

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrEZETIMIBE**

Comprimés d'ézétimibe

Comprimés de 10 mg, pour voie orale

Norme du fabricant

Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

Sanis Health Inc.  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5

Date d'autorisation initiale :  
26 sept 2014

Date de révision :  
30 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 293227

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</a>	01/2025
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	01/2025

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

<b>MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>7</b>
7.1 Cas particuliers .....	11
7.1.1 Grossesse.....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....	15
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	16
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	16
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>17</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.4 Interactions médicament-médicament .....	17
9.5 Interactions médicament-aliments.....	21

9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	22
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	22
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>22</b>
10.1	Mode d'action .....	22
10.2	Pharmacodynamie .....	23
10.3	Pharmacocinétique .....	23
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>25</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>27</b>
14.1	Essais cliniques, par indication.....	27
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	34
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>35</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>35</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>38</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>39</b>

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

### **1 INDICATIONS**

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**

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);
- 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).

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**

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)**

EZETIMIBE est indiqué pour :

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

#### **1.1 Enfants**

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

## 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : D'après les données provenant des études cliniques et l'expérience qu'on en a, l'ézétimibe en comprimés réduit le C-LDL de manière comparable chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes et possède un profil d'innocuité similaire chez ces deux populations.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- EZETIMIBE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, se reporter à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- L'administration concomitante de 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, EZETIMIBE en concomitance avec une statine ou du fénofibrate chez une femme en âge de procréer, consulter la monographie de ces médicaments (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse](#)).

## 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

### Mises en garde et précautions importantes

- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, y compris l'hépatite
- Pancréatite
- Myopathie/rhabdomyolyse
- Myalgie
- Anaphylaxie
- Réactions indésirables cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Avant de prendre 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 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 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 ajustement posologique

La posologie de EZETIMIBE recommandée est de 10 mg par voie orale une fois par jour, seul ou avec une statine ou du fénofibrate. 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Cas particuliers](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

**Emploi chez les enfants :** Enfants et adolescents  $\geq 10$  ans : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ce groupe d'âge (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Cas particuliers](#), [7.1.3 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). 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonctions 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#), [Insuffisance rénale](#)).

**Administration conjointe avec des résines fixatrices des acides biliaires :** 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 EZETIMIBE s'administrent par voie orale.

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

#### 4.5 Dose oubliée

La dose recommandée est d'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, 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 les comprimés d'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.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

#### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 10 mg	Acide stéarique, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, poloxamère et povidone

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

Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe comme ingrédient actif.

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

#### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

##### Généralités

Avant d'administrer, le cas échéant, 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 les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Cas particuliers](#), [7.1.1 Grossesse](#)).

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.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

EZETIMIBE en monothérapie : Songer à procéder à une exploration fonctionnelle hépatique au moment d'amorcer le traitement par EZETIMIBE seul ainsi que lorsque cela est indiqué par la suite (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Administration concomitante avec une statine ou du fénofibrate : L'administration de 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

De même, lorsque l'on amorce d'emblée un traitement concomitant par 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

**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 en comprimés a été comparable (0,5 %) à celle observée avec un placebo (0,3 %).

Au cours d'essais contrôlés sur l'administration concomitante d'ézétimibe en comprimés 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 en comprimé) 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 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 des comprimés d'ézétimibe. Des preuves suffisamment nombreuses indiquent qu'il pourrait y avoir un lien de cause à effet entre le traitement monothérapeutique par l'ézétimibe et la survenue de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (voir [3 ENCADRÉ SUR LES 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 d'un autre fibrate que le fénofibrate n'ayant fait l'objet d'aucune étude, l'utilisation de 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 EZETIMIBE et du fénofibrate en concomitance devraient subir un examen de la vésicule biliaire et recevoir un autre type de traitement hypolipidémiant (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 des patients qui prenaient des comprimés d'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 EZETIMIBE.

## **Systeme immunitaire**

Les comptes rendus de pharmacovigilance font état de rares cas de réactions indésirables cutanées graves chez des patients ayant reçu des comprimés d'ézétimibe. Des preuves suffisamment nombreuses indiquent qu'il pourrait à tout le moins y avoir un lien causal entre l'ézétimibe et certains cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

## **Appareil locomoteur**

**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 des comprimés d'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 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 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 des patients qui prenaient des comprimés d'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 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 en comprimé 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.

