

MENTIONS OBLIGATOIRES COMPLETES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LIPTRUZET® 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé
LIPTRUZET® 10 mg/20 mg, comprimé pelliculé
LIPTRUZET® 10 mg/40 mg, comprimé pelliculé
LIPTRUZET® 10 mg/80 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule, blanc à blanc cassé, mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face.

Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule, blanc à blanc cassé, mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face.

Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule, blanc à blanc cassé, mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face.

Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule, blanc à blanc cassé, mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes 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.

LIPTRUZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Un effet bénéfique de LIPTRUZET ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérente des LDL).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypercholestérolémie

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

La posologie de LIPTRUZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypcholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie.

La posologie de LIPTRUZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de LIPTRUZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La posologie de LIPTRUZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, LIPTRUZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypcholestérolémiant (par ex. aphérente des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles.

Association avec des chélateurs des acides biliaires

L'administration de LIPTRUZET se fera soit \geq 2 heures avant ou \geq 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de LIPTRUZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

LIPTRUZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). LIPTRUZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale. LIPTRUZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

LIPTRUZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6).

LIPTRUZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myopathie/Rhabdomyolyse

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

LIPTRUZET contient de l'atorvastatine. Comme les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'atorvastatine peut dans de rares cas entraîner une atteinte des muscles squelettiques et provoquer des myalgies, une myosite et une myopathie pouvant progresser en rhabdomyolyse, une affection susceptible d'engager le pronostic vital caractérisée par un taux élevé de créatine phosphokinase (CPK) ($> 10 \times \text{LSN}$), une myoglobinémie et une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale.

Avant le traitement

LIPTRUZET doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de rhabdomyolyse. Un dosage de la CPK doit être effectué avant le début du traitement dans les cas suivants :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de myopathie héréditaire,
- antécédents de toxicité musculaire lors du traitement par une statine ou un fibrate,
- antécédents d'hépatopathie et/ou consommation excessive d'alcool,
- chez les patients âgés (> 70 ans), la nécessité du dosage de la CPK doit être envisagée en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de rhabdomyolyse,
- situations dans lesquelles les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées, par exemple en raison d'interactions (voir rubrique 4.5) et dans des populations particulières incluant les polymorphismes génétiques (voir rubrique 5.2).

Dans de telles situations, le risque du traitement doit être évalué par rapport au bénéfice potentiel et une surveillance clinique est recommandée.

Si la valeur basale de CPK est significativement élevée ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement ne devra pas être initié.

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 la CPK car cela rendrait l'interprétation des résultats difficile. Si le taux de CPK à l'état basal est significativement élevé par rapport à la normale ($> 5 \times \text{LSN}$), il doit être contrôlé de nouveau 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

Pendant le traitement

- Les patients doivent être incités à signaler sans délai toutes douleurs, crampes ou faiblesses musculaires, en particulier si elles sont accompagnées de malaise ou de fièvre.
- En cas de survenue de ces symptômes chez un patient pendant le traitement par LIPTRUZET, un dosage de la CPK doit être effectué. Si le taux est significativement élevé ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement doit être arrêté.

- Si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne, l'arrêt du traitement doit être envisagé, même si le taux de CPK est $\leq 5 \times \text{LSN}$.
- En cas de résolution des symptômes et de normalisation du taux de CPK, la reprise du traitement par LIPTRUZET ou par un autre médicament contenant une statine peut être envisagée à la dose la plus faible et sous surveillance attentive.
- Le traitement par LIPTRUZET doit être arrêté en cas d'élévation cliniquement significative du taux de CPK ($> 10 \times \text{LSN}$) ou de diagnostic ou suspicion de rhabdomyolyse.
- Quelques rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) pendant ou après le traitement avec des statines, incluant l'atorvastatine, ont été rapportés. Les MNMI sont caractérisées cliniquement par une faiblesse des muscles proximaux et un taux de créatinine kinase sérique élevé, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Du fait de l'atorvastatine contenue dans LIPTRUZET, le risque de rhabdomyolyse est majoré en cas d'administration concomitante de LIPTRUZET avec certains médicaments susceptibles d'augmenter la concentration plasmatique d'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des protéines de transport (par exemple ciclosporine, téli-thromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kéroconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et inhibiteurs de la protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Le risque de myopathie peut également être majoré en cas d'administration concomitante de gemfibrozil et d'autres fibrates, de bocéprévir, d'érythromycine, de niacine, de télaprévir ou de l'association tipranavir/ritonavir. Si possible, l'utilisation d'autres traitements (ne présentant pas ces interactions) doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Si l'association de ces médicaments avec LIPTRUZET est nécessaire, le rapport bénéfice/risque du traitement concomitant doit être évalué soigneusement. Chez les patients recevant des médicaments qui augmentent la concentration plasmatique d'atorvastatine, une dose maximale plus faible de LIPTRUZET est recommandée. De plus, en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible de LIPTRUZET doit être envisagée et une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de LIPTRUZET et d'acide fusidique n'est pas recommandée ; par conséquent, la suspension temporaire du traitement par LIPTRUZET peut être envisagée pendant le traitement par l'acide fusidique (voir rubrique 4.5).

Enzymes hépatiques

Dans les études cliniques, des élévations des transaminases sériques ($> 3 \times \text{LSN}$) sont survenues à plusieurs reprises chez des patients recevant de l'ézétimibe et de l'atorvastatine (voir rubrique 4.8). Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases $> 3 \times \text{LSN}$, il est recommandé de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par LIPTRUZET.

LIPTRUZET doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant d'importantes quantités d'alcool et/ou ayant des antécédents d'atteinte hépatique.

Insuffisance hépatique

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

Fibrates

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ézétimibe administré avec des fibrates n'ont pas été établies ; par conséquent, l'association de LIPTRUZET avec des fibrates n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Ciclosporine

La prudence s'impose en cas d'instauration de LIPTRUZET pendant un traitement par la ciclosporine.

Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant LIPTRUZET en association avec la ciclosporine (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants

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

Etude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Dans une analyse post hoc des sous-types d'accidents vasculaires cérébraux chez des patients non coronariens qui présentaient des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT), l'incidence d'AVC hémorragique était plus élevée chez les patients traités par l'atorvastatine 80 mg que chez les patients recevant le placebo. L'augmentation du risque a été observée en particulier chez les patients qui avaient des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'infarctus lacunaire lors de l'inclusion dans l'étude. Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque de l'atorvastatine 80 mg est incertain et le risque potentiel d'AVC hémorragique doit être soigneusement pris en compte avant l'instauration du traitement (voir rubrique 5.1).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines, en tant que classe pharmacologique, augmentent la glycémie et qu'elles peuvent entraîner, chez certains patients à haut risque de développer un diabète, une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent, il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Excipients

LIPTRUZET contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Interactions pharmacodynamiques

L'atorvastatine, un composant de LIPTRUZET, est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un substrat des protéines de transport, par exemple le transporteur d'flux hépatique OATP1B1. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 ou des protéines de transport peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et un risque accru de myopathie. Le risque peut également être augmenté en cas d'association de LIPTRUZET avec des médicaments pouvant induire une myopathie tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

LIPTRUZET

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine.

Effets d'autres médicaments sur LIPTRUZET

Ezétimibe

Antiacides : l'administration simultanée d'antiacides diminue le taux d'absorption d'ézétimibe mais n'a aucun effet sur la biodisponibilité d'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 LIPTRUZET 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 stable de cyclosporine 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 cyclosporine 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 cyclosporine au 7^{ème} jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la cyclosporine (avec une variation allant d'une diminution de 10 % à une augmentation de 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de cyclosporine seule. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézétimibe/cyclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux.

La prudence s'impose en cas d'instauration de LIPTRUZET pendant un traitement par la cyclosporine. Les concentrations de cyclosporine doivent être surveillées chez les patients recevant LIPTRUZET en association avec la cyclosporine (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 ; bien que ces augmentations ne soient pas considérées comme cliniquement significatives, l'association de LIPTRUZET avec les fibrates est déconseillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Atorvastatine

Inhibiteurs du CYP3A4 : les inhibiteurs puissants du CYP3A4 entraînent une augmentation importante des concentrations d'atorvastatine (voir le tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple cyclosporine, télithromycine, clarithromycine, délivardine, stiripentol, kéroconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole et inhibiteurs de la protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) doit être évitée si possible. Si l'association de ces médicaments avec LIPTRUZET est indispensable, une dose initiale et une dose maximale plus faibles de LIPTRUZET doivent être envisagées et une surveillance clinique appropriée du patient est recommandée (voir tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple érythromycine, diltiazem, vérapamil et fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir tableau 1). Un risque accru de myopathie a été observé en cas d'association d'érythromycine avec des statines. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur

l'atorvastatine. L'amiodarone et le vérapamil sont des inhibiteurs connus du CYP3A4 et l'association avec LIPTRUZET peut augmenter l'exposition à l'atorvastatine.

Par conséquent, une dose maximale plus faible de LIPTRUZET doit être envisagée et une surveillance clinique du patient est recommandée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique de l'inhibiteur.

Inducteurs du cytochrome P450 3A4 : l'administration concomitante d'atorvastatine avec des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (par exemple éfavirenz, rifampicine, millepertuis) peut entraîner des diminutions variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Du fait du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A4 et inhibition du transporteur d'influx hépatique OATP1B1), l'administration simultanée de LIPTRUZET et de la rifampicine est conseillée, car l'administration d'atorvastatine décalée dans le temps avec celle de la rifampicine a été associée à une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. L'effet de la rifampicine sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est toutefois pas connu et si l'association ne peut être évitée, l'efficacité du traitement doit être étroitement surveillée.

Inhibiteurs des protéines de transport : les inhibiteurs de protéines de transport (par exemple ciclosporine) peuvent augmenter l'exposition systémique à l'atorvastatine (voir tableau 1). L'effet de l'inhibition des transporteurs d'influx hépatiques sur les concentrations hépatocytaires d'atorvastatine n'est pas connu. Si l'association ne peut être évitée, une réduction de la dose de LIPTRUZET et une surveillance clinique de l'efficacité sont recommandées (voir tableau 1).

