MENTIONS OBLIGATOIRES COMPLETES COMMUNES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INEGY® 10 mg/20 mg, comprimé.
INEGY® 10 mg/40 mg, comprimé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

INEGY 10 mg/20 mg, comprimé.
Ezétimibe..... 10 mg
Simvastatine. ..... 20 mg
Pour un comprimé

INEGY 10 mg/40 mg, comprimé.
Ezétimibe..... 10 mg
Simvastatine. ..... 40 mg
Pour un comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

- INEGY 10 mg/20 mg, comprimé : comprimé blanc à blanc crème, en forme de gélule, avec «312» sur une face.
- INEGY 10 mg/40 mg, comprimé : comprimé blanc à blanc crème, en forme de gélule, avec «313» sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule,
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Des études démontrant l'efficacité d'INEGY ou de l'ézétimibe dans la prévention des complications de l'athérosclérose sont en cours.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Hypercholestérolémie

Pendant toute la durée du traitement par INEGY, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté.

Voie orale.

La posologie d'INEGY est de 10/10 mg/j à 10/80 mg/jour administrés le soir. Tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans tous les états membres. La posologie usuelle est de 10/20 mg ou 10/40 mg une fois par jour le soir. La posologie de 10/80 mg par jour est uniquement recommandée chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires. Le taux de LDL-cholestérol, les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte en début de traitement ou lors de l'ajustement de posologie.

La posologie d'INEGY doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'INEGY (voir rubrique 5.1 Tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipémiant en cours.

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

INEGY peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La posologie recommandée d'INEGY chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10/40 mg ou 10/80 mg par jour administrés le soir.

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

Administration en association avec d'autres médicaments

L'administration d'INEGY se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions.

En association avec de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

En association avec de la ciclosporine, du danazol ou de la niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/10 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Utilisation chez le sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

INEGY n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent en l'absence de données suffisantes concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez l'insuffisant hépatique

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

Utilisation chez l'insuffisant rénal

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Si le traitement s'avère nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), des posologies supérieures à 10/10 mg par jour devront être débutées avec précaution (voir rubrique 5.2).

C.T.J. : 1,82 € - 1,64 € (INEGY 10 mg/20 mg, comprimé)
C.T.J. : 2,03 € - 1,82 € (INEGY 10 mg/40 mg, comprimé)

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'ézétimibe, à la simvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, inhibiteurs de protéase du VIH et néfazodone) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteinte musculaire/Rhabdomyolyse

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

INEGY contient de la simvastatine. La simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, entraîne parfois des atteintes musculaires se traduisant par une douleur musculaire, une sensibilité douloureuse ou une faiblesse musculaire avec créatine phosphokinase (CPK) supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'atteinte musculaire se traduit parfois par une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie. De très rares décès sont survenus. Le risque d'atteinte musculaire est majoré par une augmentation plasmatique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose de simvastatine. Dans une base de données d'essais cliniques, 41 050 patients ont été traités par la simvastatine. 24 747 patients (soit environ 60 %) ont été traités pendant au moins 4 ans. L'incidence des atteintes musculaires a été d'environ 0,02 % avec 20 mg/jour, de 0,08 % avec 40 mg/jour et de 0,53 % avec 80 mg/jour. Durant ces essais, les patients ont été soigneusement surveillés et certains médicaments pouvant donner des interactions n'ont pas été autorisés.

Dosage de la créatine phosphokinase

La créatine phosphokinase (CPK) ne doit pas être dosée après un effort intense ou en présence de toute autre cause possible d'élévation de CPK car cela en rendrait l'interprétation difficile. Si le taux de CPK

à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale (> 5 x LSN), il doit être contrôlé dans les 5 à 7 jours pour confirmer les résultats.

Avant le traitement

Tous les patients débutant un traitement par INEGY ou ceux dont l'augmentation de la posologie est en cours doivent être informés du risque d'atteinte musculaire et de la nécessité de signaler rapidement toute douleur musculaire inexpliquée, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire.

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

- patients âgés (> 70 ans),
- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie non contrôlée,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire,
- antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate,
- abus d'alcool.

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

Pendant le traitement

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

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

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

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

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante d'INEGY et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, la néfazodone), ainsi que la ciclosporine, le danazol et le gemfibrozil (voir rubrique 4.2).

En raison de la présence de simvastatine dans INEGY, le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, de niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour), d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées d'INEGY (voir rubriques 4.2 et 4.5). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem et d'INEGY à la posologie de 10/80 mg par jour. Le risque d'atteinte musculaire y compris de rhabdomyolyse peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'INEGY (voir rubrique 4.5).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante d'INEGY et d'itraconazole, de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine et de néfazodone est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine s'avère indispensable, la prise d'INEGY doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association d'INEGY avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.5). La prise simultanée de jus de pamplemousse et d'INEGY doit être évitée.

La posologie d'INEGY ne doit pas dépasser 10/10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le danazol ou la niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1 g/jour). Les bénéfices de l'utilisation concomitante d'INEGY à 10/10 mg/jour avec la ciclosporine, le danazol ou la niacine seront soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels de ces associations (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'INEGY à des posologies > 10/20 mg/jour et d'amiodarone ou de vérapamil doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'INEGY administré en association avec des fibrates n'ont pas été étudiées. Il y a une augmentation du risque d'atteinte musculaire quand la simvastatine est administrée simultanément avec les fibrates (notamment le gemfibrozil). Ainsi, l'administration simultanée d'INEGY et de fibrates n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Les patients sous acide fusidique et INEGY seront étroitement surveillés (voir rubrique 4.5). Le traitement par INEGY pourra être temporairement interrompu.

Enzymes hépatiques

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

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement par INEGY, puis ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement. Chez les patients dont la posologie est augmentée à 10/80 mg par jour, des tests supplémentaires doivent être pratiqués avant l'ajustement posologique, 3 mois après l'ajustement à 10/80 mg par jour, puis ensuite périodiquement (par exemple, 2 fois par an) pendant la première année du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les transaminases augmentent ; chez ces patients, les dosages doivent être répétés rapidement puis effectués plus fréquemment par la suite. Si une élévation des transaminases persiste, en particulier au-delà de 3 x LSN, le traitement devra être interrompu.

INEGY doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool.

Insuffisance hépatique

Chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, les effets d'une exposition accrue à l'ézétimibe n'étant pas connus, INEGY n'est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Fibrates

L'administration simultanée d'INEGY et de fibrates n'est pas recommandée ; l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association n'ayant pas été établies (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine

Chez les patients traités par ciclosporine, l'initiation d'un traitement par INEGY se fera avec prudence. Chez les patients prenant INEGY en association à la ciclosporine, les concentrations de ciclosporine devront être surveillées (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants

Si INEGY est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant anti-vitamine K ou à la fluindione, le temps de prothrombine exprimé en INR doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.5).

Excipients

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

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

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante de simvastatine et de fibrates ou de niacine (acide nicotinique) (≥ 1g/jour). De plus, il existe une interaction pharmacocinétique de la simvastatine avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (voir ci-dessous Interactions pharmacocinétiques).