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

On ne possède aucune donnée sur l'exposition à l'ézétimibe en comprimés 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.

### **7.1.2 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 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).

### **7.1.3 Enfants**

La pharmacocinétique de l'ézétimibe en comprimés 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 en comprimés 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 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 ( $\geq 65$  ans) que chez les sujets plus jeunes (18 à 45 ans). Les réductions du taux de cholestérol-LDL 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. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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, EZETIMIBE en concomitance avec une statine ou du fénofibrate, consulter également la monographie de ces médicaments.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

L'ézétimibe en comprimés 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 en comprimés) et auprès de 4547 patients dans le cadre d'études contrôlées par comparateur actif (449 patients ayant reçu l'ézétimibe en comprimés seul, 1708 patients ayant reçu une statine en sus et 185 ayant reçu l'ézétimibe en comprimés 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 en comprimés 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 par l'ézétimibe en comprimés dans les études contrôlées par placebo.

**Tableau 2\* – 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 en comprimés**

Appareil ou système/organe Effet indésirable	Placebo (%) n = 795	Comprimés d'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 en comprimés seul, inclus dans le tableau 3.		

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

Seuls deux des 1691 patients traités par l'ézétimibe en comprimés 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 en comprimés 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 de l'ézétimibe en comprimés 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 comprimés 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

Le [Tableau 3](#) 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 en comprimés seul ou administré dès le départ avec diverses statines.

**Tableau 3\* – Effets indésirables de fréquence ≥ 2 % survenus plus souvent chez les patients sous traitement actif que sous placebo lors d'études sur l'association comprimés d'ézétimibe/statine, indépendamment de tout lien de causalité**

Appareil ou système/organe Effet indésirable	Placebo (%) n = 259	Comprimés d'ézétimibe 10 mg (%) n = 262	Toutes les statines** (%) n = 936	Comprimés d'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 en comprimés 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 en comprimés plus statine, chez 4,3 % des patients sous statine seule, chez 5,0 % des patients sous ézétimibe en comprimés seul et chez 6,2 % des patients ayant reçu le placebo.

### Traitement d'association avec le fénofibrate

L'association comprimés d'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 x 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 comprimés d'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 comprimés d'ézétimibe/fénofibrate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Fénofibrate](#) et [9 INTERACTIONS](#))

MÉDICAMENTEUSES). Aucun cas d'élévation de la créatine-kinase > 10 x LSN n'a été signalé dans les deux groupes de traitement au cours de cette étude. Plusieurs se sont plaints de douleur abdominale.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques**

#### **Monothérapie**

Les effets additionnels suivants, liés au traitement, ont été signalés plus souvent chez les patients sous ézétimibe en comprimés seul (n = 2396) que chez les patients sous placebo (n = 1159)

Fréquents (fréquence > 1 % et < 10 %)

*Troubles gastro-intestinaux* : Flatulence

Peu fréquents (fréquence > 0,1 % mais < 1 %)

*Épreuves de laboratoire* : Augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT, élévation du taux sanguin de créatine kinase, élévation de la gamma glutamyltransférase, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique.

*Troubles gastro-intestinaux* : Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, nausées.

*Troubles généraux* : Douleur thoracique, douleur.

*Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs* : 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 additionnels suivants, liés au traitement, ont été signalés plus souvent chez les patients sous ézétimibe en comprimés plus statine (n = 11 308) que chez les patients sous statine seule (n = 9361).

Effets peu fréquents (fréquence ≥ 0,1 % et < 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

## 8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

### Données d'études cliniques

Dans les études cliniques contrôlées évaluant la monothérapie, la fréquence rapportée avec l'ézétimibe en comprimés 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 en comprimés 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 en comprimés 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 en comprimés comparativement à 0,1 % des patients ayant reçu le placebo, et chez 0,1 % des patients sous ézétimibe en comprimés plus statine comparativement à 0,4 % chez les patients sous statine seule.

