	6,00 (0,50-12,00)		
$T_{½}$[3, 5] (h)	13,78 (31,87)	16,93 (28,72)		

[1] Comprimé pms-EZETIMIBE (ézétimibe) de 10 mg (Pharmascience Inc.).
[2] Comprimé EZETROL® (ézétimibe) de 10 mg, Merck Canada Inc.)
[3] n = 13
[4] Exprimé comme la médiane (range) seulement
[5] Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Toxicité généralle :

Toxicologie aigue

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

Tableau 15 : Valeurs de la DL_{50} 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 DL_{50} 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 16 : 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 les comprimés d'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.

Cancérogénicité :
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'$ASC_{0\text{-}24\ heures}$ 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'$ASC_{0\text{-}24\ heures}$ 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.

Mutagénicité :
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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :
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'ASC0-24 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'$ASC_{0\text{-}24\ heures}$ 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'$ASC_{0\text{-}24\ heures}$.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

PrEZETROL^{MD} (comprimés d'ézétimibe, 10 mg) numéro de la présentation 278401, monographie de produit, Organon Canada Inc. (16 janvier, 2024).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]pms-EZETIMIBE
Comprimés d'ézétimibe

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-EZETIMIBE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-EZETIMIBE**.

Mises en garde et précautions importantes

pms-EZETIMIBE peut causer des effets secondaires graves y compris les suivants :

- **Troubles du foie, comme une atteinte hépatique provoquée par un médicament et l'hépatite**
- **Pancréatite (inflammation du pancréas)**
- **Troubles musculaires graves (myopathie, rhabdomyolyse et myalgie)**. Si vous avez (ou si votre enfant a) déjà pris une statine et avez (ou si votre enfant) souffert par le passé de douleurs musculaires persistantes ou sévères sans cause évidente, votre professionnel de la santé (ou celui de votre enfant) peut vous surveiller (ou surveiller votre enfant) pour déceler tout signe de problèmes musculaires graves.
- **Réactions allergiques sévères**
- **Réactions indésirables cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et un syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS de l'anglais *drug reaction with eosinophilic and systemic symptoms*)**

Pour obtenir de plus amples renseignements à cet égard, voir le tableau ci-dessous intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre**.

Pour quoi pms-EZETIMIBE est-il utilisé?
pms-EZETIMIBE est utilisé conjointement aux modifications apportées au régime alimentaire et au mode de vie pour réduire le taux de cholestérol et d'autres graisses (telles que les triglycérides) dans le sang des enfants (âgés de 10 ans et plus) et des adultes, chez lesquels le

régime alimentaire et d'autres changements de mode de vie n'ont pas permis à eux seuls de réduire leur taux de cholestérol.

pms-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.

Comment pms-EZETIMIBE agit-il?
pms-EZETIMIBE appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'absorption du cholestérol. Il agit en diminuant la quantité de cholestérol absorbé dans le petit intestin.

Quels sont les ingrédients dans pms-EZETIMIBE?
Ingrédient médicinal : ézétimibe
Ingrédients non médicinaux : croscarmellose de sodium, laurylsulfate de sodium, monohydrate de lactose, povidone et stéarate de magnésium.

pms-EZETIMIBE est disponible sous les formes posologiques suivantes :
Comprimé : à 10 mg

Ne prenez pas pms-EZETIMIBE si :
- vous êtes (ou si votre enfant est) allergique à l'ézétimibe ou à l'un des ingrédients non médicinaux d' pms-EZETIMIBE.
- vous prenez (ou si votre enfant prend) une statine et si vous présentez (ou si votre enfant présente) une maladie du foie et/ou une élévation évolutive ou inexpliquée des enzymes hépatiques (test sanguin permettant d'évaluer la fonction du foie).
- vous êtes enceinte et que vous prenez une statine ou du fénofibrate.
- vous allaitez et que vous prenez une statine ou du fénofibrate.
- vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - syndrome de malabsorption du glucose-galactose

  étant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux dans pms-EZETIMIBE.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez pms-EZETIMIBE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant avez ou avez eus, notamment :
- si vous êtes enceinte, envisagez de le devenir ou pensez l'être;
- si vous allaitez ou envisagez de le faire, car pms-EZETIMIBE peut passer dans le lait maternel et être absorbé par votre bébé;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous prenez des fibrates autres que du fénofibrate. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

- si vous avez déjà pris une statine et souffert par le passé de douleurs musculaires persistantes ou sévères sans cause évidente.

Autres mises en garde à connaître :

Tests de la fonction hépatique : Si vous prenez (ou si votre enfant prend) pms-EZETIMIBE seul ou avec une statine ou du fénofibrate, votre professionnel de la santé (ou celui de votre enfant) pourra effectuer des tests de la fonction hépatique avant et pendant le traitement pour s'assurer que votre foie (ou celui de votre enfant) fonctionne bien.