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

Interactions pharmacocinétiques

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

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

Médicaments	Recommandations de prescription
Puissants inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 : Itraconazole Kétoconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de protéase du VIH Néfazodone	Contre-indiqués avec INEGY
Fibrates	Déconseillés avec INEGY
Ciclosporine Danazol Niacine (≥ 1g/jour)	Ne pas dépasser 10/10 mg d'INEGY par jour
Amiodarone Vérapamil	Ne pas dépasser 10/20 mg d'INEGY par jour
Diltiazem	Ne pas dépasser 10/40 mg d'INEGY par jour
Acide fusidique	Surveiller étroitement les patients. Le traitement par INEGY pourra être temporairement interrompu.
Jus de pamplemousse	Eviter le jus de pamplemousse durant le traitement par INEGY

Effets d'autres médicaments sur INEGY

Ezétimibe

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

Cholestyramine :
L'administration simultanée de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glycuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-Cholestérol observée liée à l'association INEGY et cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Ciclosporine :
Une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min, recevant une dose fixe de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) recevant de l'ézétimibe seul. Une autre étude a montré que, chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins recevant de l'ézétimibe seul.

Dans une étude en cross-over, de deux périodes, chez douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7ème jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant de – 10 % à + 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de ciclosporine. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézétimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux. En association avec de la ciclosporine, un traitement par INEGY doit donc être initié avec prudence.

Chez les patients traités par INEGY et ciclosporine, les concentrations de ciclosporine devront être surveillées (voir rubrique 4.4).

Fibrates :
L'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois ; ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, l'association d'INEGY avec des fibrates est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Simvastatine

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

Par conséquent, l'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si un traitement par itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine ou télithromycine ne peut être évité, INEGY doit être interrompu pendant la durée du traitement. L'association d'INEGY avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être effectuée avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Ciclosporine :
Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine en particulier avec des doses élevées d'INEGY (voir rubriques 4.2 et 4.4). Par conséquent, la posologie d'INEGY ne doit pas dépasser 10/10 mg par jour chez les patients recevant également de la ciclosporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, on a montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.

Danazol :
Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec des doses élevées d'INEGY (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Gemfibrozil :
Le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison.

Amiodarone et vérapamil :
L'administration concomitante de doses élevées de simvastatine et d'amiodarone ou de vérapamil augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4). Dans un essai clinique en cours, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg/jour de simvastatine et de l'amiodarone.

Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence d'environ 1 % d'atteinte musculaire chez les patients ayant reçu 40 ou 80 mg/jour de simvastatine et du vérapamil. Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de simvastatine et de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.

Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie d'INEGY ne dépassera pas 10/20 mg par jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

Diltiazem :
Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence de 1 % d'atteinte musculaire chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et du diltiazem. Chez les patients prenant de la simvastatine 40 mg, le risque d'atteinte musculaire n'a pas été augmenté par l'administration concomitante de diltiazem (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem avec la simvastatine a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie d'INEGY ne dépassera pas 10/40 mg par jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

Acide fusidique :
Le risque d'atteinte musculaire y compris de rhabdomyolyse peut être accru lors de l'administration concomitante d'acide fusidique et d'INEGY (voir rubrique 4.4). Le métabolisme hépatique spécifique de l'acide fusidique n'est pas connu. Cependant, pour les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, métabolisés par le CYP3A4, une interaction avec l'acide fusidique peut être envisagée.

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

<u>Effets d'INEGY sur la pharmacocinétique d'autres médicaments</u>

Ezétimibe

Des études précliniques ont montré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4, ou la N-acétyltransférase.

Anticoagulants :
Dans une étude chez 12 volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et sur le temps de prothrombine. Cependant, depuis la mise sur le marché, une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de l'ézétimibe en association à la warfarine ou à la fluindione. Si INEGY est associé à la warfarine ou à un autre anticoagulant dérivé de la coumarine (AVK), ou à la fluindione, l'INR doit être surveillé de façon appropriée (voir rubrique 4.4).

Simvastatine

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

Anticoagulants oraux :
Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20-40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des AVK : le temps de prothrombine, exprimé en INR, a augmenté d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des AVK, l'INR doit être déterminé avant

l'introduction d'INEGY et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative de l'INR. Une fois la stabilité de l'INR documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous AVK.

Si la posologie d'INEGY est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications de l'INR chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'athérosclérose est une maladie chronique, et en général, l'arrêt des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse devrait avoir peu d'impact sur le risque à long terme associé à l'hypercholestérolémie primaire.

INEGY

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

Simvastatine

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de la simvastatine n'a été menée chez la femme enceinte. De rares cas d'anomalies congénitales ont été rapportés après une exposition intra-utérine à des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, lors de l'analyse d'environ 200 grossesses suivies de façon prospective exposées au cours du premier trimestre à la simvastatine ou à un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase étroitement apparenté, l'incidence des anomalies congénitales était comparable à celle observée dans la population générale. Le nombre de grossesses était statistiquement suffisant pour exclure une augmentation ≥ à 2,5 fois des anomalies congénitales par rapport à l'incidence de base.

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

Ezétimibe

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

Allaitement

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

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

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

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi d'INEGY (équivalente à l'association ézétimibe/simvastatine) a été évaluée chez plus de 3 800 patients dans les études cliniques.

Les événements indésirables sont classés par ordre de fréquence, selon l'ordre suivant : très fréquent (≥ 1/10) fréquent (≥ 1/100, < 1/10) peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) rare (≥ 1 /10 000, < 1/1 000) très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés.

INEGY

Troubles du système nerveux :
Fréquent : céphalées

Troubles gastro-intestinaux :
Fréquent : flatulences

Troubles musculo-squelettiques :
Fréquent : myalgies

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

Des élévations cliniquement significatives des CPK (≥ 10 x LSN), ont été observées chez 0,2 % des patients traités par INEGY.

Depuis la commercialisation :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'INEGY ou au cours des essais cliniques ou depuis la commercialisation de chacun des composants d'INEGY.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique **:** thrombocytopénie, anémie

Troubles du sytème nerveux : étourdissements, paresthésie, neuropathie périphérique

Troubles gastro-intestinaux : constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, pancréatite

Troubles hépato-biliaires :hépatite/ictère, insuffisance hépatique, lithiase biliaire, cholécystite

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés **:** Prurit, alopécie, réactions d'hypersensibilité, incluant rash, urticaire, anaphylaxie, angio-œdème

Troubles musculo-squelettiques : arthralgie, crampes musculaires, myopathie/rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : asthénie, fatigue

Troubles psychiatriques : dépression

Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains des éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite,

vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.

Valeurs biologiques :augmentation des transaminases, augmentation des CPK, augmentation de la γ-glutamil transpeptidase, élévation des phosphatases alcalines

4.9 Surdosage

INEGY

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisées. L'association d'ézétimibe (1 000 mg/kg) et de simvastatine (1 000 mg/kg) a été bien tolérée dans les études de toxicité aiguë par voie orale chez la souris et le rat. Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé chez ces animaux. L'estimation de la DL_{50} par voie orale a été pour les deux espèces ≥ 1 000 mg/kg pour l'ézétimibe ≥ 1 000 mg/kg pour la simvastatine.

Ezétimibe

Dans des études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour à 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou 40 mg/jour chez 18 patients ayant une hypercholestérolémie primaire sur une période allant jusqu'à 56 jours a été généralement bien tolérée. Quelques cas de surdosage ont été rapportés avec l'ézétimibe ; la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à des événements indésirables. Il n'a pas été rapporté d'effet indésirable grave. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après des 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.