### 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

- myalgie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- myopathie/rhabdomyolyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- lésions hépatiques médicamenteuses, hépatite comprise (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke, les éruptions cutanées et l'urticaire
- érythème polymorphe
- pancréatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- thrombocytopénie
- cholélithiase
- cholécystite
- dépression
- constipation
- réactions indésirables cutanées graves, comprenant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Traitement concomitant par 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

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

**Tableau 4 — Interactions médicamenteuses potentielles ou établies**

Médicament	Effet	Commentaire clinique
Système de cytochromes P <sub>450</sub>	L'ézétimibe n'exerce aucun effet inducteur ou inhibiteur sur ces isoformes du cytochrome P <sub>450</sub> .	Aucune interaction pharmacocinétique d'importance clinique n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments métabolisés par les isoformes 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ou 3A4 du CYP ou par la <i>N</i> -acétyltransférase, comme la caféine, le dextrométhorphan, 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 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

Médicament	Effet	Commentaire clinique
		la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique et 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 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.
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 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'est pas considérée comme cliniquement significative.

Médicament	Effet	Commentaire clinique
Glipizide	L'administration d'une dose unique de 10 mg de glipizide n'a pas modifié de façon significative l'exposition à l'ézétimibe total ou à l'ézétimibe.	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.
Cholestyramine ou toute autre résine fixatrice des acides biliaires	Cette interaction peut amoindrir la réduction additionnelle du cholestérol-LDL prévue avec l'ajout de l'ézétimibe à la 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).  Chez les patients qui utilisent de la cholestyramine ou toute autre résine fixatrice des acides biliaires, la prise de EZETIMIBE doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou 4 heures après, car ces agents peuvent nuire à l'absorption de EZETIMIBE.
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 en concomitance avec le fénofibrate ont été évaluées dans une étude clinique (voir <a href="#">Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> et <a href="#">14 ESSAIS CLINIQUES, Traitement d'association avec le fénofibrate</a> ); 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 EZETIMIBE conjointement avec d'autres fibrates que le fénofibrate.

Médicament	Effet	Commentaire clinique
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>
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.

Médicament	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	—	<p>Il faut user de prudence lorsqu'on amorce un traitement par l'ézétimibe chez un patient qui reçoit de la cyclosporine. Les concentrations de cyclosporine doivent faire l'objet d'une surveillance attentive chez les patients qui prennent EZETIMIBE ainsi que de la cyclosporine.</p> <p>Dans une étude menée chez huit patients greffés du rein qui présentaient une clairance de la créatinine &gt; 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 crû par un facteur de 3,4 (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.</p> <p>Par comparaison, lors d'une étude croisée à deux périodes 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 le jour 7 a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la cyclosporine (de -10 % à +51 %), par comparaison avec un traitement comprenant l'administration d'une dose unique de 100 mg de cyclosporine seule.</p>

### 9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

## 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

L'ézétimibe en comprimés appartient à une nouvelle classe d'hypolipidémiants qui inhibent de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols végétaux apparentés. L'ézétimibe en comprimés 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)), 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 en comprimés 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 en comprimés 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.

## 10.2 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 en comprimés a entraîné une inhibition de 54 % de l'absorption intestinale du cholestérol, comparativement au placebo. L'ézétimibe en comprimés 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.

## 10.3 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 en comprimés 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.

### **Élimination**

À la suite de l'administration chez l'humain d'une dose orale de 20 mg d'ézétimibe marqué au <sup>14</sup>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).

### **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

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

### **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Ce produit n'est soumis à aucune directive particulière de manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

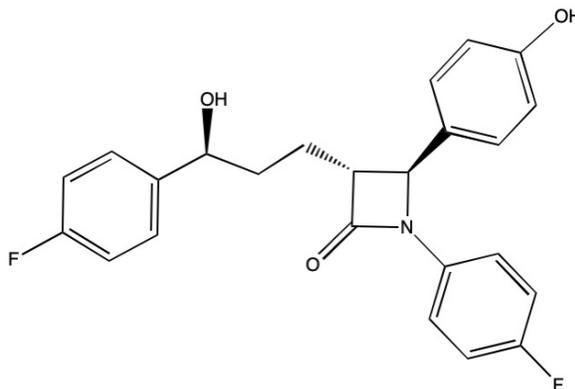
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Ézétimibe

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

Formule et masse moléculaires : C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>; 409,3 g/mol

Formule de structure :



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.