Gemfibrozil/fibrates : le traitement par des fibrates seuls peut occasionnellement provoquer des événements indésirables musculaires, incluant une rhabdomolyse. Le risque de ces événements peut être majoré en cas d'association de fibrates et d'atorvastatine.

Ezétimibe : l'utilisation d'ezétimibe en monothérapie est associée à des effets secondaires musculaires incluant des rhabdomolyses. Le risque de survenue de ces effets secondaires peut donc être accru en cas d'association d'ezétimibe et d'atorvastatine. Une surveillance clinique appropriée de ces patients est recommandée.

Colestipol : les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de son métabolite actif sont diminuées (d'environ 25 %) en cas d'administration concomitante de colestipol et d'atorvastatine. Cependant les effets hypolipidémiants sont plus importants lorsque l'atorvastatine et le colestipol sont administrés en association que lorsque chaque médicament est administré seul.

Acide fusidique : il n'a pas été réalisé d'études d'interactions entre l'atorvastatine et l'acide fusidique. Comme avec les autres statines, des événements indésirables musculaires, incluant une rhabdomolyse, ont été rapportés depuis la mise sur le marché lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et d'acide fusidique. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu. Les patients doivent être surveillés étroitement et une suspension temporaire du traitement par LIPTRUZET peut être appropriée.

Colchicine : bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études d'interactions entre l'atorvastatine et la colchicine, des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'atorvastatine et de colchicine et la prudence s'impose en cas de prescription d'atorvastatine avec la colchicine.

Bocéprévir : l'exposition à l'atorvastatine est augmentée en cas d'administration avec le bocéprévir. Si l'association avec LIPTRUZET est nécessaire, il est recommandé d'instaurer le traitement par LIPTRUZET à la dose la plus faible possible et d'augmenter ensuite la posologie sous surveillance étroite jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité, sans dépasser une dose quotidienne de 10/20 mg. Chez les patients recevant déjà LIPTRUZET, la dose quotidienne de LIPTRUZET ne doit pas dépasser 10/20 mg lors d'un traitement concomitant par le bocéprévir.

Effets de LIPTRUZET sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

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 LIPTRUZET 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).

Atorvastatine

Digoxine : après administration concomitante de doses répétées de digoxine et d'atorvastatine 10 mg, les concentrations à l'état d'équilibre de la digoxine sont légèrement augmentées. Une surveillance appropriée s'impose chez les patients traités par la digoxine.

Contraceptifs oraux : l'administration concomitante d'atorvastatine avec un contraceptif oral a augmenté les concentrations plasmatiques de noréthistérone et d'éthinylestradiol.

Warfarine : dans une étude clinique menée chez des patients recevant un traitement au long cours par la warfarine, l'administration concomitante d'atorvastatine 80 mg par jour avec la warfarine a entraîné un faible diminution d'environ 1,7 seconde du temps de Quick pendant les 4 premiers jours de traitement ; la valeur s'est normalisée dans les 15 jours suivant le début du traitement par l'atorvastatine. Bien que seulement de très rares cas d'interactions cliniquement significatives avec les anticoagulants aient été rapportés, le temps de Quick doit être déterminé avant l'instauration du traitement par LIPTRUZET chez les patients recevant des anticoagulants coumariniques, et assez fréquemment en début de traitement pour vérifier l'absence de modification significative de sa valeur. Une fois la stabilité du temps de Quick documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles recommandés habituellement pour les patients sous anticoagulants coumariniques. La même procédure doit être appliquée en cas de modification de la dose de LIPTRUZET ou d'arrêt du traitement. Le traitement par l'atorvastatine n'a pas été associé à des saignements ou à des modifications du temps de Quick chez les patients ne recevant pas d'anticoagulants.

Tableau 1
Effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine

<i>Médicament co-administré et schéma posologique</i>	<i>Atorvastatine</i>		<i>LIPTRUZET</i>
	<i>Dose (mg)</i>	<i>Modification de l'ASC^{&}</i>	<i>Recommandation clinique[#]</i>
Tipranavir 500 mg 2 fois par jour ritonavir 200 mg 2 fois par jour, 8 jours (jours 14 à 21)	40 mg le jour 1, 10 mg le jour 20	↑ x 9,4	<i>Si l'association avec LIPTRUZET est nécessaire, ne pas dépasser 10/10 mg de LIPTRUZET par jour. Une surveillance clinique de ces patients est recommandée.</i>
Ciclosporine 5,2 mg/kg/jour, dose stable	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	↑ x 8,7	
Lopinavir 400 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	20 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 5,9	<i>Si l'association avec LIPTRUZET est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles de LIPTRUZET sont recommandées. Aux doses de LIPTRUZET supérieures à 10/20 mg, une</i>
Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, 9 jours	80 mg 1 fois par jour pendant 8 jours	↑ x 4,4	

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		LIPTRUZET
	Dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
			surveillance clinique est recommandée chez ces patients.
Saquinavir 400 mg 2 fois par jour/ritonavir 300 mg 2 fois par jour des jours 5 à 7, dose augmentée à 400 mg 2 fois par jour le jour 8), jours 5 à 18, 30 min après l'administration d'atorvastatine	40 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 3,9	Si l'association avec LIPTRUZET est nécessaire, des doses d'entretien plus faibles de LIPTRUZET sont recommandées. Aux doses de LIPTRUZET supérieures à 10/40 mg, une surveillance clinique est recommandée chez ces patients.
Darunavir 300 mg 2 fois par jour/ ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 9 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 3,3	
Itraconazole 200 mg 1 fois par jour, 4 jours	40 mg DU	↑ x 3,3	
Fosamprénavir 700 mg 2 fois par jour/ritonavir 100 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 2,5	
Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	↑ x 2,3	
Nelfinavir 1 250 mg 2 fois par jour, 14 jours	10 mg 1 fois par jour pendant 28 jours	↑ x 1,7 [▲]	Pas de recommandation particulière.
Jus de pamplemousse, 240 mL 1 fois par jour*	40 mg DU	↑ 37 %	La consommation de quantités importantes de jus de pamplemousse est déconseillée pendant le traitement par LIPTRUZET.
Diltiazem 240 mg 1 fois par jour, 28 jours	40 mg DU	↑ 51 %	Une surveillance clinique appropriée des patients est recommandée après l'instauration ou une adaptation posologique du diltiazem.
Erythromycine 500 mg 4 fois par jour, 7 jours	10 mg DU	↑ 33 % [▲]	Une dose maximale plus faible et une surveillance clinique de ces patients sont recommandées.
Amlodipine 10 mg, dose unique	80 mg DU	↑ 18 %	Pas de recommandation particulière.
Cimétidine 300 mg 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines	↓ inférieure à 1 % [▲]	Pas de recommandation particulière.
Suspension antiacide d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, 30 mL 4 fois par jour, 2 semaines	10 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines	↓ 35 % [▲]	Pas de recommandation particulière.
Efavirenz 600 mg 1 fois par jour, 14 jours	10 mg pendant 3 jours	↓ 41 %	Pas de recommandation particulière.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 7 jours (administrations simultanées)	40 mg DU	↑ 30 %	Si l'association ne peut être évitée, l'administration simultanée de LIPTRUZET et de rifampicine est recommandée, avec une surveillance clinique.
Rifampicine 600 mg 1 fois par jour, 5 jours (administrations séparées)	40 mg DU	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg 2 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 35 %	Association déconseillée.
Fénofibrate 160 mg 1 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ 3 %	Association déconseillée.

Médicament co-administré et schéma posologique	Atorvastatine		LIPTRUZET
	Dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	Recommandation clinique [#]
Bocéprévir 800 mg 3 fois par jour, 7 jours	40 mg DU	↑ x 2,3	Une dose initiale plus faible et une surveillance clinique des patients sont recommandées. La dose quotidienne de LIPTRUZET ne doit pas dépasser 10/20 mg pendant un traitement concomitant par le bocéprévir.

& Les données présentées sous forme « x » représentent un simple rapport entre l'administration concomitante des deux médicaments et l'atorvastatine seule (par ex, x 1 = pas de modification). Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par ex, 0 % = pas de modification).

Voir les rubriques 4.4 et 4.5 pour la pertinence clinique.

* Contient un ou plusieurs composants qui inhibent le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette isoenzyme. La consommation d'un verre de 240 mL de jus de pamplemousse a également entraîné une diminution de 20,4 % de l'ASC du métabolite actif orthohydroxylé. Des quantités importantes de jus de pamplemousse (plus de 1,2 litre par jour pendant 5 jours) ont augmenté l'ASC de l'atorvastatine de 2,5 fois et l'ASC des substances actives (atorvastatine et métabolites).

[^] Activité totale en équivalent d'atorvastatine.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

DU = dose unique.

Tableau 2

Effet de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés

Atorvastatine et schéma posologique	Médicament co-administré		LIPTRUZET Recommandation clinique
	Médicament/dose (mg)	Modification de l'ASC ^{&}	
80 mg 1 fois par jour pendant 10 jours	Digoxine 0,25 mg 1 fois par jour, 20 jours	↑ 15 %	Les patients traités par la digoxine doivent être surveillés de façon appropriée.
40 mg 1 fois par jour pendant 22 jours	Contraceptif oral 1 fois par jour, 2 mois - noréthistérone 1 mg - éthinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Pas de recommandation particulière.
80 mg 1 fois par jour pendant 15 jours	* Phénazone, 600 mg DU	↑ 3 %	Pas de recommandation particulière.
10 mg 1 fois par jour pendant 4 jours	Fosamprénavir 1 400 mg 2 fois par jour, 14 jours	↓ 27 %	Pas de recommandation particulière.

& Les données présentées sous forme de % de variation représentent la différence en % par rapport à l'atorvastatine seule (par ex, 0 % = pas de modification).

* L'administration concomitante de doses répétées d'atorvastatine et de phénazone n'a eu que peu ou pas d'effet détectable sur la clairance de la phénazone.

Une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ ».

DU = dose unique.

4.6. Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

Grossesse

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

LIPTRUZET

LIPTRUZET est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de LIPTRUZET pendant la grossesse.