Simvastatine

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Mécanisme d'action :

INEGY

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine, deux hypolipidémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. INEGY réduit le cholestérol total (C-total), le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le non-HDL-C (lié aux lipoprotéines de basse densité) et augmente le HDL-cholestérol (lié aux lipoprotéines de haute densité) par la double inhibition de l'absorption et de la synthèse du cholestérol.

Ezétimibe

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. L'ézétimibe est actif par voie orale et a un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres classes d'agents hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, dérivés de l'acide fibrique et stanols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1 – Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe se localise au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol entraînant une diminution des apports au foie du cholestérol intestinal alors que les statines diminuent la synthèse du cholestérol hépatique. Ainsi, ces deux molécules administrées simultanément entraînent avec des mécanismes distincts une diminution complémentaire du cholestérol. Une étude clinique de 2 semaines réalisée chez 18 patients hypercholestérolémiques a montré que l'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol de 54 % par rapport à un placebo.

Plusieurs études précliniques visant à déterminer la sélectivité de l'ézétimibe sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol ont été réalisées. L'ézétimibe inhibe l'absorption du [^{14}C]-cholestérol mais n'a pas d'effet sur l'absorption des triglycérides, des acides gras, des acides biliaires, de la progestérone, de l'éthinylestradiol, ou des vitamines liposolubles A et D.

Simvastatine

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

La simvastatine abaisse les concentrations du LDL-cholestérol qu'elles soient normales ou élevées. Les LDL sont formées à partir de protéines de très faible densité (VLDL) et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de cholestérol VLDL (VLDL-cholestérol) et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-cholestérol et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-cholestérol et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-cholestérol et LDL-cholestérol/HDL-cholestérol.

ESSAIS CLINIQUES

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

Hypercholestérolémie primaire

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

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

- l'objectif du LDL-cholestérol a été atteint en fin d'étude par 76 % des patients randomisés traités par ézétimibe contre 21,5 % des patients sous placebo ;

- en association au traitement par la simvastatine, la diminution correspondante du LDL-cholestérol était également significative entre l'ézétimibe et le placebo (27 % et 3 %, respectivement) ;
- de plus, en association avec la simvastatine, l'ézétimibe a significativement diminué le cholestérol total, les Apo B et les triglycérides par rapport au placebo.

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

L'efficacité des différentes posologies d'INEGY (10/10 à 10/80 mg/jour) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, versus placebo, de 12 semaines, qui a inclus toutes les doses disponibles d'INEGY et les doses équivalentes de simvastatine. La comparaison des patients ayant reçu toutes les doses d'INEGY par rapport à ceux ayant reçu toutes les doses de simvastatine a montré qu'INEGY a diminué de façon significative le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les TG (voir tableau 1) ainsi que les Apo-B (- 42 % et – 29 %, respectivement), le non-HDL-cholestérol (- 49 % et – 34 %, respectivement) et la protéine C-réactive (- 33 % et – 9 %, respectivement). Les effets d'INEGY sur le HDL-cholestérol ont été similaires à ceux observés avec la simvastatine. Une analyse complémentaire a montré qu'INEGY a augmenté de façon significative le HDL-cholestérol comparé au placebo.

Tableau 1
Réponse à INEGY chez des patients ayant une Hypercholestérolémie primaire (Moyenne des différences (en %) par rapport aux valeurs de base sans traitement[b])

Traitement (Dose journalière)	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG[a]
Répartition (toutes doses d'INEGY)[c]	353	-38	-53	+8	-28
Répartition (toutes doses de simvastatine)[c]	349	-26	-38	+8	-15
Ezétimibe10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
INEGY par dose					
10/10 mg	87	-32	-46	+9	-21
10/20 mg	86	-37	-51	+8	-31
10/40 mg	89	-39	-55	+9	-32
10/80 mg	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatine par dose					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

[a] Pour les triglycérides, médiane des différences (en %) par rapport aux valeurs de base
[b] Valeurs de base – sans traitement hypolipémiant
[c] INEGY en doses regroupées (10/10-10/80) a réduit de façon significative le C-total, LDL-C, et les triglycérides, en comparaison avec la simvastatine, et augmenté de façon significative le HDL-C en comparaison avec le placebo.

Dans une étude réalisée suivant le même schéma, les résultats de tous les paramètres lipidiques ont été généralement cohérents. Dans une analyse combinée de ces deux études, la réponse lipidique à l'administration d'INEGY a été similaire chez les patients ayant des taux de TG supérieurs ou inférieurs à 2 g/l.

INEGY contient de la simvastatine. Dans deux grandes études cliniques contrôlées versus placebo, 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), (20-40 mg, n = 4 444 patients) et HPS (Heart Protection Study) (40 mg, n = 20 536 patients), les effets du traitement par la simvastatine ont été évalués chez des patients à risque élevé d'événements coronariens en raison d'une maladie coronaire existante, d'un diabète, d'une pathologie des vaisseaux périphériques, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie cérébrovasculaire. La simvastatine a réduit le risque de mortalité totale par réduction des décès coronariens. Elle a réduit le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral, et la nécessité de recourir à des interventions de revascularisation coronarienne et non-coronarienne.

Des études démontrant l'efficacité d'INEGY dans la prévention des complications de l'athérosclérose ne sont pas encore terminées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Une étude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, a été réalisée chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote HFHo (diagnostic clinique et/ou génotypique). Les résultats ont été analysés à partir d'un sous-groupe de patients (n = 14) recevant 40 mg de simvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose de simvastatine de 40 mg à 80 mg (n = 5) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 13 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. L'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à INEGY (10/40 mg et 10/80 mg, combinés, n = 9) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 23 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg de simvastatine. Chez ces patients, l'association d'ézétimibe et de simvastatine à doses équivalentes à INEGY (10/80 mg, n = 5), a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 29 % par rapport à la valeur initiale avec la simvastatine 40 mg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption :

INEGY

INEGY est bioéquivalent à l'association ézétimibe et simvastatine.

Ezétimibe

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

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

Simvastatine

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

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

Distribution :

Ezétimibe

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

Simvastatine

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

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

Biotransformation :

Ezétimibe

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (réaction de phase II), suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces évaluées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % du produit total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont tous deux éliminés lentement du plasma ; il existe un recyclage entérohépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Simvastatine

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

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

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

Elimination :

Ezétimibe

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

les selles et 11 % dans les urines sur une période de recueil de 10 jours. Après 48 heures, aucune radioactivité n'était détectable dans le plasma.

Simvastatine

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

Populations particulières :

Enfants

L'absorption et le métabolisme de l'ézétimibe sont similaires chez l'enfant et l'adolescent (10 à 18 ans) et chez l'adulte. D'après les données sur l'ézétimibe total, il n'y a pas de différence pharmacocinétique entre l'adolescent et l'adulte. Aucune donnée pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 10 ans n'est disponible. L'expérience clinique concernant les enfants et adolescents (âgés de 9 à 17 ans) est limitée aux patients avec HFHo ou sitostérolémie (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont environ 2 fois plus élevées chez le sujet âgé (≥ 65 ans) que chez le sujet jeune (18 à 45 ans). La diminution du LDL-cholestérol et la sécurité d'emploi sont comparables chez les sujets âgés et les sujets jeunes traités par l'ézétimibe (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 1,7 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh de 5 ou 6), par rapport aux sujets sains. Une étude de doses répétées (10 mg par jour) d'une durée de 14 jours réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh de 7 à 9), montre que l'ASC moyenne de l'ézétimibe total augmente d'environ 4 fois au Jour 1 et au Jour 14, par rapport aux volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child Pugh > 9), compte-tenu des effets inconnus d'une exposition accrue, l'ézétimibe n'est pas recommandé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Ezétimibe

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

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

Simvastatine

Dans une étude, chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques des inhibiteurs totaux après une dose unique d'un

inhibiteur de l'HMG-CoA réductase apparenté ont été environ deux fois plus élevées que celles chez des volontaires sains.