Point de fusion : 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 %.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

#### Hypercholestérolémie primitive

L'ézétimibe en comprimés 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 en comprimés, 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

**Tableau 5 – Démographie de l'effectif des essais cliniques menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive**

Plan des études	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min-max.)	Sexe
Études à double insu contrôlées par placebo	Durée : 12 semaines Effectif : Patients atteints d'hypercholestérolémie primitive	1719	58 ans	H : 48 %

Dans deux études à double insu contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines menées chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive, l'ézétimibe en comprimés 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 en comprimés = 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 %.

**Tableau 6 — Réponse moyenne des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive au traitement par l'ézétimibe en comprimés (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 en comprimés	622	-12	-18	-15	-7	+1
Étude 2	Placebo	226	+1	+1	-1	+2	-2
	Ézétimibe en comprimés	666	-12	-18	-16	-9	+1

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

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 6). De plus, l'ézétimibe en comprimés 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.

Le profil d'innocuité de l'ézétimibe était semblable à celui du placebo dans deux études de 12 semaines au cours desquelles 1288 patients ont reçu de l'ézétimibe et 431 patients ont reçu un 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 en comprimés avec une statine dès le départ

**Tableau 7 – Démographie de l'effectif des essais cliniques menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive traités par de l'ézétimibe en comprimés administré en concomitance avec une statine**

Plan des études	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min-max.)	Sexe
Quatre études à double insu contrôlées par placebo	Effectif : Patients atteints d'hypercholestérolémie primitive recevant de l'ézétimibe en comprimés en concomitance avec une statine	2382	57 ans	H : 43 %

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 en comprimés et d'une statine qu'avec l'administration d'une statine seule. Ces études comprenaient 2382 patients (262 sous ézétimibe en comprimés seul, 259 sous placebo, 925

sous ézétimibe en comprimés + 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 comprimés 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 8](#)).

**Tableau 8— Variation moyenne (%), par rapport aux valeurs initiales, des taux plasmatiques calculés de C-LDL, par suite de l'administration d'ézétimibe en comprimés en concomitance avec diverses statines lors d'études sur chacune d'elles**

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

Qui plus est, l'ézétimibe en comprimés 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 en comprimés chez des patients recevant déjà une statine

**Tableau 9 – Démographie de l'effectif des essais cliniques menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primitive recevant de l'ézétimibe en comprimés comme traitement d'appoint à une statine**

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min-max.)	Sexe
Étude à double insu contrôlée par placebo	Durée : 8 semaines Effectif : Patients atteints d'hypercholestérolémie primitive présentant une coronaropathie connue ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et ne répondant pas de façon satisfaisante à leur traitement par statine	769	60 ans	H : 58 %

L'administration d'ézétimibe en comprimés 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 comprimés 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

**Tableau 10 – Démographie de l'effectif des essais cliniques menés chez des patients atteints d'hyperlipidémie mixte traités par de l'ézétimibe en comprimés administré en concomitance avec du fénofibrate**

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min-max.)	Sexe
Étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo	Patients répartis aléatoirement dans 4 groupes : – placebo, – ézétimibe en comprimés seul, – 160 mg de fénofibrate seul, – ézétimibe en comprimés plus 160 mg de fénofibrate	625 patients traités pendant une période allant jusqu'à 12 semaines  576 patients traités pendant une période allant jusqu'à 1 an	54 ans	H : 56 %

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 en comprimés 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.

**Tableau 11 – Réponse au traitement par l'ézétimibe en comprimés et le fénofibrate administrés concomitamment dès le départ chez des patients atteints d'hyperlipidémie mixte – Variation moyenne (%)<sup>a</sup> à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales avant le traitement<sup>b</sup>**

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

<sup>a</sup> Pour la triglycéridémie, variation médian (%) par rapport aux valeurs initiales.