L'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine chez des rates en gestation a montré une augmentation liée au médicament de l'anomalie squelettique « diminution de l'ossification des sternèbres » dans le groupe recevant la dose élevée d'ézétimibe/atorvastatine. Cela peut être lié à la diminution du poids des fœtus observée. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées et modification asymétrique des sternèbres) a été observée.

Atorvastatine

La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude clinique contrôlée de l'atorvastatine 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 la HMG-CoA réductase. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Ezétimibe

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

Allaitement

LIPTRUZET est contre-indiqué pendant l'allaitement. Du fait du risque potentiel d'effets indésirables graves, les femmes traitées par LIPTRUZET ne doivent pas allaiter. Des études chez la rate ont montré que l'ézétimibe est excrété dans le lait maternel. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si les substances actives de LIPTRUZET sont excrétées dans le lait maternel humain (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'études de fertilité avec LIPTRUZET.

Atorvastatine

Dans les études effectuées chez l'animal, l'atorvastatine n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

Ezétimibe

Chez le rat, l'ézétimibe n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

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

LIPTRUZET n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de LIPTRUZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à LIPTRUZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques.

Tableau des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$).

LIPTRUZET		
Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence
<i>Infections et infestations</i>	Grippe	Peu fréquent
<i>Affections psychiatriques</i>	Dépression, insomnie, troubles du sommeil	Peu fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>	Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies	Peu fréquent
<i>Affections cardiaques</i>	Bradycardie sinusale	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>	Bouffées vasomotrices	Peu fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Dyspnée	Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée	Fréquent
	Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique	Peu fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Acné, urticaire	Peu fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	Myalgies	Fréquent
	Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités	Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie, fatigue, malaise, œdème	Peu fréquent
<i>Investigations</i>	Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids	Peu fréquent

Paramètres biologiques

Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par LIPTRUZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (Voir rubrique 4.4)

Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de LIPTRUZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine :

Infections et infestations : rhinopharyngite.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : thrombopénie.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie.

Troubles psychiatriques : cauchemars.

Troubles du système nerveux : hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique.

Affections oculaires : vision floue, troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, perte d'audition.

Affections vasculaires : hypertension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale.

Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : alopécie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-oedème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrosante auto-immune*.

* De très rares cas de myopathie nécrosante auto-immune ont été rapportés avec les statines. La myopathie nécrosante auto-immune est caractérisée par une faiblesse des muscles proximaux et un taux élevé de créatine kinase sérique, persistant malgré l'arrêt du traitement par statine, une biopsie musculaire montrant une myopathie nécrosante sans inflammation sévère, une amélioration avec un traitement immunosupresseur (voir rubrique 4.4).

Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration : douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie.

Investigations : leucocyturie.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- dysfonction sexuelle ;
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ;
- diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.anmsante.fr.

4.9. Surdosage

LIPTRUZET

En cas de surdosage, un traitement symptomatique voire des mesures complémentaires peuvent être utilisées avec surveillance de la fonction hépatique et du taux de CPK sérique.

Ezétimibe

Dans les études cliniques, l'administration d'ézétimibe à la dose de 50 mg/jour chez 15 sujets sains sur une période allant jusqu'à 14 jours ou 40 mg/jour chez 18 patients ayant une hyperlipidémie 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.

Atorvastatine

Du fait de la liaison importante de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas augmenter significativement la clairance de l'atorvastatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec d'autres hypolipidémiants, code ATC : C10BA05

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

Mécanisme d'action

LIPTRUZET

Le cholestérol plasmatique provient de l'absorption intestinale et de la synthèse endogène. LIPTRUZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine, deux hypolipidémiants avec des mécanismes d'action complémentaires. LIPTRUZET réduit le cholestérol total (C-total) élevé, le LDL-cholestérol, les apolipoprotéines B (Apo B), les triglycérides (TG) et le cholestérol non lié aux lipoprotéines de basse densité (non HDL-C) et augmente le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) 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'hypocholestérolémiants (statines, résines échangeuses d'ions, fibrates et stérols végétaux). La cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérols NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), 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, ce qui entraîne 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 deux 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 [¹⁴C]-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.

Atorvastatine

L'atorvastatine est un inhibiteur compétitif sélectif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme de l'étape limitante responsable de la conversion de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, dont le cholestérol. Dans le foie, les triglycérides et le cholestérol sont incorporés dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et libérés dans le plasma pour être transportés vers les tissus périphériques. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) sont formées à

partir des VLDL et catabolisées essentiellement par l'intermédiaire de récepteurs ayant une affinité élevée pour les LDL (récepteurs des LDL).

L'atorvastatine diminue le cholestérol plasmatique et les taux sériques de lipoprotéines en inhibant la HMG-CoA réductase et par conséquent, la biosynthèse de cholestérol dans le foie, et augmente le nombre de récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes pour amplifier la capture et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre de particules de LDL. Elle induit une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs des LDL accompagnée d'une augmentation de la qualité des particules de LDL en circulation. L'atorvastatine est efficace pour réduire le LDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, une population difficile à contrôler par les médicaments hypolipidémiants.

Une étude de dose-réponse a montré que l'atorvastatine réduit les taux de Cholestérol Total (CT) (de 30 % à 46 %), de LDL-C (de 41 % à 61 %), d'apolipoprotéine B (de 34 % à 50 %) et de triglycérides (de 14 % à 33 %) tout en induisant des augmentations variables du HDL-C et de l'apolipoprotéine A1. Ces résultats sont également observés chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, des formes non familiales d'hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte, y compris les patients présentant un diabète non insulinodépendant.

Efficacité et sécurité clinique

Dans les études cliniques contrôlées, LIPTRUZET a entraîné des réductions significatives des taux de CT, LDL-C, Apo B et TG et augmenté le HDL-C chez les patients présentant une hypercholestérolémie.

Hypercholestérolémie primaire

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, 628 patients présentant une dyslipidémie ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'ézétimibe (10 mg), l'atorvastatine (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou une association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à LIPTRUZET (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg et 10/80 mg) pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Les patients recevant toute dose de LIPTRUZET ont été comparés à ceux recevant toute dose d'atorvastatine. LIPTRUZET a induit des diminutions significativement plus importantes du CT, du LDL-C, de l'ApoB, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significativement plus importante du HDL-C que l'atorvastatine en monothérapie (voir tableau 3).

Tableau 3**Réponse à LIPTRUZET chez des patients présentant une dyslipidémie primaire****(Variation moyenne^a en % à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale avant le traitement^b)**

Traitement (dose quotidienne)	N	CT	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL-C
Données combinées (toutes doses de LIPTRUZET) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Données combinées (toutes doses d'atorvastatine) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezétimibe 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
<i>LIPTRUZET, par dose</i>							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
<i>Atorvastatine, par dose</i>							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a Pour les triglycérides, variation en % médiane par rapport à la valeur initiale.^b Valeur initiale, sans traitement hypolipidémiant.^c LIPTRUZET (toutes doses combinées, 10 mg/10 mg à 10 mg/80 mg) a entraîné une réduction significative du CT, du LDL-C, de l'Apo B, des TG et du non-HDL-C et une augmentation significative du HDL-C par rapport à l'atorvastatine (toutes doses combinées, 10 à 80 mg).

Dans une étude contrôlée, l'étude TEMPO (*Titration of Atorvastatin Versus Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia*), 184 patients ayant un taux de LDL-C $\geq 2,6$ mmol/L et $\leq 4,1$ mmol/L et un risque modéré à élevé de maladie coronarienne ont reçu l'atorvastatine 20 mg pendant une durée minimale de 4 semaines avant la randomisation. Les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C $< 2,6$ mmol/L ont été randomisés pour recevoir une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (équivalente à LIPTRUZET 10/20 mg) ou l'atorvastatine 40 mg pendant 6 semaines.

LIPTRUZET 10/20 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose d'atorvastatine à 40 mg pour induire des réductions supplémentaires du cholestérol total (-20% *versus* -7%), du LDL-C (-31% *versus* -11%), de l'Apo B (-21% *versus* -8%) et du non-HDL-C (-27% *versus* -10%). Pour le HDL-C et les TG, les résultats n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes de traitement. De même, le nombre de patients ayant atteint un taux de LDL-C $< 2,6$ mmol/L a été significativement plus élevé dans le groupe recevant LIPTRUZET 10/20 mg que dans celui recevant l'atorvastatine 40 mg (84 % *versus* 49 %).

Dans une étude contrôlée, l'étude EZ-PATH (*Ezetimibe Plus Atorvastatin Versus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients*), 556 patients à risque cardiovasculaire élevé ayant un taux de LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L et $\leq 4,1$ mmol/L ont reçu l'atorvastatine 40 mg pendant une durée minimale de 4 semaines avant la randomisation. Les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C $< 1,8$ mmol/L ont été randomisés pour recevoir une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (équivalente à LIPTRUZET 10/40 mg) ou l'atorvastatine 80 mg pendant 6 semaines.

LIPTRUZET 10/40 mg a été significativement plus efficace que le doublement de la dose d'atorvastatine à 80 mg pour induire des réductions supplémentaires du cholestérol total (-17% *versus* -7%), du LDL-C (-27% *versus* -11%), de l'Apo B (-18% *versus* -8%), des TG (-12% *versus* -6%) et du non-HDL-C (-23% *versus* -9%). Pour le HDL-C, les résultats n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes de traitement. De même, le nombre de patients

ayant atteint un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L a été significativement plus élevé dans le groupe recevant LIPTRUZET 10/40 mg que dans celui recevant l'atorvastatine 80 mg (74 % *versus* 32 %).

Dans une étude contrôlée de 8 semaines, 308 patients présentant une hypercholestérolémie traités par l'atorvastatine et qui n'avaient pas atteint l'objectif de LDL-C du *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (objectif de LDL-C basé sur la valeur initiale du LDL-C et le statut de risque coronarien) ont été randomisés pour recevoir l'ézétimibe 10 mg ou le placebo en plus de leur traitement en cours par l'atorvastatine.