Sexe

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

5.3 Données de sécurité précliniques

INEGY

Dans les études d'association de l'ézétimibe avec la simvastatine, les effets toxiques rapportés sont essentiellement ceux typiquement observés avec les statines. Certains effets sont cependant plus importants que ceux observés sous statine seule ; ceci pouvant être attribué aux interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées après administration de l'association. Aucune interaction de ce type n'a été observée dans les études cliniques.

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

Chez le rat, des cas de myopathies ont été observés uniquement après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'Homme [environ 20 fois l'ASC de la simvastatine et 1 800 fois l'ASC du métabolite actif]. Il n'y a aucune évidence que l'association d'ézétimibe affecte l'effet myotoxique potentiel de la simvastatine seule.

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

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

Ezétimibe

Les études de toxicité chronique réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant quatre semaines par ézétimibe (≥ 0,03 mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multipliée par un facteur de 2,5 à 3,5. En revanche, une étude d'un an réalisée chez le chien recevant des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour n'a pas montré d'augmentation de l'incidence de lithiase biliaire ni d'autre effet hépatobiliaire. La signification de ces données chez l'Homme n'est pas connue. Un risque lithogène chez des patients traités par ézétimibe ne peut être exclu.

Les tests de cancérogénèse à long terme de l'ézétimibe ont été négatifs.

L'ézétimibe n'a pas d'effet sur la fertilité du rat mâle ou femelle ni d'effet tératogène chez le rat et le lapin, ni sur le développement pré- ou post-natal.

L'ézétimibe franchit la barrière placentaire chez la rate et la lapine gravides recevant des doses répétées de 1 000 mg/kg/jour.

Simvastatine

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxyanisole, acide citrique monohydraté, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, gallate de propyle.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Plaquettes thermoformées : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
Flacon : conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

INEGY 10/20 mg :

Plaquettes thermoformées opaques en polychlorotrifluoroéthylène/PVC scellées par une feuille d'aluminium avec revêtement en vinyl - boîtes de 30 et 90 comprimés.

Plaquettes thermoformées unidoses opaques en polychlorotrifluoroéthylène/PVC scellées par une feuille d'aluminium avec revêtement en vinyl - boîte de 50 comprimés.

INEGY 10/40 mg :

Plaquettes thermoformées opaques en polychlorotrifluoroéthylène/PVC scellées par une feuille d'aluminium avec revêtement en vinyl - boîtes de 30 et 90 comprimés.

Plaquettes thermoformées unidoses opaques en polychlorotrifluoroéthylène/PVC scellées par une feuille d'aluminium avec revêtement en vinyl - boîte de 50 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE / EXPLOITANT OU REPRESENTANT LOCAL

TITULAIRE DE L'A.M.M. :
MSD-SP Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon,
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

EXPLOITANT :
MSD France
34, avenue Léonard de Vinci
92400 Courbevoie
Information médicale : 01 80 46 40 40

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

INEGY 10/20 mg :
A.M.M. 34009 369 613 7 1 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PCTFE/PVC/Aluminium)
A.M.M. 34009 390 956 7 7 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PCTFE/PVC/Aluminium)
A.M.M. 34009 567 138 3 7 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PCTFE/PVC/Aluminium)

INEGY 10/40 mg :
A.M.M. 34009 369 616 6 1 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PCTFE/PVC/Aluminium)
A.M.M. 34009 390 957 3 8 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PCTFE/PVC/Aluminium)
A.M.M. 34009 567 140 8 7 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PCTFE/PVC/Aluminium)

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

INEGY 10/20 mg :

A.M.M. 34009 369 613 7 1 : boîte de 30 comprimés.
Prix : 54,52 €
Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé Collect.

A.M.M. 34009 390 956 7 7 : boîte de 90 comprimés.
Prix : 147,42 €
Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé Collect.

A.M.M. 34009 567 138 3 7 : boîte de 50 comprimés.
Conditionnement exclusivement hospitalier - Agréé Collect.

INEGY 10/40 mg :

A.M.M. 34009 369 616 6 1 : boîte de 30 comprimés.
Prix : 60,24 €
Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé Collect.

A.M.M. 34009 390 957 3 8 : boîte de 90 comprimés.
Prix : 163,71 €
Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé Collect.

A.M.M. 34009 567 140 8 7 : boîte de 50 comprimés.
Conditionnement exclusivement hospitalier - Agréé Collect.

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

28.07.05

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05 octobre 2011

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 septembre 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 5 décembre 2005 (JO du 15 décembre 2005).

INEGY 10 mg/20 mg, comprimé
B/30, code CIP : 369 613-7

INEGY 10 mg/40 mg, comprimé
B/30, code CIP : 369 616-6

Laboratoires MSD-CHIBRET

Ezétimibe / simvastatine
Liste I
Code ATC : C10BA02

Date de l'AMM : 28 juillet 2005

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques *:*
« Hypercholestérolémie : INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

INEGY contient de l'ézétimibe et de la simvastatine. La simvastatine (20 à 40 mg) a montré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires. Des études démontrant l'efficacité d'INEGY ou de l'ézétimibe dans la prévention des complications de l'athérosclérose sont en cours.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) : INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL). »

Posologie : Cf RCP

Données de prescription :
Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2009), INEGY a fait l'objet de 911 111 prescriptions (342 000 prescriptions pour INEGY 10/40 mg et 569 000 prescriptions pour INEGY 10/20 mg). La posologie moyenne observée, 1 comprimé/jour est conforme au R.C.P.
INEGY 10/40 mg été majoritairement prescrit dans les anomalies lipidiques (56,1%) et les cardiopathies ischémiques chroniques (14,1%) ; de même qu'INEGY 10/20 mg (67,1% et 6,2%).

Analyse des conditions d'utilisation (cf. annexe)
Suite à une demande d'étude de la Commission de la Transparence, dans son avis du 26 novembre 2003, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude observationnelle et d'une enquête *ad hoc* renseignant les conditions d'utilisation de l'ézétimibe.

Il a été mis en place une étude observationnelle descriptive transversale réalisée auprès de 1 200 médecins généralistes (panel Thalès). Deux sources de données de l'observatoire Thalès ont été utilisées : d'une part, les données issues des informations collectées en routine dans la base de données médicales Thalès sur une période de 12 mois (entre janvier 2009 et décembre 2009), d'autre part, des données collectées au moyen d'une enquête *ad hoc* réalisée auprès des médecins généralistes du panel Thalès (du 17 octobre 2007 au 31 décembre 2009 pour les patients traités par EZETROL seul et du 15 avril 2009 au 31 décembre 2009 pour les patients traités par ézétimibe en association avec une statine) et utilisant des questionnaires informatisés déclenchés automatiquement et immédiatement après la prescription d'EZETROL ou d'INEGY.