<sup>b</sup> Valeurs initiales – Sujets ne recevant pas d’hypolipémiants

L’administration d’ézétimibe en comprimés 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 11](#)).

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

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

**Tableau 12 – Démographie de l’effectif des essais cliniques menés chez des patients atteints d’hypercholestérolémie familiale homozygote**

Plan de l’étude	Posologie, voie d’administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min-max.)	Sexe
Étude à répartition aléatoire et à double insu	Durée : 12 semaines Ézétimibe en comprimés administré avec de l’atorvastatine ou de la simvastatine (40 mg) ou ézétimibe en comprimés administré avec de l’atorvastatine ou de la simvastatine	50	32 ans	H : 42 %

Afin d’évaluer l’efficacité de l’ézétimibe en comprimés 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 comprimés en concomitance avec de l’atorvastatine ou de la simvastatine (40 mg); ézétimibe en comprimés 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.

**Tableau 13 – Réponse moyenne à l'ézétimibe en comprimés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote – Variation moyenne (%) par rapport aux valeurs initiales**

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

La réduction du C-LDL obtenue avec l'administration concomitante d'ézétimibe en comprimés 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.

#### Sitostérolémie homozygote (phytostérolémie)

**Tableau 14 – Démographie de l'effectif des essais cliniques menés chez des patients atteints sitostérolémie homozygote**

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min-max.)	Sexe
Étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo	Durée : 8 semaines	37	37 ans	H : 35 %

Afin d'évaluer l'efficacité de l'ézétimibe en comprimés comme traitement d'appoint de la sitostérolémie homozygote, une étude multicentrique à double insu d'une durée de 8 semaines avec témoins placebos a été menée chez 37 patients (ézétimibe en comprimés = 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 en comprimés a entraîné une réduction significative, par rapport aux valeurs initiales, de respectivement 21 % et 24 % des 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 en comprimés, 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 comprimés 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).

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à dose unique a été menée chez des sujets non fumeurs et en bonne santé de sexe masculin et de sexe féminin. Une comparaison de la biodisponibilité des comprimés EZETIMIBE à 10 mg (Sanis Health Inc.) et des comprimés EZETROL® à 10 mg (Merck Frosst-Schering Pharma, G.P./S.E.N.C.) a été réalisée après l'administration à jeun d'une dose unique de 10 mg. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les hommes (N = 17) et les femmes (N = 32) de 18 à 55 ans (inclusivement) qui ont été pris en compte dans l'analyse statistique.

#### SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<b>Ézétimibe (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Produit testé<sup>1</sup></b>	<b>Produit de référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>IC<sub>90</sub> %</b>
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	76,90 81,8417 (37)	75,67 83,0064 (46)	101,6	96,25 – 107,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,2 3,60 (50)	3,040 3,47 (56)	105,4	98,41 – 112,9
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	6,62 (106)	6,20 (84)		

1. Comprimés EZETIMIBE à 10 mg (Sanis Health Inc.).

2. Comprimés EZETROL® à 10 mg (Merck Frosst-Schering Pharma, G.P., Canada).

3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Les paramètres ASC<sub>i</sub> et t<sub>½</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.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### 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 15 — 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 16](#).

**Tableau 16 — Organes cibles affectés chez des animaux ayant reçu de l'ézétimibe en concomitance avec une statine<sup>a</sup>**

Rat	Chien
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	
<p>a Les statines administrées en concomitance avec l'ézétimibe étaient la simvastatine, la lovastatine, la pravastatine et l'atorvastatine.</p> <p>b Organe cible connu des statines.</p>	

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 en comprimés 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.

### **Carcinogénicité**

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.

### **Mutagénicité**

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.