Parmi les patients qui n'avaient pas le taux cible de LDL-C lors de l'inclusion (~83 %), le nombre de patients ayant atteint leur objectif de LDL-C a été significativement plus élevé chez les patients recevant l'ézétimibe en association avec l'atorvastatine que chez ceux qui recevaient le placebo en association avec l'atorvastatine (67 % *versus* 19 %). L'ézétimibe associé à l'atorvastatine a induit une diminution significativement plus importante du LDL-C que le placebo associé à l'atorvastatine (25 % *versus* 4 %). L'ézétimibe associé à l'atorvastatine a également diminué significativement les taux de CT, d'Apo B et de TG par rapport au placebo associé à l'atorvastatine.

Dans une étude de phase II contrôlée de 12 semaines, 1 539 patients à haut risque cardiovasculaire ayant un taux de LDL-C compris entre 2,6 et 4,1 mmol/L traités par l'atorvastatine 10 mg par jour ont été randomisés pour recevoir : atorvastatine 20 mg, rosuvastatine 10 mg ou LIPTRUZET 10/10 mg. Après 6 semaines de traitement (période I), les patients qui n'avaient pas obtenu un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L avec l'atorvastatine 20 mg ont permute pour recevoir l'atorvastatine 40 mg ou LIPTRUZET 10/20 mg pendant 6 semaines (période II) et les patients recevant la rosuvastatine 10 mg pendant la période I ont permute pour recevoir la rosuvastatine 20 mg ou LIPTRUZET 10/20 mg. Les réductions du LDL-C et les comparaisons entre le groupe LIPTRUZET et les autres groupes de traitement sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4
Réponse à LIPTRUZET* chez des patients à risque élevé ayant un taux de LDL-C lors de l'inclusion compris entre 2,6 et 4,1 mmol/L sous atorvastatine 10 mg par jour

Traitement	N	Variation en pourcentage par rapport aux valeurs initiales [†]						
		CT	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	Non-HDL-C	
Période I								
<i>Relais de l'atorvastatine 10 mg</i>								
LIPTRUZET 10/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3	
Atorvastatine 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0	-3,9	-1,1	-8,1 [§]	
Rosuvastatine 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]	
Période II								
<i>Relais de l'atorvastatine 20 mg</i>								
LIPTRUZET 10/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1	
Atorvastatine 40 mg	124	-3,8 [¶]	-6,9 [¶]	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 [¶]	
<i>Relais de la rosuvastatine 10 mg</i>								
LIPTRUZET 10/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2	
Rosuvastatine 20 mg	205	-4,5 [¶]	-7,5 [¶]	-4,1 [¶]	-3,2 [¶]	+0,8	-6,4 [¶]	

* Association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à LIPTRUZET 10/10 mg ou LIPTRUZET 10/20 mg.

† Les M-estimations (basées sur la méthode de Huber), l'IC à 95 % et la valeur *p* ont été déterminés par ajustement d'un modèle de régression robuste avec des termes pour le traitement et la valeur initiale.

‡ Les variations en pourcentage de la moyenne géométrique des taux de TG par rapport aux valeurs initiales ont été calculées sur la base d'une rétrotransformation par exponentiation des moyennes des moindres carrés (MC) du modèle et exprimées sous forme de (moyenne géométrique - 1) multipliée par 100.

§ *p* < 0,001 *versus* LIPTRUZET 10/10

¶ *p* < 0,01 *versus* LIPTRUZET 10/10

p < 0,05 *versus* LIPTRUZET 10/10

¶ *p* < 0,001 *versus* LIPTRUZET 10/20

β *p* < 0,05 *versus* LIPTRUZET 10/20

Le tableau 4 ne comporte pas de données comparant les effets de LIPTRUZET 10/10 mg ou 10/20 mg à des doses supérieures à 40 mg d'atorvastatine ou 20 mg de rosuvastatine.

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, l'étude MIRACL (*Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), des patients présentant un syndrome coronarien aigu (IDM sans onde Q ou angor instable) ont été randomisés pour recevoir l'atorvastatine 80 mg/jour (n = 1 538) ou le placebo (n = 1 548). Le traitement a été instauré pendant la phase aiguë après l'hospitalisation et a duré 16 semaines. L'atorvastatine 80 mg/jour a induit une réduction de 16 % (p = 0,048) du risque du critère principal composite : décès pour toute cause, IDM non fatal, arrêt cardiaque avec réanimation ou angor avec signes d'ischémie myocardique nécessitant une hospitalisation. Ce résultat a été dû principalement à une réduction de 26 % des réhospitalisations pour angor avec signes d'ischémie myocardique (p = 0,018).

LIPTRUZET contient de l'atorvastatine. Dans une étude contrôlée *versus* placebo, l'étude ASCOTT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*), l'effet de l'atorvastatine 10 mg sur les événements coronariens fatals et non fatals a été évalué chez 10 305 patients hypertendus âgés de 40 à 80 ans ayant un taux de CT \leq 6,5 mmol/L et au moins trois facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,3 ans. L'atorvastatine 10 mg a réduit significativement (p < 0,001) le risque relatif de : événements coronariens fatals plus IDM non fatals de 36 % (réduction du risque absolu : 1,1 %), événements cardiovasculaires totaux et procédures de revascularisation de 20 % (réduction du risque absolu : 1,9 %) et événements coronariens totaux de 29 % (réduction du risque absolu : 1,4 %).

Dans une étude contrôlée *versus* placebo, l'étude CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), l'effet de l'atorvastatine 10 mg sur les événements cardiovasculaires a été évalué chez 2 838 patients âgés de 40 à 75 ans diabétiques de type 2 ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et des taux de LDL-C \leq 4,1 mmol/L et de TG \leq 6,8 mmol/L. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,9 ans. L'atorvastatine 10 mg a réduit significativement (P < 0,05) : le taux d'événements cardiovasculaires majeurs de 37 % (réduction du risque absolu : 3,2 %), le risque d'accident vasculaire cérébral de 48 % (réduction du risque absolu : 1,3 %) et le risque d'infarctus du myocarde de 42 % (réduction du risque absolu : 1,9 %).

Il n'a pas encore été démontré d'effet bénéfique de LIPTRUZET ou de l'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

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 = 36) recevant 40 mg d'atorvastatine comme dose initiale. L'augmentation de la dose d'atorvastatine de 40 à 80 mg (n = 12) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 2 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg d'atorvastatine. L'association d'ézétimibe et d'atorvastatine à doses équivalentes à LIPTRUZET (doses de 10/40 mg et 10/80 mg combinées, n = 24) a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 19 % par rapport à la valeur initiale avec 40 mg d'atorvastatine. Chez ces patients, l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine à doses équivalentes à LIPTRUZET (10/80 mg, n = 12), a entraîné une réduction du LDL-cholestérol de 25 % par rapport à la valeur initiale avec l'atorvastatine 40 mg.

Après avoir terminé l'étude de 12 semaines, les patients éligibles (n = 35) qui recevaient l'atorvastatine 40 mg lors de l'inclusion ont été affectés pour recevoir l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à LIPTRUZET 10/40 mg pendant 24 mois supplémentaires. Après au moins 4 semaines de traitement, la dose d'atorvastatine pouvait être doublée à une dose maximale de 80 mg. À la fin des 24 mois, LIPTRUZET (doses de 10/40 mg et 10/80 mg combinées) avait induit une diminution du LDL-C concordant avec celle observée dans l'étude de 12 semaines.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec LIPTRUZET dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique

dans l'indication d'hypercholestérolémie et de dyslipidémie mixte (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIPTRUZET

La bioéquivalence de LIPTRUZET et de l'administration concomitante de doses correspondantes d'ézétimibe et d'atorvastatine sous forme de comprimés séparés a été démontrée.

Absorption

LIPTRUZET

Les effets d'un repas riche en graisses sur la pharmacocinétique de l'ézétimibe et de l'atorvastatine administrés sous forme de comprimés de LIPTRUZET sont comparables à ceux rapportés pour chacun des deux médicaments.

Ezétimibe

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et subit une importante glucuroconjugaision 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 graisse) n'a pas d'effet sur la biodisponibilité orale de l'ézétimibe administré sous forme de comprimés de 10 mg.

Atorvastatine

Après administration orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée ; la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 1 à 2 heures. L'importance de l'absorption est dose-dépendante. Après administration orale, la biodisponibilité des comprimés pelliculés d'atorvastatine est de 95 % à 99 % par rapport à la solution buvable. La biodisponibilité absolue de l'atorvastatine est d'environ 12 % et la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 30 %. La faible biodisponibilité systémique est due à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique.

Distribution

Ezétimibe

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

Atorvastatine

Le volume de distribution moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres. La liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques est ≥ 98 %.

Biotransformation

Ezétimibe

L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaision (réaction de phase II) suivie d'une excretion biliaire. Un métabolisme oxydatif minimal (réaction de phase I) a été observé dans toutes les espèces étudiées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glycuronide sont les principaux produits dérivés détectés dans le plasma, représentant respectivement 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 entéro-hépatique significatif. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glycuronide est d'environ 22 heures.

Atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 en dérivés ortho- et parahydroxylés et en plusieurs produits de bêta-oxydation. En plus d'autres voies, ces produits sont ensuite métabolisés par glucuroconjugaaison. In vitro, l'inhibition de la HMG-CoA réductase par les métabolites ortho- et parahydroxylés est équivalente à celle exercée par l'atorvastatine. Environ 70 % de l'activité d'inhibition de la HMG-CoA réductase circulante sont attribués aux métabolites actifs.

Elimination

Ezétimibe

Chez l'homme, après administration orale ¹⁴C-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.

Atorvastatine

L'atorvastatine est éliminée essentiellement par voie biliaire après un métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. Cependant, le médicament ne semble pas subir de cycle entéro-hépatique significatif. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures. La demi-vie de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs.

Population pédiatrique

Ezétimibe

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.

Atorvastatine

Dans une étude en ouvert de 8 semaines, des patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans) au stade 1 (N = 15) ou au stade 2 (N = 24) de Tanner présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et un taux initial de LDL-C de 4 mmol/L ont été traités respectivement par 5 mg ou 10 mg d'atorvastatine comprimés à croquer ou 10 mg ou 20 mg d'atorvastatine comprimés pelliculés une fois par jour. Le poids corporel était la seule covariable significative dans le modèle de PK de population de l'atorvastatine. Chez les patients pédiatriques, la clairance orale apparente de l'atorvastatine a semblé comparable à celle observée chez les adultes après mise à l'échelle allométrique par le poids corporel. Des diminutions régulières des taux de LDL-C et de CT ont été observées sur l'éventail d'expositions à l'atorvastatine et à la o-hydroxy-atorvastatine.