Dans le cadre de l'étude observationnelle, 867 médecins ont prescrit l'ézétimibe à 2 779 patients dont 1 035 (37.2%) sous EZETROL seul et 1 744 (62.8%) sous association statine/ézétimibe (1 320, sous INEGY). Les patients du groupe ézétimibe associé étaient plus âgés que ceux du groupe EZETROL seul. En ce qui concernait les facteurs de risque, les proportions de patients diabétiques, tabagiques et de patients avec un taux de HDL-cholestérol < 1 mmol/l étaient plus importantes chez les patients sous association statine/ézétimibe que EZETROL seul. Le nombre de facteurs de risque était plus élevé dans le groupe de patients traités par ézétimibe associé. Les patients traités sous EZETROL seul étaient plus souvent en prévention primaire que les patients traités par ézétimibe associé. Quel que soit le traitement, les facteurs de risque les plus fréquents étaient l'âge, l'hypertension artérielle et le diabète. Par rapport aux patients traités par d'autre hypolipémiants, les patients sous ézétimibe étaient plus jeunes et présentaient un nombre de facteurs de risque plus élevé. Parmi les facteurs de risque, le tabagisme, les antécédents familiaux et un taux de HDL-c < 1 mmol/ étaient plus fréquents chez les patients sous ézétimibe. La prescription d'ézétimibe a été réalisée dans 56,5% des cas en association avec 1 statine en traitement de 2ème intention dont 42,8% de prescriptions d'INEGY, dans 37,2% des cas en monothérapie et dans 6,2% des cas en association avec 1 statine en traitement de 1ère intention. La prescription d'INEGY s'est souvent substituée à celle d'une statine avec laquelle l'EZETROL peut être associé, cependant l'association d'INEGY à une statine a été retrouvée chez 16 patients.

Les données de l'enquête *ad hoc* proviennent des questionnaires écrans renseignés par 188 médecins parmi les 867 médecins du panel THALES prescripteurs initiaux d'ézétimibe. Sur les 2822 déclenchements de questionnaires écran correspondant à une prescription d'ézétimibe, 490 (17,4%) patients ont refusé de participer à l'étude. Au total, les résultats ne concernant que 584 patients, la période d'inclusion a été étendue à 26 mois pour les patients traités par EZETROL seul afin d'obtenir 400 patients dans chacun des groupes (EZETROL seul et ézétimibe en association). Cette enquête ne porte pas sur une population de médecins représentatifs du panel initial : ces médecins sont plus souvent des hommes, ils sont plus âgés et prescrivent plus souvent des hypolipémiants et de l'ézétimibe par rapport à l'ensemble des médecins de la base Thalès. Les patients participants diffèrent de ceux de la base Thalès en termes d'âge pour les patients traités par EZETROL seul et de risque

cardiovasculaire pour les patients traités par ézétimibe associé. Cette enquête présente de plus 9,6% de données manquantes sur les motifs de prescription.
Selon la définition du bon usage incluse dans la convention du CEPS, les pourcentages de bon usage chez les patients pour lesquels le motif de prescription est renseigné sont de 92,4% pour EZETROL seul, de 93,3% pour INEGY et de 96,9% pour EZETROL en association avec une autre statine

En fonction de l'hypothèse considérée pour prendre en compte les données manquantes, les pourcentages de mauvaises indications varient entre 6,5% et 21,3% en considérant les indications de l'AMM stricto sensu et entre 2,9% et 20,0% selon la définition du bon usage incluse dans la convention du CEPS. En considérant que les données manquantes correspondent à un mauvais usage, les pourcentages de mauvaises indications par rapport à celles de l'AMM sont, par groupe de traitement, de 20,0% sous EZETROL seul, de 13,0% sous INEGY et de 20,3% sous EZETROL + statine. L'ensemble des résultats de cette étude est présenté en annexe.

Bien que les résultats de cette étude soient discutables compte tenu des problèmes de représentativité tant des médecins que des patients de l'étude *ad-hoc* (cf commentaires méthodologiques en annexe), on peut raisonnablement estimer que les spécialités INEGY et EZETROL sont majoritairement prescrites dans leurs indications.

Réévaluation du Service Médical Rendu :
Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte celles en rapport avec les indications et référencées ci dessous[1]. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence.

Par ailleurs l'étude sur la morbi-mortalité (Etude MOBS) qui avait été mise en place à la demande de la commission de la transparence et actée par le CEPS, est actuellement en cours (protocole validé le 12 février 2008). Les résultats ne seront disponibles qu'en 2013.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte[2]. Elles ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence.

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'INEGY est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

L'efficacité de l'association ézétimibe / simvastatine (INEGY) a été démontrée uniquement sur des critères biologiques. Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines. INEGY, n'ayant pas à ce jour démontré un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité, doit être considéré comme un traitement de deuxième intention.
Chez les patients insuffisamment contrôlés par statines ou intolérants à celles-ci, il existe des alternatives thérapeutiques : acide nicotinique, cholestyramine, fibrates.

[1] Bardini et al. « Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics : a multicenter, randomized trial (LEAD study) » Cardiovasc Diabetol 2010 ;9(1) :20
[2] « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau induit par les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie est majeur. Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts.

A ce jour, au vu des données cliniques disponibles, la spécialité INEGY diminue le taux de LDL-c, mais en absence de données de morbi-mortalité, l'impact de la spécialité INEGY n'est pas évaluable.

De ce fait, Il n'a pas été démontré d'intérêt de santé publique pour la spécialité INEGY.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

ANNEXE

AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE
SUR LES RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION EZETROL®/INEGY®

PROTOCOLE :	Etude observationnelle des conditions d'instauration du traitement par EZETROL (ézétimibe) et INEGY (ézétimibe+ simvastatine) en pratique médicale de ville
VERSION :	Rapport préliminaire (année 2009), version d'avril 2010
SPECIALITE :	EZETROL/INEGY
LABORATOIRE :	MSD
DATE AVIS :	27 mai 2009

I. RAPPEL DE LA DEMANDE

Une étude a été demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 26 novembre 2003. Le libellé est :
« La Commission souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi des patients concernant notamment :
- les conditions de prescription, les indications et les traitements associés,
- l'atteinte des objectifs thérapeutiques.»

Cette demande d'étude a été intégrée à la convention CEPS du 06/12/04. Le libellé est :
« Le laboratoire s'engage à mener une étude épidémiologique sur une population représentative des patients traités par Ezetrol®, en conditions réelles de prescription, et sur le long terme. Cette étude devra permettre :
- de décrire, à court terme, les modalités de prescription (indications, co-prescriptions), et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie en particulier traitements antérieurs),
- de décrire à court terme, la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé,
- d'évaluer, à long terme, l'impact de ce médicament sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité et de tolérance (critères à définir par le comité scientifique).»

En ce qui concerne la définition du bon usage, la convention avec le CEPS précise que « le nombre ou la proportion de boîtes d'EZETROl vendues, dans le respect des indications de l'AMM, à la population cible définie dans l'avis de la Commission de la Transparence, sera mesuré dans le cadre de l'étude à partir des prescriptions initiant le traitement :
- pour les patients ayant une hypercholestérolémie primaire qui ne sont pas contrôlés par une statine seule à posologie appropriée, le respect de l'indication d'EZETROL étant défini par une prescription préalable et une prescription concomitante de statine ;
- pour les patients ayant une hypercholestérolémie primaire pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré, le respect de l'indication sera justifié par la documentation d'une intolérance à un traitement antérieur par statine ou une contre-indication à un tel traitement ».

Dans son avis du 21/09/05 pour INEGY (ézétimibe + simvastatine), la Commission de Transparence a signifié au laboratoire d'étendre aux patients traités par INEGY, l'étude demandée pour les patients traités par EZETROL.