Troubles de la vésicule biliaire : La prise de pms-EZETIMIBE et de fénofibrate peut entraîner des problèmes à la vésicule biliaire tels que des calculs biliaires. Consultez **immédiatement** votre professionnel de la santé (ou celui de votre enfant) si vous avez (ou si votre enfant a) :
- une douleur abdominale sévère
- des nausées
- des vomissements

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves
Si vous prenez (ou si votre enfant prend) pms-EZETIMIBE avec de la cyclosporine, votre professionnel de santé (ou celui de votre enfant) surveillera la quantité de cyclosporine dans votre organisme (ou dans celui de votre enfant).

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-EZETIMIBE :
- des résines fixatrices des acides biliaires, comme la cholestyramine;
- les fibrates.

Comment prendre pms-EZETIMIBE :
- Vous devez toujours prendre pms-EZETIMIBE exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- Prenez pms-EZETIMIBE avec ou sans nourriture, mais de préférence à la même heure chaque jour.
- Vous devez continuer à prendre les autres médicaments prescrits pour abaisser votre taux de cholestérol, appelés statines ou fénofibrate, jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter. Si vous prenez une statine ou le fénofibrate, pms-EZETIMIBE peut être pris en même temps que ce médicament.
- Si vous prenez (ou si votre enfant prend) également une résine fixatrice des acides biliaires,

prenez (ou donnez-lui) pms-EZETIMIBE 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise de la résine fixatrice des acides biliaires.
- Respectez scrupuleusement les mesures recommandées par votre professionnel de la santé en matière de régime alimentaire, d'exercice physique ou de maîtrise du poids.

Dose habituelle :

Chez l'adulte et l'enfant âgé de 10 ans et plus, la posologie est de un comprimé à 10 mg chaque jour.

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 :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-EZETIMIBE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
En cas d'oubli de dose, ne prenez pas (ne donnez pas à votre enfant) la dose omise, puis prenez (donnez-lui) la dose suivante à l'heure prévue. Il ne faut jamais doubler une dose (prendre deux doses à la fois) pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-EZETIMIBE?
Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-EZETIMIBE. Certains de ces effets secondaires peuvent survenir lors de la prise de pms-EZETIMIBE ou lors de la prise de pms-EZETIMIBE avec une statine ou du fénofibrate. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, on compte :

- douleur abdominale
- diarrhée
- flatulences
- infection virale, infection de la gorge (pharyngite), infection nasale (sinusite) ou infection des voies respiratoires supérieures
- douleurs, notamment au dos, au cou, aux articulations (arthralgie), à la poitrine, aux bras ou aux jambes
- toux

- augmentation des résultats de certaines analyses de laboratoire évaluant la fonction hépatique (transaminases) ou musculaire (créatine kinase)
- indigestion ou brûlures d'estomac
- nausées
- spasmes ou faiblesse musculaires
- diminution de l'appétit
- bouffées de chaleur
- tension artérielle élevée
- étourdissements
- dépression
- constipation
- fatigue ou faiblesse inhabituelle
- maux de tête
- picotements, habituellement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- sécheresse buccale
- gastrite
- éruption cutanée, urticaire ou démangeaisons enflure, en particulier aux mains et aux pieds

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
RARE			
Érythème multiforme (réaction cutanée allergique) : caractérisé par des plaques de peau surélevées, rouges ou violacées et présence possible d'une cloque ou d'une croûte en leur centre; peut causer un gonflement des lèvres; les plaques peuvent provoquer parfois des démangeaisons ou une sensation de brûlure légères.		✓	
Problèmes à la vésicule biliaire : douleur abdominale intense, nausées, vomissements, fièvre, douleur qui irradie vers l'épaule ou le dos, douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen.		✓	
Problèmes au foie : douleur abdominale intense, surtout si elle est ressentie dans la partie supérieure droite, sous les côtes, urines foncées,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
démangeaisons généralisées, nausées ou vomissements graves, selles pâles, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher.		✓	
Problèmes musculaires graves (myopathie, rhabdomyolyse, myalgie) : douleur musculaire, sensibilité ou faiblesse inexplicable, urine ayant la couleur du thé (brun-rouge)	✓		
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens- Johnson ou SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) : maladie grave avec desquamation (peau qui pèle) et enflure sévères de la peau, formation de cloques sur la peau, la bouche, les yeux, les organes génitaux et fièvre; éruption cutanée avec des taches rose-rouge, en particulier sur la paume des mains ou la plante des pieds, qui peuvent former des cloques. Vous pourriez présenter en même temps des symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, tels que de la fièvre, des frissons ou des douleurs musculaires.			✓
Réactions allergiques sévères : enflure 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.			✓
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang) : ecchymoses (bleus) ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes (ou empêchant votre enfant de vaquer à ses occupations quotidiennes), parlez-en à votre professionnel de la santé (ou à celui de votre enfant).

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :
Conservez entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Vous ne devez plus utiliser ce médicament après la date limite d'utilisation (EXP.) indiquée sur le contenant.

Pour en savoir davantage au sujet de pms-EZETIMIBE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.pharmascience.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience inc**.**

Dernière révision : 17 juillet 2024