Sujets âgés

Ezétimibe

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 jeunes traités par l'ézétimibe.

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont plus élevées chez les volontaires sains âgés que chez les adultes jeunes, tandis que les effets hypolipidémiants sont comparables à ceux observés dans les populations de patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Ezétimibe

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 le jour 1 et le 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 rubrique 4.2 et 4.4).

Atorvastatine

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont considérablement augmentées (augmentation d'environ 16 fois pour la C_{max} et d'environ 11 fois pour l'ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique d'origine alcoolique (grade B de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Ezétimibe

Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ($n = 8$, clairance moyenne de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73 m 2), l'administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de l'ASC de l'ézétimibe total, d'environ 1,5 fois par rapport aux volontaires sains ($n = 9$).

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

Atorvastatine

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques ou les effets hypolipidémiants de l'atorvastatine et de ses métabolites actifs.

Sexe

Ezétimibe

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

Atorvastatine

Les concentrations d'atorvastatine et de ses métabolites actifs sont différentes entre les femmes et les hommes (femmes : C_{max} plus élevée d'environ 20 % et ASC plus basse d'environ 10 %). Ces différences n'ont pas de pertinence clinique et n'entraînent pas de différences cliniquement significatives des effets hypolipidémiants entre les hommes et les femmes.

Polymorphisme du gène SLCO1B1

Atorvastatine

La captation hépatique de tous les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine, implique le transporteur OATP1B1. Chez les patients présentant un polymorphisme de SLCO1B1, l'exposition à l'atorvastatine peut être augmentée, ce qui peut entraîner un risque accru de rhabdomolyse (voir rubrique 4.4). Un polymorphisme du gène codant pour OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) est associé à une exposition à l'atorvastatine (ASC) 2,4 fois plus élevée que chez les sujets non porteurs de ce variant génotypique (génotype c.521TT). Une diminution de la captation hépatique

d'atorvastatine d'origine génétique est également possible chez ces patients. Les conséquences possibles sur l'efficacité ne sont pas connues.

5.3. Données de sécurité préclinique

LIPTRUZET

Dans les études de trois mois associant ézétimibe et atorvastatine chez le rat et le chien, les effets toxiques observés ont été essentiellement ceux typiquement associés aux statines. Les anomalies histopathologiques caractéristiques des statines étaient limitées au foie. Certains effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés lors du traitement par des statines seules. Cela est imputé à des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques observées suite à l'administration de l'association.

L'administration concomitante d'ézétimibe et d'atorvastatine chez des rates gestantes a montré une augmentation liée au médicament de l'anomalie squelettique « diminution de l'ossification des sternèbres » dans le groupe recevant la dose élevée d'ézétimibe/atorvastatine (1 000/108,6 mg/kg). Cela peut être lié à la diminution du poids des fœtus observée. Chez des lapines en gestation, une faible incidence de malformations squelettiques (sternèbres soudées, vertèbres caudales soudées et modification asymétrique des sternèbres) a été observée.

Une batterie de tests *in vivo* et *in vitro* n'a pas montré de potentiel génotoxique de l'ézétimibe administré seul ou en association avec l'atorvastatine.

Ezétimibe

Les études de toxicité chronique de l'ézétimibe réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'organes cibles. Chez le chien traité pendant 4 semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration de cholestérol dans la bile vésiculaire a été multiplié 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. L'interprétation 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.

Atorvastatine

L'atorvastatine n'a pas montré de potentiel mutagène et clastogène dans une batterie de quatre tests *in vitro* et d'un test *in vivo*. L'atorvastatine n'a pas été cancérogène chez le rat, mais après administration de doses élevées chez la souris (entraînant une ASC_{0-24h} 6 à 11 fois supérieure à celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée), il a été observé des adénomes hépatocellulaires chez les mâles et des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles. Des données issues des études expérimentales chez l'animal indiquent que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent affecter le développement embryonnaire ou fœtal. Chez le rat, le lapin et le chien, l'atorvastatine n'a pas eu d'effets sur la fertilité et n'a pas été tératogène ; cependant, une toxicité fœtale a été observée chez le rat et le lapin aux doses maternotoxiques. Chez le rat, un retard de développement des petits et une réduction de la survie postnatale ont été observés pendant l'exposition des mères à des doses élevées d'atorvastatine. Un passage transplacentaire a été mis en évidence chez la rate. Chez la rate, les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont comparables à celles observées dans le lait. On ne sait pas si l'atorvastatine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Couche de granulés d'ézétimibe : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium.

Couche de granulés d'atorvastatine : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, polysorbate 80, carbonate de calcium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage

Hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'oxygène.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

LIPTRUZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg ou 10 mg/80 mg

10, 30, 90 ou 100 comprimés pelliculés sous forme de plaquettes (aluminium/aluminium) (cavité en oPA/Al/PVC avec opercule en Al) avec purge à l'azote.

30 x 1 et 45 x 1 comprimés pelliculés sous forme de plaquettes unitaires, (aluminium/aluminium) (cavité en oPA/Al/PVC avec opercule en Al) avec purge à l'azote.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Titulaire de l'AMM :

Merck Sharp & Dohme 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. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

LIPTRUZET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé

- AMM 34009 280 048 9 5 : 30 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium)

Non remb. Sec. Soc., non agréé Collect. à la date du 10 mars 2015 (Demandes d'admission à l'étude)

- AMM 34009 587 184 0 3 : 45 comprimés sous plaquettes unitaires (aluminium/aluminium)

Non agréé Collect. à la date du 10 mars 2015 (Demande d'admission à l'étude)

LIPTRUZET 10 mg/20 mg, comprimé pelliculé

- AMM 34009 280 053 2 8 : 30 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium)

Non remb. Sec. Soc., non agréé Collect. à la date du 10 mars 2015 (Demandes d'admission à l'étude)

- AMM 34009 587 188 6 1 : 45 comprimés sous plaquettes unitaires (aluminium/aluminium)

Non agréé Collect. à la date du 10 mars 2015 (Demande d'admission à l'étude)

LIPTRUZET 10 mg/40 mg, comprimé pelliculé

- AMM 34009 280 055 5 7 : 30 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium)

Non remb. Sec. Soc., non agréé Collect. à la date du 10 mars 2015 (Demandes d'admission à l'étude)

- AMM 34009 587 189 2 2 : 45 comprimés sous plaquettes unitaires (aluminium/aluminium)

Non agréé Collect. à la date du 10 mars 2015 (Demande d'admission à l'étude)

LIPTRUZET 10 mg/80 mg, comprimé pelliculé

- AMM 34009 280 057 8 6 : 30 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium)

Non remb. Sec. Soc., non agréé Collect. à la date du 10 mars 2015 (Demandes d'admission à l'étude)

- AMM 34009 587 190 0 4 : 45 comprimés sous plaquettes unitaires (aluminium/aluminium)

Non agréé Collect. à la date du 10 mars 2015 (Demande d'admission à l'étude)

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

12/09/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/09/2014

LIP_10mg_10_20_40_80 mg_MOC_AMM_12092014

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 février 2015

LIPTRUZET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928004895)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928004956)

Boîte de 45 comprimés sous plaquette unitaire (CIP : 3400958718403)

LIPTRUZET 10 mg/20 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005328)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005496)

Boîte de 45 comprimés sous plaquette unitaire (CIP : 3400958718861)

LIPTRUZET 10 mg/40 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005557)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005618)

Boîte de 45 comprimés sous plaquette unitaire (CIP : 3400958718922)

LIPTRUZET 10 mg/80 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 3400928005786)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 3400928005847)

Boîte de 45 comprimés sous plaquette unitaire (CIP : 3400958719004)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	Ezétilimibe/atorvastatine
Code ATC (2013)	C10BA05 (Inhibiteurs de l'HMGCoA en association à d'autres hypolipémiants)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) sauf pour les boîtes de 45 comprimés sous plaquette unitaire Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« <u>Hypercholestérolémie</u> : LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes 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'ézétilimibe. LIPTRUZET contient de l'ézétilimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires. Un effet bénéfique de LIPTRUZET ou d'ézétilimibe sur la morbidité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. <u>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)</u> : LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple aphérèse des LDL). »

SMR	<p>Important :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les adultes avec hypercholestérolémie (familiale hétérozygote, homozygote ou non familiale) ou une dyslipidémie mixte non contrôlée par un traitement bien conduit par une statine en monothérapie lorsque l'utilisation d'une association est appropriée. - chez les patients recevant déjà de l'atorvastatine et de l'ézetimibe, dans le cadre d'un traitement de substitution.
ASMR	<p>LIPTRUZET (association fixe d'ézetimibe 10 mg et d'atorvastatine 10, 20, 40 ou 80 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des deux principes aux mêmes doses.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>2^{ème} intention</p>
Recommandations	<p>Avis favorable à l'inscription liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (décentralisée) ; 12/09/2014 L'AMM est accompagnée d'un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 C : Système cardiovasculaire C10 : Hypolipidémiants C10B: Hypolipidémiants, associations C10BA : Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase en association avec d'autres hypolipidémiants C10BA05 : Atorvastatine et Ezétimibe

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités des spécialités LIPTRUZET, association fixe d'atorvastatine et d'ézétimibe à différents dosages, comprimé pelliculé qui ont obtenu leurs AMM en date du 12 septembre 2014 accompagnée d'un PGR.

LIPTRUZET (atorvastatine/ézétimibe) est la deuxième association fixe de statines et d'ézétimibe ; une autre spécialité associant la simvastatine à l'ézétimibe (INEGY) est disponible sur le marché depuis 2005.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypercholestérolémie

LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes 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.

LIPTRUZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires. Un effet bénéfique de LIPTRUZET ou d'ézétimibe sur la morbidité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

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

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4,5,6}

Hypercholestérolémie

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications cérébro ou cardiovasculaires et conduire au décès des patients.