II. COMMENTAIRES METHODOLOGIQUES

L'étude mise en place est une étude observationnelle descriptive transversale réalisée auprès de 1 200 médecins généralistes (panel Thalès), représentatifs en France métropolitaine. Le protocole de cette étude a été validé par le groupe Intérêt de Santé Publique (ISP) le 30/05/2006.

Deux sources de données de l'observatoire Thalès sont utilisées : d'une part, les données issues des informations collectées en routine dans la base de données médicales Thalès (BDD) sur une période de 12 mois (entre janvier 2009 et décembre 2009), d'autre part, des données collectées au moyen d'une enquête *ad-hoc* réalisée auprès des médecins généralistes du panel Thalès (du 17 octobre 2007 au 31 décembre 2009 pour les patients traités par EZETROL seul et du 15 avril 2009 au 31 décembre 2009 pour les patients traités par ézétimibe en association avec une statine) et utilisant des questionnaires informatisés déclenchés automatiquement et immédiatement après la prescription d'EZETROL ou d'INEGY. La période d'inclusions étant plus longue dans l'un des deux groupes, une différence entre les contextes de prise en charge des deux groupes n'est pas à exclure.

La comparaison entre les 188 médecins actifs ayant participé à l'étude *ad-hoc* et les 1 200 médecins de la base Thalès montre des différences statistiquement significatives pour tous les critères analysés. Chez les médecins actifs, il y a plus d'hommes (87,8% vs 72,3%, p<0,001), ils sont plus âgés (notamment moins nombreux dans la classe d'âge des 41 -45 ans, p<0,001) et suivent plus de patients traités par hypolipémiants (en moyenne 162 vs 138 patients, p<0,001) et plus de patients traités par ézétimibe (en moyenne 16 vs 10 patients, p<0,001) Ils ne peuvent donc pas être considérés comme représentatifs des médecins de France Métropolitaine (en admettant que la base Thalès des généralistes est représentative des médecins de France Métropolitaine). Le taux d'acceptation des médecins et des patients pour participer à l'étude *ad hoc* est respectivement de 40,4% et 82,6%. En l'absence des raisons ayant motivé le refus de participation des médecins et des patients, leur représentativité n'est pas établie. D'autres biais viennent grever la qualité des résultats :

- l'exclusion de l'analyse des patients avec un bilan lipidique incomplet (4.3%) ;
- le nombre de données manquantes en ce qui concerne les motifs de prescription (9.6%).

La proportion de données manquantes est plus élevée que celle rapportée en avril 2009 pour les résultats de la période 2008 (9.6% vs 8.6%). L'impact des données manquantes sur les résultats a été évalué par une analyse de sensibilité. En revanche, l'impact de l'exclusion des patients avec un bilan lipidique incomplet n'a pas été pris en compte en dépit des commentaires formulés par le groupe ISP lors du précédent avis. De plus, la firme n'a pas répondu à la demande du Groupe ISP de renseigner les raisons de refus des médecins de participer à l'étude. Les résultats de cette étude *ad hoc* doivent donc être considérés avec précaution.

III. RESULTATS PRESENTES

1. Analyse des données de la base Thalès concernant les instaurations de traitement par EZETROL et INEGY

Au total, sur l'ensemble des 1 200 médecins du réseau Thalès, 867 (72,3%) étaient les prescripteurs initiaux d'ézétimibe chez 2 779 patients suivis régulièrement.

Parmi les 2 779 patients répertoriés dans la base Thalès comme relevant d'une instauration[3] de traitement, 1 035 (37,2%) relevaient d'un traitement par EZETROL seul et 1 744 (62 ,8%) relevaient d'un traitement associant ézétimibe + statine (424 par EZETROL+ statine et 1 320 par INEGY).

Les patients de sexe masculin sont plus nombreux dans le groupe ézétimibe associé (59,6%) que dans le groupe EZETROL seul (50,3%) (p<0,001). La différence d'âge n'était pas significative entre ces deux groupes (respectivement, 63,2 ans et 62,8 ans en moyenne).
Les patients sous EZETROL seul reçoivent plus fréquemment leur traitement dans le cadre d'une prévention primaire que les patients sous ézétimibe associé (73,9% vs 59,6%, p<0,001).
Les facteurs de risque cardio-vasculaire associés à la dyslipidémie les plus souvent retrouvés chez les patients sous ézétimibe seul ou associé sont, quel que soit le type de prévention, un âge supérieur à 50 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes (respectivement 76,8% et 77,0% des cas), une HTA (respectivement 56,6% et 57,9% des cas) et un diabète (respectivement 15,1% et 25,5% des cas).
Les patients traités par EZETROL seul présentent moins souvent un diabète (15,1% et 25,5%), un tabagisme (8,9% vs 12,8%), ainsi qu'un taux d'HDL cholestérol < 1 mmol/l (6,7% vs 9,6%) que les patients traités par ézétimibe en association avec une statine.
Au total, 15,8% des patients sous EZETROL seul et 11,1% des patients sous ézétimibe associé ne présentent aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie, 32,0% et 29,0% présentent 1 facteur de risque associé, 36,0% et 36,6% en présentent 2 et 16,1% et 23,3% d'entre eux en présentent 3 ou plus (p<0,001).

Comparativement aux patients traités par d'autres hypolipémiants :

- Les patients traités par ézétimibe sont plus jeunes que les patients recevant d'autres hypolipémiants (62,9 ans vs 65,5 ans, p<0,001) ;
- les patients traités par ézétimibe le sont plus souvent dans le cadre d'une prévention secondaire que les patients traités par d'autres hypolipémiants (35,0% vs 26,0%, p<0,001) ;

[3] C'est-à-dire absence de traitement par ézétimibe au cours des 2 années précédentes.

- les facteurs de risque comme un tabagisme (11,3% vs 8,9%), les antécédents familiaux (5,8% vs 4,4%) et un taux d'HDL cholestérol < 1 mmol/l (8,5% vs 6,9%) sont plus souvent retrouvés chez les patients traités par Ézétimibe ;
- la répartition du nombre de facteurs de risque entre patients sous ézétimibe et patients sous autres hypolipémiants diffère significativement : 20,1% avaient plus de 3 facteurs de risque vs 18,5% respectivement (p = 0,039).

Contrairement aux données de 2008, le sex ratio la répartition du nombre de facteurs de risque ne différaient pas entre patients sous ézétimibe et patients sous autres hypolipémiants.

Concernant les types de prescriptions d'instauration, l'analyse des données montre que :
- 1 571 patients (56,5%) ont reçu ézétimibe + statine en 2ème intention (42,8% INEGY et 13,7% EZETROL+ statine) ;
- 173 patients (6,2%) ont reçu ézétimibe + statine en 1ère intention (4,7% INEGY et 1,5% EZETROL+ statine);
- 1 035 (37,2%) ont reçu EZETROL seul (sans statine sur la même ordonnance).

Les raisons de la prescription d'EZETROL seul après avoir éliminé une prise concomitante de statine ont été investiguées dans l'étude *ad-hoc* dont les résultats sont présentés ci-dessous.
Le plus souvent, la statine associée à EZETROL est Crestor® (42,2%) ou Tahor® (29,7%).
Lorsqu'INEGY est prescrit, elle remplace le plus souvent ces mêmes spécialités (respectivement 24,7% et 24,1% des cas), ainsi GNR Simvastatine® (10.3%) et GNR Pravastatine (9,9%).
On peut noter également qu'INEGY a été associé à une statine chez 16 patients (0,6% des cas).