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

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>.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. Monographie d'PrEZETROL® (comprimés de 10 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 278401, Organon Canada Inc. (16 janvier 2024).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**PrEZETIMIBE**

### **Comprimés d'ézétimibe**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **EZETIMIBE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **EZETIMIBE**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

**EZETIMIBE peut causer de graves effets secondaires, y compris les suivants :**

- **Troubles du foie, tels que lésions hépatiques et hépatite médicamenteuses;**
- **Pancréatite (inflammation du pancréas);**
- **Troubles musculaires graves (myopathie, rhabdomyolyse et myalgie).** Si votre enfant ou vous-même avez déjà pris une statine et que vous avez souffert de douleur musculaire grave et persistante sans cause évidente, votre professionnel de la santé pourrait alors vous surveiller, afin de déceler tout signe de problèmes musculaires graves.
- **Réactions allergiques graves**
- **Réactions cutanées graves, comprenant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)**

Pour plus amples informations sur ces effets et sur d'autres effets secondaires graves, reportez-vous au tableau « [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) » ci-dessous.

### **À quoi EZETIMIBE sert-il ?**

EZETIMIBE est un agent qui s'ajoute à des modifications du régime alimentaire et du mode de vie, et que l'on utilise afin d'abaisser les taux de cholestérol et d'autres lipides sanguins (p. ex. les triglycérides) chez les enfants (de 10 ans ou plus) et les adultes chez qui la modification du régime alimentaire et d'autres changements du mode de vie n'ont pas permis, à eux seuls, de réduire les taux de cholestérol.

EZETIMIBE peut être employé seul ou avec d'autres hypocholestérolémiants (médicaments servant à réduire les taux de cholestérol), à savoir des statines ou du fénofibrate.

### **Comment EZETIMIBE agit-il ?**

EZETIMIBE fait partie d'un groupe de médicaments appelés *inhibiteurs de l'absorption du cholestérol*. Il agit en diminuant l'absorption du cholestérol dans l'intestin grêle (petit intestin).

### **Quels sont les ingrédients de EZETIMIBE ?**

Ingrédient médicinal : Ézétimibe

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

### **EZETIMIBE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimé; 10 mg

### **Vous ne devez pas prendre EZETIMIBE si :**

- votre enfant ou vous-même êtes allergique à l'ézétimibe ou à tout autre ingrédient non médicinal de EZETIMIBE;
- votre enfant ou vous-même prenez une statine et que vous présentez une maladie du foie et/ou une augmentation évolutive ou inexplicite des enzymes hépatiques (analyses sanguines de la fonction hépatique);
- êtes enceinte et que vous prenez une statine ou du fénofibrate;
- allaitez et que vous prenez une statine ou du fénofibrate.

**Avant de prendre EZETIMIBE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si votre enfant ou vous-même :**

- êtes enceinte, envisagez le devenir ou pensez l'être;
- allaitez ou envisagez de le faire, car EZETIMIBE peut passer dans le lait maternel et être absorbé par votre bébé;
- avez des problèmes de foie;
- prenez d'autres fibrates que du fénofibrate – en cas de doute, consultez votre professionnel de la santé;
- avez déjà pris une statine et que vous avez souffert de douleurs musculaires intenses et persistantes sans cause évidente.

### **Autres mises en garde pertinentes**

**Épreuves fonctionnelles hépatiques :** Si votre enfant ou vous-même prenez EZETIMIBE seul ou en association avec une statine ou du fénofibrate, votre professionnel de la santé pourrait vous

faire passer des tests de la fonction hépatique avant ainsi que pendant le traitement, afin de s'assurer du bon fonctionnement de votre foie.

**Troubles de la vésicule biliaire :** La prise de EZETIMIBE en concomitance avec du fénofibrate peut causer des problèmes touchant la vésicule biliaire, comme la formation de calculs biliaires. Consultez votre professionnel de la santé **immédiatement** si votre enfant ou vous-même présentez :

- une douleur abdominale intense;
- des nausées;
- des vomissements.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Si votre enfant ou vous-même prenez EZETIMIBE en concomitance avec de la cyclosporine, votre professionnel de la santé surveillera la quantité de cyclosporine présente dans votre organisme.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec EZETIMIBE :**

- Résines fixatrices des acides biliaires, telles que la cholestyramine
- Fibrates

#### **Utilisation de EZETIMIBE**

- Prenez EZETIMIBE en respectant toujours les directives de votre professionnel de la santé à la lettre.
- Prenez EZETIMIBE avec ou sans nourriture, mais de préférence à la même heure chaque jour.
- À moins d'indication contraire de la part de votre professionnel de la santé, continuez à prendre vos autres hypocholestérolémiants, statines ou fénofibrate. Vous pouvez prendre EZETIMIBE en même temps que ces derniers.
- Si votre enfant ou vous-même prenez également une résine fixatrice des acides biliaires, prenez EZETIMIBE 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise de la résine.
- Respectez scrupuleusement les mesures recommandées par votre professionnel de la santé en matière de régime alimentaire, d'activité physique et de maîtrise du poids.