Chez la majorité des patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques (la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme) n'ont pas été suffisantes, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des 5 autres statines (pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine) et qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes.

Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière à une posologie appropriée de statines, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées: statine + ézétimibe ou statine + colestyramine.

Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix, en fonction des objectifs, entre trois médicaments : les fibrates, la colestyramine et l'ézétimibe (cf. paragraphe 09).

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) circulant. La forme homozygote (HFHo), très rare (prévalence de 1/1 million) et sévère, est caractérisée par la présence dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes cutanés, tendineux), de taux de LDL-cholestérol >3,30 g/L et d'artériopathie.

Le diagnostic individuel de l'hypercholestérolémie familiale constitue la première étape d'exploration et de prise en charge d'une famille à haut risque de maladie cardiovasculaire. Il peut être évoqué devant des concentrations élevées de LDL-c, la notion de parents porteurs d'une HF, la présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et la notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Ce diagnostic doit être le plus précoce possible, à la phase silencieuse et réversible de la maladie artérielle. Ainsi, le dépistage en cascade (recherche de la maladie pour la famille d'un patient atteint) de l'HF doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du premier degré de patients avec HF diagnostiquée.

L'hypercholestérolémie familiale sévère est prise en charge par les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDL-c depuis la naissance. Les patients avec HF ont à long terme un risque élevé de survenu de maladies

¹ Benlian Pascale. Orphanet juillet 2008. www.orpha.net

² ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32: 1769–1818.

³ Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930-950.

⁴ Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34:3478-90a.

⁵ Cuchel M et al; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014 2014 ;35:2146-57.

⁶ HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines juillet 2010

cardiovasculaires. Sans traitement, environ 50 % des hommes et au moins 30 % des femmes avec HF auront un événement coronarien mortel ou non avant respectivement les âges de 50 et 60ans avec un risque de mort subite avant 40 ans est multiplié par 50 par comparaison à la population générale.

L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires.

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteintes des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées. La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée malgré des traitements hypolipémiants bien conduits, LOJUXTA peut être proposé en dernière intention en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL-c).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Ce sont les autres hypcholestérolémiants utilisés sous formes d'associations, libres ou fixes, dans le traitement de l'hypercholestérolémie ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote :

- Les statines : atorvastatine (TAHOR et génériques), fluvastatine (FRACTAL, LESCOL et génériques), pravastatine (ELISOR, VASTEN et génériques), simvastatine (LODALES, ZOCOR et génériques), rosuvastatine (CRESTOR).
- L'ézétimibe (EZETROL),
- La cholestyramine (QUESTRAN).

Une seule autre association fixe contenant une statine, la simvastatine, et de l'ézétimibe est disponible : INEGY.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis SMR/ ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
INEGY (simvastatine/ ézétimibe) MSD	<p><i>Hypercholestérolémie</i> : 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 :</p> <ul style="list-style-type: none">- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. <p>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.</p> <p><i>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)</i> : 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).</p>	SMR important ASMR V par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.	oui

06.2 Autres technologies de santé

Une aphérèse du LDL-c peut être proposée chez certains patients.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est l'autre association fixe de statine et d'ézétimibe, INEGY.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La procédure d'AMM décentralisée a été cloturée le 10/09/2014. L'ampliation d'AMM française a été obtenue le 12/09/2014 et les autres pays européens sont en attente de notification nationale. LIPTRUZET n'est actuellement pas pris en charge dans les autres pays européens.

LIPTRUZET est enregistré aux Etats-Unis depuis le 3/03/2013.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de la tolérance fournies par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'indication « hypercholestérolémie » reposent sur :

- Deux études (P391 et P392) qui ont démontré la bioéquivalence entre l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg et la prise séparée de ses constituants et entre l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 80 mg et la prise séparée de ses constituants en terme de ASC 0-∞, ASC 0-last et Cmax.
- Des études déjà présentées lors de la demande initiale d'inscription⁷ d'EZETROL (ézétimibe seul) ou lors des dépôts ultérieurs (renouvellement et réévaluation)⁸ :
 - o l'étude P00692⁹ (et son extension 2154¹⁰) dans laquelle l'ézétimibe était utilisé dans des indications non validées par l'AMM, qui ne sera pas détaillée dans cet avis.
 - o les études 2173 (et son extension 2246)¹¹ et EASE (P040)¹² dont les objectifs respectifs étaient de comparer l'efficacité de l'association ézétimibe + statine au placebo ou à une statine seule, chez des patients non contrôlés. Dans ces études, seuls des résultats en sous-groupe pour l'atorvastatine sont disponibles ; ils ne seront pas présentés dans cet avis,
 - o l'étude 693¹³ (et son extension 1418, non publié) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association ézétimibe + atorvastatine par rapport à la stratégie d'augmentation des posologies de la statine chez des patients non contrôlés malgré un traitement par atorvastatine 10 mg (cf. annexe pour le rappel des résultats).

⁷ Avis de la Commission en date du 26 novembre 2003

⁸ Avis de la Commission en date du 27 mai 2009

⁹ Ballantyne CM et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation. 2003 ; 107:2409-15.

¹⁰ Ballantyne CM et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia. Int J Clin Pract. 2004;58:653-8.

¹¹ Gagné C et al. Efficacy and safety of Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with hypercholesterolemia. Am. J. Cardiol. 2002 ; 90:1084-91.

¹² Pearson TA et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. Mayo Clin Proc. 2005;80: 587-95.

¹³ Stein E et al. Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. Am Heart J. 2004 ; 148:447-55.

- l'étude EZ-PATH¹⁴ (P090), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association d'ézétimibe 10 mg + atorvastatine 40 mg par rapport à l'atorvastatine 80 mg en termes de réduction du taux de LDL-c chez des patients à haut risque cardiovasculaire et non contrôlés par atorvastatine 40 mg suivis pendant 6 semaines (cf. annexe pour le rappel des résultats).
- Trois nouvelles études sur les paramètres biologiques (réduction du LDL-c) :
 - L'étude P162¹⁵ dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'ajout de 10 mg d'ézétimibe à l'atorvastatine 10 mg par rapport au doublement de la posologie d'atorvastatine (20 mg) et au remplacement par la rosuvastatine 10 mg, chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et un taux de LDL-c > 1 g/l malgré un traitement de 6 semaines par atorvastatine 10 mg.
 - L'étude TEMPO, dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'ajout de 10 mg d'ézétimibe à l'atorvastatine 20 mg par rapport à atorvastatine 40 mg chez des patients hypercholestérolémiques non contrôlés malgré 6 semaines de traitement par atorvastatine 20 mg.
 - L'étude ZETELD¹⁶ (P112) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association d'ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg par rapport à l'augmentation de la posologie d'atorvastatine à 20 mg puis 40 mg chez 1 053 patients âgés de 65 ans ou plus, à haut risque CV, non contrôlés par l'atorvastatine 10 mg et traités pendant 12 semaines.

Les données d'efficacité et de la tolérance fournies par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'indication « hypercholestérolémie familiale homozygote » reposent sur une étude, déjà soumise lors de l'inscription d'EZETROL et reprise dans l'avis de la Commission en date du 26 novembre 2003 : l'étude 1030¹⁷ (et son extension 1417, non publiée) qui a comparé l'association ézétimibe + simvastatine ou atorvastatine par rapport à la statine en monothérapie.

08.1 Efficacité

8.1.1 Hypercholestérolémie

8.1.1.1 Etude P162¹⁵

Méthode : étude de phase III qui a comparé l'ajout d'ézétimibe 10 mg (atorvastatine 10 mg + ézétimibe 10 mg) au doublement de la dose d'atorvastatine (atorvastatine 20 mg) au changement de statine (rosuvastatine 10 mg), randomisée en double aveugle, ayant analysé 1 505 patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par un traitement par atorvastatine 10 mg suivis pendant 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 80 ans avec hypercholestérolémie primaire et à haut risque cardiovasculaire¹⁸ et :

¹⁴ Leiter LA et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with up titration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. Am J Cardiol. 2008;102:1495-501.

¹⁵ Bays HE, Averna M, Majul C et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin up titration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2013;112:1885-95

¹⁶ Zieve F et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study. Am J Cardiol 2010 ; 105: 656-63.

¹⁷ Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2002;105:2469-75

¹⁸ Patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire : diabétiques de type 2 ou plus de 2 facteurs de risque et un risque de maladie coronaire à 10 ans > 20% (Framingham).

Patients avec maladie cardiovasculaire, incluant patients avec maladie coronaire ou athéromateuse avérée.

- Un taux de LDL-c compris entre 1 et 1,6 g/l malgré 6 semaines de traitement par atorvastatine 10 mg, précédemment naïfs de traitement ou prétraités par hypcholestérolémiants à doses stables¹⁹ avant l'inclusion,
- Un taux de TG ≤ 4 g/l,
- Un taux d'ALAT ou d'ASAT ≤ 2 x LSN,
- Créatine kinase ≤ 3 x LSN.

Traitements : population FAS

Phase I : 6 semaines

- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, n= 119,
- Atorvastatine 20 mg, n= 471,
- Rosuvastatine 10 mg, n= 915.

Phase II : 6 semaines

Dans le groupe ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, 28/120 patients (25%) ont poursuivi la phase II.

Chez les patients non contrôlés par leur traitement en cours (en phase I), les patients initialement traités par :

- atorvastatine 20 mg (250/483 patients, 52%), recevaient atorvastatine 20 mg + ezétimibe 10 mg (n=124) ou atorvastatine 40 mg (n=126),
- rosuvastatine 10 mg (440/944 patients, 46%) recevaient atorvastatine 20 mg + ezétimibe 10 mg (n=234) ou rosuvastatine 20 mg (n=206).

Un échantillon de 1 500 patients, devait permettre de démontrer une différence entre le groupe ezétimibe + atorvastatine et l'atorvastatine ou la rosuvastatine seule avec une puissance d'au moins 90%, en anticipant un taux d'arrêt d'essai d'environ 8%, un écart type de 20%, et une proportion de patients non à l'objectif sous atorvastatine 20 mg de 50% et sous rosuvastatine 10 mg de 40% après la période I.

Critère principal de jugement : taux de réduction du LDL-c à l'issue de la phase I (6 semaines).