2. Analyse des données de l'enquête ad-hoc (écrans complémentaires)

Sur les 406 médecins ayant accepté de participer à l'étude, 188 (46,3%) ont inclus des patients répondant aux questionnaires écrans qui se déclenchaient lors de la prescription d'ézétimibe.
Ces médecins diffèrent des médecins du panel Thalès significativement sur l'ensemble des paramètres étudiés :
- le sexe : ce sont plus souvent des hommes (87,8% vs 72,3%, p < 0,001) ;
- l'âge : ils sont moins nombreux dans la classe d'âge des 41-45 ans (7,4% vs 11,6%, p = 0,013) ;
- le nombre de patients traités par hypolipémiants et par ézétimibe : ils ont traité en moyenne 162 patients par hypolipémiants et 16 patients par ézétimibe vs respectivement 138 et 10 pour l'ensemble des médecins du panel Thalès (p < 0,001).

Les données concernant 584 patients ont finalement été saisies sur 2822 déclenchements d'écran. Pour les patients traités par EZETROL seul, les inclusions ont été réalisées sur une période de 26 mois (du 17 octobre 2007 au 31 décembre 2009) afin d'obtenir 400 patients dans ce groupe. Pour les patients traités par ézétimibe + statine, les inclusions ont été réalisées sur une période de 8 mois (du 15 avril 2009 au 31 décembre 2009): Au total, les inclusions ont concerné 400 patients traités par EZETROL seul (50,0%) et 400 patients par ézétimibe associé (50,0%).
Les raisons fournies pour expliquer la différence entre les 2822 déclenchements et les 584 patients documentés (différence = 2 238 patients) sont les suivantes :
- 490 déclenchements d'écran (17,4%) concernaient des patients qui ont refusé de participer à l'étude ;
- 1 627 déclenchements (57,7%) concernaient en fait à un renouvellement de prescription ;
- 121 déclenchements (4,3%) concernaient des patients avec un bilan lipidique incomplet.

Les patients inclus dans l'étude *ad-hoc* ont été comparés aux patients de la base Thalès, en fonction
Pour les patients traités par EZETROL seul, les patients de l'étude *ad hoc* étaient significativement plus âgés que ceux de la base Thalès. En revanche, les patients ne diffèrent pas en ce qui concerne le sexe et le nombre de facteurs de risque considérés.
En ce qui concerne les patients traités par ézétimibe associé, il n'y a pas de différence entre les patients de l'étude *ad hoc* et ceux de la base Thalès sur l'âge et le sexe mais la proportion de patients à haut risque cardiovasculaire était plus importante chez les patients de l'étude *ad hoc*.

Dans cette étude, les 800 patients finalement inclus étaient le plus souvent de sexe masculin (52,9%), âgés en moyenne de 63,1 ans. Les patients traités par ézétimibe seul sont plus souvent des femmes contrairement au groupe ézétimibe associé (54,3% vs 40,0%, p<0,001). Les patients traités par ézétimibe seul sont plus âgés que ceux du groupe ézétimibe associé (64,4 ans vs 61,7 ans, p<0,001).
L'analyse a considéré 3 types d'antécédents cardio-vasculaires : maladie coronaire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et accident vasculaire cérébral (AVC), incluant les accidents ischémiques transitoires. Dans la plupart des cas, les patients ne présentaient aucun de ces

antécédents et ont été considérés comme traités dans le cadre d'une prévention primaire (69,8% des cas).
Pour l'ensemble des patients, la répartition de ces 3 types d'antécédents était la suivante : 19,5% présentaient une maladie coronaire, 4,5% une AOMI et 3,9% un AVC. Par ailleurs, il existe une différence statistiquement significative selon qu'ézétimibe était donné seul ou en association : les patients traités par ézétimibe associé présentaient plus souvent une maladie coronaire (24,0% vs 15,0%) ou une AOMI (6,3% vs 2,8%) ou un AVC (4,5% vs 3,3%) que les patients traités par EZETROL seul et étaient donc traités plus souvent dans le cadre d'une prévention secondaire (30,3% vs 19,5%, $p < 0,001$).

Concernant les facteurs de risque associés à la dyslipidémie, les plus fréquemment reportés ont été : un âge supérieur à 50 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes (73,9% des cas), une HTA (56,8%) et un diabète (19,4%). Les deux populations (EZETROL seul et ézétimibe associé) ne différaient pas selon le nombre de facteurs de risque retrouvés. Au total, 16,3% des patients sous EZETROL seul et 12,0% des patients sous ézétimibe associé ne présentent aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie, 32,5% et 34,3% présentent 1 facteur de risque associé, 36,8% et 35,0% en présentent 2 et, enfin, 14,5% et 18,8% d'entre eux en présentent 3 ou plus.

Pour la quasi-totalité des patients (95,5%), les médecins ont déclaré avoir rappelé à leurs patients l'importance du régime alimentaire sans différence entre les deux groupes. Le taux de rappel était également comparable dans les deux groupes (95,3% pour EZETRO seul vs 95,8% pour ézétimibe associé).

Le dernier bilan lipidique remontait à moins de 3 mois dans 87,6% des cas et entre 3 et 6 mois dans 6,6% des cas. La date du dernier bilan lipidique différait entre les deux groupes : il datait de moins de 3 mois pour 83,8% des patients traités par EZETROL seul et 91,5% des patients traités par ézétimibe associé.
Le taux de cholestérol total était en moyenne de 2,41 (+/- 0,59) g/l lors du dernier bilan effectué . Ce taux était plus élevé chez les patients traités par EZETROL seul que chez les patients traités par ézétimibe associé (respectivement 2,45 g/l vs 2,37 g/l).
Pour le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol, les valeurs moyennes lors du dernier bilan réalisée était respectivement de 1,57 (+/-0,51) g/l et de 0,55 (+/-0,18 g/l) et différaient significativement entre patients traités par EZETROL seul et ézétimibe associé : 1,62 (+/-0,49) et 1,53 (+/-0,51) g/l pour le LDL cholestérol ($p = 0,007$) et 0,57 (+/-0,18) et 0,53 (+/-0,17) g/l pour le HDL cholestérol ($p = 0,001$).
Enfin, la valeur moyenne des triglycérides était de 1,58 (+/-90) g/l lors du dernier bilan lipidique et différait également selon le type de traitement: 1,51 (+/-0,74 g/l) chez les patients traités par EZETROL seul et 1,65 (+/-1,03) g/l chez les patients traités par ézétimibe associé ($p = 0,032$).

Parmi les 400 patients traités par EZETROL seul, le motif de prescription a été renseigné pour 346 patients (86,5%). Pour ces patients, la prescription d'EZETROL seul a été instaurée du fait :
- d'une intolérance aux statines chez 306 patients (88,4% des patients avec motif de prescription renseignée et 76,5% du nombre total de patients) ; pour 101 d'entre eux une précision était apportée sur le type d'intolérance : sensibilité ou douleur musculaire dans 75 cas (21,7%), élévation des transaminases dans 17 cas (4,9%), faiblesse musculaire dans 13 cas (3,8%)et élévation des CPK musculaires dans 10 cas (2,9%) ;
- d'une contre-indication aux statines chez 14 patients (4,0% des patients avec motif de prescription renseignée et 3,5% du nombre total de patients) ;dont 6 cas d'hypersensibilité (1,7%), 5 cas d'affection hépatique évolutive (1,4%) et 3 cas concernant une autre contre-indication médicamenteuse (0,9%) ;
- d'un autre motif pour 26 patients (7,5% des patients avec motif de prescription renseignée et 6,5% du nombre total de patients) dont 22 patients (6,4%) insuffisamment contrôlés et 4 cas (1,2%) d'intolérance du traitement antérieur.