#### **Dose habituelle**

**Adultes et enfants de 10 ans ou plus :** Prendre un comprimé de 10 mg chaque jour.

Même si vous prenez des médicaments pour abaisser votre taux de cholestérol, ce dernier doit être mesuré régulièrement. Vous devriez également connaître votre taux de cholestérol et les valeurs souhaitables.

### **Surdosage**

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

### **Dose oubliée**

Si votre enfant ou vous-même avez oublié une dose, laissez-la tomber et prenez la prochaine à l'heure prévue. Ne prenez pas deux fois plus de médicament pour compenser la dose que vous avez omise.

### **Effets secondaires possibles de EZETIMIBE**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de EZETIMIBE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- douleur abdominale
- diarrhée
- flatulence
- infection virale, infection de la gorge (pharyngite), du nez (sinusite) ou des voies respiratoires supérieures
- douleur, entre autres au dos, au cou, aux articulations (arthralgie), à la poitrine, aux bras ou aux jambes
- toux
- augmentation de certains paramètres de la fonction hépatique (transaminases) ou musculaires (créatine kinase)
- indigestion ou brûlures d'estomac
- nausées
- spasmes ou faiblesse musculaires
- bouffées de chaleur
- hausse de la tension artérielle
- étourdissements
- dépression
- constipation

- fatigue ou faiblesse inhabituelles
- maux de tête
- picotements, habituellement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- sécheresse buccale
- gastrite
- éruptions cutanées, urticaire ou démangeaisons, enflure, en particulier aux mains ou aux pieds

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Érythème polymorphe</b> (réaction allergique cutanée) : Plaques surélevées de couleur rouge ou pourpre sur la peau, pouvant présenter une cloque ou une croûte en leur centre; possibilité d'enflure des lèvres, de démangeaisons et de sensation de brûlure légères.		√	
<b>Troubles de la vésicule biliaire :</b> 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.		√	
<b>Problèmes hépatiques :</b> Douleur abdominale intense, surtout si elle touche le quadrant supérieur droit, sous les côtes, urines foncées, démangeaisons généralisées, nausées ou vomissements graves, selles pâles, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.		√	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale haute, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher.		√	

<p><b>Problèmes musculaires graves (myopathie, rhabdomyolyse, myalgie) :</b> Douleur musculaire, sensibilité ou faiblesse inexplicables, urines de couleur thé (rouge-brun).</p>	√		
<p><b>Réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)) :</b> Affection grave avec desquamation et enflure de la peau, formation de cloques sur la peau, la bouche, les yeux et les organes génitaux, accompagnées de fièvre; éruptions cutanées avec des taches rose-rouge, en particulier sur la paume des mains ou la plante des pieds, susceptibles de former des cloques; possibilité de symptômes pseudo-grippaux concomitants, tels que fièvre, frissons ou douleur musculaires.</p>			√
<p><b>Réactions allergiques graves :</b> 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.</p>			√
<p><b>Thrombocytopénie</b> (faible quantité de plaquettes dans le sang) : Apparition de bleus ou saignement plus long que d'habitude lors d'une blessure, fatigue et faiblesse.</p>		√	

Si votre enfant ou vous-même éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.*

### **Conservation**

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

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

N'employez pas ce médicament passé la date de péremption apparaissant après la mention EXP sur l'emballage.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de EZETIMIBE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<https://www.sanis.com/products/>), en composant le 1-866-236-4076, ou en écrivant à [quality@sanis.com](mailto:quality@sanis.com).

Le présent dépliant a été rédigé par :  
Sanis Health Inc.

Dernière révision : 30 janvier 2025