Critère secondaire de jugement, notamment : taux de réduction du LDL-c chez les patients non contrôlés à l'issue de la phase I, à 6 semaines.

Résultats : population d'analyse FAS (Full analysis Set).

	Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg N=119	Atorvastatine 20 mg N=471	Rosuvastatine 10 mg N=915
Critère principal :	<p>- LDL-c à l'inclusion (g/l) - LDL-c à 6 semaines (g/l) - Taux de réduction</p> <p>- Différence [IC 95%] - p</p> <p>vs atorvastatine 20 mg -12,7% [-16,6 : -8,7] p<0,001</p> <p>vs rosuvastatine 10 mg -9,1% [-12,9 : -5,4] p<0,001</p>	<p>1,20 (0,22) 0,95 (0,37) -22,2%</p>	<p>1,18 (0,22) 1,08 (0,31) -9,5%</p>

¹⁹ Simvastatin 10, 20 mg ou Pitavastatin 1 mg ou Atorvastatin 10 mg ou Pravastatin 10, 20, 40 mg ou Fluvastatin 20, 40, 80 mg ou Lovastatin 10, 20, 40 mg ou Ezetimibe 10 mg ou Ezetimibe 10 mg + Lovastatin 10 mg ou Ezetimibe 10 mg + Pravastatin 10 mg ou Ezetimibe 10 mg + Fluvastatin 20 mg.

A l'issue de la phase I, après 6 semaines de traitement (critère principal), chez des patients hypercholestérolémiques à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par atorvastatine 10 mg, les taux de LDL-c ont été significativement réduit avec l'association ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg par rapport à l'atorvastatine 20 mg ou la rosuvastatine 10 mg seule :

- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg (-22%) vs atorvastatine 20 mg (-9,5%), différence - 12,7% [-16,6 ; -8,7], p<0,001,
- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg (-22%) vs rosuvastatine 10 mg (-13%), différence - 9,1% [-12,9 ; -5,4], p<0,001.

A l'issue de la phase II, après 6 semaines de traitement (critère secondaire), chez des patients non contrôlés par atorvastatine 20 mg ou rosuvastatine 10mg, les taux de LDL-c ont été significativement réduits avec les associations ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg par rapport au doublement de la dose de statine :

- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg (-17,4%) vs atorvastatine 40 mg (-6,9%), différence -10,5% [-15,9 ; -5,1], p<0,001,
- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg (-17,1%) vs rosuvastatine 20 mg (-7,5%), différence -9,5% [-13,6 ; -5,5], p<0,001.

8.1.1.2 Etude TEMPO

Méthode : étude de phase III qui a comparé l'ajout d'ezétimibe 10 mg (atorvastatine 20 mg + ezétimibe 10 mg) au doublement de la dose d'atorvastatine (atorvastatine 40 mg), randomisée en double aveugle, ayant analysé 172²⁰ patients hypercholestérolémiques, à risque cardiovasculaire modéré²¹, non contrôlés par un traitement par atorvastatine 20 mg (taux LDL-c > 1 g/l) suivis pendant 6 semaines.

La définition des patients non contrôlés par un taux de LDL-c > 1 g/l peut être discutée s'agissant de patients hypercholestérolémiques à risque cardiovasculaire modéré ; le seuil de 1 g/l étant habituellement défini pour les patients à haut risque.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 79 ans avec hypercholestérolémie primaire avec :

- Un taux de LDL-c compris entre 1 et 1,6 g/l malgré 6 semaines de traitement par atorvastatine 20 mg,
- Plus de deux facteurs de risques cardiovasculaires et un risque cardiovasculaire à 10 ans compris entre 10 et 20% (modéré).

Critère principal de jugement : taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement.

Traitements : population FAS

- ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg, n=92 (dont 6 exclus de l'analyse),
- atorvastatine 40 mg, n=92 (dont 6 exclus de l'analyse).

Un échantillon de 160 patients selon une randomisation 1 :1 devait permettre de démontrer une différence de 10% du pourcentage de réduction du LDL-c entre les deux groupes (ezétimibe + atorvastatine 20 mg : 23%, atorvastatine 40 mg : 13%, et un écart type de 17%) avec une puissance de 95%.

²⁰ Sur les 184 inclus dans la population FAS, 12 ont été exclus de l'analyse.

²¹ Risque cardiovasculaire à 10 ans entre 10 et 20% selon l'équation de Framingham.

Résultats : population d'analyse FAS (Full Analysis Set).

	Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg	Atorvastatine 40 mg
Critère principal :		
- LDL-c à l'inclusion (g/l)	1,203 (0,197)	1,181 (0,172)
- LDL-c à 6 semaines (g/l)	0,821 (0,229)	1,054 (0,178)
- Taux de réduction	-30,8% [-34,5 ; -27]	-10,9% [-14,7, -7,1]
- Différence [IC 95%]	-19,9% [-25,2 ; -14,5]	
- p	p<0,001	

Après 6 semaines de traitement (critère principal), chez des patients hypercholestérolémiques à risque cardiovasculaire modéré, non contrôlés par atorvastatine 20 mg, les taux de LDL-c ont été significativement réduits avec l'association ezétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg par rapport à l'atorvastatine 40 mg : -30,8% [-34,5 ; -27] versus -10,9% [-14,7, -7,1], différence -19,9% [-25,2 ; -14,5], p<0,001.

8.1.1.3 Etude ZETELD

Méthode : étude qui a comparé l'association atorvastatine 10 mg + ezétimibe 10 mg à l'atorvastatine 20 mg (puis 40 mg après 6 semaines de traitement), randomisée en double aveugle, ayant analysé 1 030 patients hypercholestérolémiques de plus de 65 ans à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par un traitement par atorvastatine 10 mg (taux LDL-c > 1 g/l) suivis pendant 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients de 65 ans et plus avec hypercholestérolémie primaire et à haut risque cardiovasculaire¹⁸ avec :

- Un taux de LDL-c compris entre 1 et 1,9 g/l malgré 6 semaines de traitement par atorvastatine 10 mg,
- Un taux de TG ≤ 3,5 g/l,
- Un taux d'ALAT ou d'ASAT ≤ 1,5 x LSN,
- Créatine kinase ≤ 2 x LSN,
- Une HbA1c < 8,5%.

Critère principal de jugement : taux de réduction du LDL-c après 6 semaines de traitement.

Traitements : population FAS

- Ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, n= 515,
- Atorvastatine 20 mg (puis 40 mg), n= 515.

Un échantillon de 450 patients par groupe devait permettre de démontrer une réduction de 10% du pourcentage de réduction du LDL-c avec une puissance de 99% et détecter une différence de 4% entre les deux groupes avec une puissance de 94%.

Résultats :

Après 6 semaines de traitement (critère principal), chez des patients hypercholestérolémies de plus de 65 ans à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par un traitement par atorvastatine 10 mg, les taux de LDL-c ont été significativement réduits avec l'association ezétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg par rapport à l'atorvastatine 20 mg : -27% [-29 ; -25] versus -13% [-15, -11], différence -14% [-16 ; -12], p<0,001.

8.1.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote

Rappel des données issues de l'étude 1030¹⁷ (avis EZETROL du 26 novembre 2003)

« Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ézétimibe 10 mg/j en tant qu'adjvant à un traitement par statine (atorvastatine ou simvastatine), chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote

Méthodologie

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle.
- critères d'inclusion : adultes et enfants de plus de 12 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote
- trois groupes : statine 80 mg/j (n=17), ézétimibe 10 mg/j + statine 40 mg/j (n=16), ézétimibe 10 mg/j + statine 80 mg/j (n=17). L'analyse compare le groupe statine 80 mg/j par rapport aux deux autres groupes
- critère de jugement : variation du LDL-cholestérol
- durée de l'étude : 12 semaines

<u>Résultats :</u>	Statine 80 mg	Ezétimibe 10 mg + Statines 40 mg/80mg
LDL-c à l'inclusion	3,4 g/l	3,1 g/l
LDL-c à 12 semaines	3,2 g/l	2,5 g/l

Le traitement associant ézétimibe 10 mg/j à une statine 40/80 mg/j permet une réduction supplémentaire significative du LDL-cholestérol de 14,1% par rapport à la statine seule. »

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude P162, au cours de la première phase, des effets indésirables ont été observés chez 1 patient (0,8%) du groupe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg, 15 (3,1%) patients du groupe atorvastatine 20 mg et 27 patients (2,9%) du groupe rosuvastatine 10 mg. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux (nausées) et musculosquelétiques (spasmes, myalgies).

Dans l'étude TEMPO, des effets indésirables ont été observés chez 1 patient (1%) du groupe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg, 6 (6,1%) patients du groupe atorvastatine 40 mg. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux (atorvastatine 40 mg) et troubles généraux de type fatigue et œdème (ézétimibe + atorvastatine).

Dans l'étude ZETELD, des effets indésirables ont été observés chez 56 patients (30/526 (6%) du groupe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg et 26/525 (5%) patients du groupe atorvastatine 20 mg). Les effets indésirables les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP : « La sécurité d'emploi de LIPTRUZET (ou de l'association d'ezétimibe et d'atorvastatine équivalente à LIPTRUZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. »

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>1%) ont été des diarrhées et des myalgies.

« Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par LIPTRUZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non

associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement ».

08.3 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité

Les données d'efficacité dans l'indication « hypercholestérolémie » reposent sur :

- Deux études de bioéquivalence (P391 et P392).
- Des études déjà présentées dans le cadre des différents examens d'EZETROL (ézétimibe par la commission de la Transparence^{7,8} (étude 693 et son extension 1418, étude EZ-PATH14 (P090)).
- Trois nouvelles études ayant évalué l'efficacité de l'association ézétimibe + atorvastatine en termes de réduction du LDL-c (études P162, TEMPO et ZETELD).

Les données issues de ces études ont permis de démontrer l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c de l'ajout d'ézétimibe 10 mg à l'atorvastatine (sous forme d'association libre) par rapport à l'utilisation de l'atorvastatine seule, au doublement de sa dose ou en comparaison à d'autres statines en monothérapie chez des patients non contrôlés par un traitement initial par atorvastatine à 10 ou 20 mg selon les études.