Si l'on s'en tient au libellé stricto sensu de l'AMM, les indications d'EZETROL seul sont respectées pour 80,0% des patients traités (92,4% des prescriptions renseignées) : 306 patients intolérants aux statines et 14 patients pour lesquels les statines étaient contre-indiquées.

Parmi les 331 patients traités par INEGY, le motif de prescription a été renseigné pour 313 d'entre eux (96,1%). Pour ces patients, la prescription d'INEGY a été instaurée du fait :
- d'un contrôle insuffisant par statine seule pour 279 patients (89,1% des patients avec motif de prescription renseignée et 84,3% du nombre total de patients) ;
- d'un remplacement d'un traitement par EZETROL+ statine chez 9 patients (2,9% des patients avec motif de prescription renseignée et 2,7% du nombre total de patients) ;

- d'un remplacement d'un traitement par statine pour intolérance chez 4 patients (1,3% des patients avec motif de prescription renseignée et 1,2% du nombre total de patients) ;
- d'un autre motif dans 21 cas (6,7% des patients avec motif de prescription renseignée soit 6,3% du nombre total de patients).

Si l'on s'en tient au libellé stricto sensu de l'AMM, les indications d'INEGY sont donc respectées pour 87,0% des patients traités (91,9% des prescriptions renseignées) : 279 patients insuffisamment contrôlés sous statine seule et 9 remplacement d'EZETROL + autre statine.

Parmi les 69 patients du groupe EZETROL+ statine, le motif de la prescription a été renseigné pour 64 d'entre eux (92,8%). Pour ces patients, la prescription d'EZETROL + statine a été instaurée du fait :

- d'un contrôle insuffisant par statine seule pour 55 patients (85,9% des patients avec motif de prescription renseignée et 79,7% du nombre total de patients) ;
- d'un autre motif avec prescription antérieure de statine (intolérance dans 6 cas) pour 7 patients (10,1% des patients avec motif de prescription renseignée et 8,5% du nombre total de patients) ;
- d'un autre motif sans prescription antérieure de statine pour 2 patients (3,1% des patients avec motif de prescription renseignée et 2,9% du nombre total de patients).

Si l'on s'en tient au libellé stricto sensu de l'AMM, les indications d'EZETROL en association libre avec une autre statine sont donc respectées pour 79,7% des patients traités (85,9% des prescriptions renseignées) : 55 patients insuffisamment contrôlés sous statine seule.

Selon la définition du bon usage incluse dans la convention du CEPS, les pourcentages de bon usage chez les patients pour lesquels le motif de prescription est renseigné sont de 92,4% pour EZETROL seul, de 93,3% pour INEGY et de 96.9% pour EZETROL en association avec une autre statine

Une analyse de sensibilité a été faite pour évaluer l'impact des données manquantes sur les résultats de bon usage. Dans l'hypothèse où les données manquantes correspondent toutes à un mauvais usage, les taux de respect des indications de l'AMM sont de 80,0% pour les patients sous EZETROL seul, 87,0% pour les patients sous INEGY et de 79,7% pour les patients sous EZETROL+ statine, soit au total un pourcentage de bon usage de 82,9%. Dans l'hypothèse où les données manquantes correspondent toutes à un bon usage, les taux de respect des indications de l'AMM sont 93,5% pour les patients sous EZETROL seul, 92,4% pour les patients sous INEGY et 87,0% pour les patients sous EZETROL+ statine, soit au total un pourcentage de bon usage de 92,5%.

IV. CONCLUSION

En fonction de l'hypothèse considérée pour prendre en compte les données manquantes, les pourcentages de mauvaises indications varient entre 6,5% et 21,3% en considérant les indications de l'AMM stricto sensu et entre 2,9% et 20,0% selon la définition du bon usage incluse dans la convention du CEPS.

La fiabilité des résultats de cette étude est néanmoins discutable compte tenu du faible taux de participation et de la mauvaise représentativité tant des médecins que des patients de l'étude *ad-hoc* (cf commentaires méthodologiques).

Le groupe ISP souhaiterait disposer des pourcentages de bon usage pour chaque groupe de traitement (EZETROL seul, EZETROL + statine et INEGY) et non pas seulement pour l'ensemble des patients. Pour chaque groupe de traitement, l'analyse de sensibilité et les intervalles de confiances à 95% devront être rapportés. De plus, il conviendrait de détailler les motifs de prescription considérés comme relevant du bon usage au vu des indications de l'AMM.

Bon usage INEGY

Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

• patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule,

• patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

Des études démontrant l'efficacité d'INEGY ou de l'ézétimibe dans la prévention des complications de l'athérosclérose sont en cours.

Mode d'administration

- En association à une résine échangeuse d'ion, INEGY sera pris soit ≥ 2h avant ou ≥ 4h après.
- En association avec de l'amiodarone oui du vérapamil, la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/20 mg/j.
- En association avec de la ciclosporine, du danazol ou de la niacine à doses hypolipémiantes (≥ 1g/j), la posologie d'INEGY ne devra pas dépasser 10/10 mg/j (non disponible).
- Insuffisant rénal sévère: prudence.
- Non recommandé chez l'enfant et l'adolescent.
- **Chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui ne sont pas contrôlés par une statine seule, la poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en oeuvre.**
- **Ce n'est que lorsque le traitement par statine est pris régulièrement et à une posologie appropriée et que l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée, que doit être envisagé l'ajout d'un deuxième traitement.**

Contre-indications

- Grossesse et allaitement
- Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques.
- Administration concomitante avec des puissants inhibiteurs du CYP3A4

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Augmentation des ALAT/ASAT, généralement asymptomatiques. Pratiquer des tests hépatiques avant le début du traitement, ensuite si cela s'avère nécessaire cliniquement.
- Des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés. **Informer les patients du risque d'atteinte musculaire.** Doser la CPK et arrêter le traitement si une atteinte musculaire est suspectée.
- Prudence en cas de prise de ciclosporine ou de warfarine.
- Prudence en raison de présence de lactose.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions avec INEGY

- **Association nécessitant des précautions d'emploi:**
  Anti-acides, cholestyramine, ciclosporine, danazol, niacine, amiodarone, vérapamil, diltiazem, anticoagulants oraux, acide fusidique, jus de pamplemousse.
- **Association déconseillée:** fibrates

Principaux effets indésirables :

Fréquents : céphalées, flatulences, douleurs abdominales, diarrhée, myalgies, fatigue.

Autres: Syndrome d'hypersensibilité, anaphylaxie, hépatite, myopathie/rhabdomyolyse, cholécystite, pancréatite, dépression.

Les effets indésirables observés avec l'ézétimibe ou la simvastatine sont potentiellement ceux d'INEGY.

Avant de prescrire, pour des informations complètes consulter le RCP disponible sur le site www.afssaps.fr ou sur notre site www.msd-france.com, en particulier pour toutes les contre indications, les mises en garde, les précautions d'emploi, les interactions, les effets indésirables, et les conditions de remboursement.