Les données d'efficacité et de la tolérance dans l'indication « hypercholestérolémie familiale homozygote reposent sur l'étude 1030 qui a évalué l'efficacité de l'ajout d'ézétimibe 10 mg/j à un traitement par statines (atorvastatine ou simvastatine), chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Après 12 semaines, l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c de l'association ézétimibe 10 mg/j + statine a été démontrée par rapport à la statine seule.

Principales données de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>1%) ont été des diarrhées et des myalgies.

Selon le RCP, « Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par LIPTRUZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement ».

Discussion

L'efficacité de l'association d'ézétimibe à l'atorvastatine a été démontrée uniquement sur un critère biologique, la réduction des taux de LDL-c ; l'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a, à ce jour, pas été démontrée.

Aucune donnée clinique ayant étudié l'efficacité de l'association fixe n'est actuellement disponible.

Les données disponibles pour l'association fixe d'ézétimibe et d'atorvastatine reposent sur deux études de bioéquivalence (P391 et P392) qui ont démontré la bioéquivalence entre l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 10 mg et la prise séparée de ses constituants et entre l'association fixe ézétimibe 10 mg + atorvastatine 80 mg et la prise séparée de ses constituants en terme de ASC 0- ∞ , ASC 0-last et Cmax. Les résultats de ces études ont été extrapolées aux dosages ézétimibe 10 mg + atorvastatine 20 mg et ézétimibe 10 mg + atorvastatine 40 mg.

Les effets indésirables observés avec l'association fixe sont conformes aux effets indésirables connus et attendus des deux principes actifs pris séparément.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir étudiant l'association fixe LIPTRUZET.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4,5,6}

Hypercholestérolémie

Chez les patients dyslipidémiques la diminution de la consommation de graisses, l'exercice physique et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme, sont la première stratégie à mettre en œuvre et à poursuivre tout au long du traitement.

La conduite thérapeutique est ensuite guidée par des seuils de LDL-c définis en fonction du risque cardio-vasculaire du patient et de la tolérance des traitements. Un traitement par statines à dose minimale, en privilégiant celles qui ont démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine et rosuvastatine), est recommandé en première intention. Lorsque la posologie s'avère insuffisante, une augmentation peut s'avérer nécessaire afin d'atteindre l'objectif fixé.

Chez les patients dyslipidémiques non contrôlés par une statine seule, la poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme, sont la première stratégie à mettre en œuvre.

Il faut ensuite vérifier que le patient est correctement informé de son risque cardio-vasculaire potentiel et qu'il prend régulièrement le traitement. En effet, la mauvaise observance est la première cause de non atteinte des objectifs thérapeutiques.

Lorsque le traitement par statine est pris régulièrement à une posologie appropriée et lorsque la dyslipidémie n'est pas contrôlée, une association d'hypocholestérolémiants peut alors être proposée :

- pour abaisser le LDL-c, les associations statine + ézétimibe (EZETROL) et statine + colestyramine (QUESTRAN) sont possibles ;
- pour agir sur les triglycérides et le HDL-c, l'association statine + fibrates pourra être proposée uniquement chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la colestyramine, l'ézétimibe. Les fibrates sont utilisés de préférence dans les dyslipidémies mixtes avec élévation du LDL-c et des triglycérides et diminution du HDL-c, alors que la colestyramine et l'ézétimibe seraient utilisés de préférence dans l'hypercholestérolémie pure.

Place de LIPTRUZET dans la stratégie thérapeutique

Chez les adultes avec hypercholestérolémie non contrôlée par un traitement bien conduit par une statine en monothérapie, l'association à l'ézétimibe peut être proposée sous forme libre ou fixe (LIPTRUZET).

De même, chez les patients recevant déjà de l'atorvastatine et de l'ézétimibe aux mêmes doses, LIPTRUZET peut être proposé dans le cadre d'une substitution.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie familiale repose sur le respect de mesures hygiéno-diététiques et la prescription d'hypolipémiants

Les statines sont recommandées en première intention. En cas de non atteintes des objectifs, les statines peuvent être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine.

Des aphérèses des LDL peuvent également être envisagées.

La surveillance vasculaire régulière des patients, et d'autant plus qu'ils ne sont pas aux objectifs thérapeutiques, est impérative. Les très rares et sévères formes homozygotes doivent être référées à un centre spécialisé.

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteintes des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées. La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée malgré des traitements hypolipémiants bien conduits, LOJUXTA peut être proposé en dernière intention en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL-c).

Place de LIPTRUZET dans la stratégie thérapeutique

Chez les adultes avec hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par un traitement par une statine en monothérapie bien conduit, l'association à l'ézétimibe peut être proposée sous forme libre ou fixe (LIPTRUZET).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

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

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), est une maladie très rare et sévère, caractérisée par la présence, dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol, de taux de LDL élevé ($>3,30$ g/L) et d'artériopathie. Les affections cardiovasculaires favorisées par ces dyslipidémies peuvent engager prématûrement le pronostic vital par suite de complications.

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

- Pour la majorité des patients présentant une dyslipidémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des statines. L'efficacité de l'association ézétimibe / atorvastatine a été démontrée uniquement sur des critères biologiques. LIPTRUZET 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 non contrôlés par statines ou intolérants à celles-ci, il existe des alternatives thérapeutiques : cholestyramine, fibrates.

Chez les patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe, LIPTRUZET doit également être considéré comme un traitement de deuxième intention.

- Le rapport efficacité/effets indésirables de LIPTRUZET est moyen.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau des dyslipidémies dans la sous-population susceptible de bénéficier de cette spécialité est important.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité par rapport à l'association libre des deux principes actifs (ézétimibe et atorvastatine) en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec LIPTRUZET versus l'association libre. La spécialité LIPTRUZET n'apporte donc pas de réponse à un besoin de santé publique.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LIPTRUZET.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIPTRUZET est important :

- chez les adultes avec hypercholestérolémie (familiale hétérozygote, homozygote ou non familiale) ou une dyslipidémie mixte non contrôlée par un traitement bien conduit par une statine en monothérapie lorsque l'utilisation d'une association est appropriée.
- chez les patients recevant déjà de l'atorvastatine et de l'ézétimibe aux mêmes doses, dans le cadre d'un traitement de substitution.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients précités et aux posologies de l'AMM.

- Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LIPTRUZET (association fixe d'ézetimibe 10 mg et d'atorvastatine 10, 20, 40 ou 80 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des deux principes aux mêmes doses.

010.3 Population cible

- **Hypercholestérolémie**

La population cible de LIPTRUZET est représentée par :

- les personnes qui n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques malgré un traitement approprié par les statines actuellement disponibles et une bonne observance du traitement ;
- les personnes recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

La population cible de LIPTRUZET peut être quantifiée à partir du nombre de patients actuellement traités par une association fixe ou libre d'ézétimibe et de statine.

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française²², le nombre de sujets ayant eu au moins un remboursement d'une association d'ézétimibe et de statine²³ entre le 01 octobre 2013 et le 30 septembre 2014 est estimé à 518 074 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 503 498 à 532 649).

- **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)**

Selon l'European Atherosclerosis Society, la prévalence, basée notamment sur une étude danoise de l'hypercholestérolémie familiale homozygote serait de 1/160 000 à 1/300 000²⁴. La population cible dans cette indication serait comprise entre 220 et 414 patients²⁵.

Selon les experts français, les patients danois possèdent un profil génétique différent des patients français ; ainsi, la population cible des patients avec HFHo peut être estimée, selon eux, à 100 à 150 patients.

La population cible de LIPTRUZET est estimée entre **500 000 et 535 000 patients**.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²² L'EGB est un échantillon au 1/100^{ème} représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003.

²³ Les associations prises en compte ont été les suivantes : a) association libre d'ézétimibe (ATC : C10AX09) + statine (ATC : C10AA) ; b) association fixe d'ézétimibe + simvastatine (ATC : C10BA02).

²⁴ Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014 ;35(32):2146-2157.

²⁵ Estimation de la population totale française au 01/01/2015 : 66 317 994 (www.insee.fr) consulté le 13/02/2015)

Annexe : Rappel des résultats des études déjà déposées (P693 et EZ-PATH)

Etude	Méthode	n	Principaux critères d'inclusion	Critère principal	Résultats
Essai P693 Stein 2004	<p>Randomisé, double insu, comparatif Pré-inclusion : atorva 10 mg Randomisation 1 :1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atorva 20 mg pendant 5 semaines, puis 40 mg 5 semaines puis 80 mg 4 semaines selon contrôle, - EZE + atorva 10 mg pendant 5 semaines puis EZE + atorva 20 mg 5 semaines puis EZE + atorva 40 mg 4 semaines selon contrôle 	621	<p>≥ 18 ans LDL-c ≥ 1,30 g/L patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou coronariens ou avec au moins 3 facteurs de risque coronaire (incluant la dyslipidémie). LDL-c moyen initial environ 1,90 g/l dans les 2 groupes</p>	% de patients à l'objectif LDL-c ≤ 1,0 g/l à 4 semaines	<p>Critère principal : Pourcentage de patients à l'objectif : 22% EZE + atorva vs 7% atorva, soit une différence absolue de 15%, $p < 0,01$.</p>
Essai P090 EZ-PATH Leiter 2008	<p>Randomisé, double insu, comparatif Patients sous poso stable d'atorvastatine 40 mg Randomisation 1 :1</p> <ul style="list-style-type: none"> - EZE + atorva 40 mg vs - Atorva 80 mg <p>Durée = 6 semaines</p>	579	<p>18-79 ans LDL-c entre 0,70 et 1,60 g/l Et l'un des critères : maladie coronaire, autre maladie athéromateuse, diabète, risque à 10 ans > 20% selon Framingham (prévention secondaire) LDL-c moyen initial :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EZE + atorva 40 mg : 0,89 g/l - Atorva 80 mg : 90 g/l 	% réduction LDL-c à 6 semaines	<p>Critère principal: Diminution de 27% dans le groupe EZE + atorva 40 mg vs 11% dans le groupe atorva 80 mg, différence -16%, IC95% = -19,4 ; -13,2, $p < 0,001$ (-27,4% vs -11,0%, $p < 0,001$).</p>