|  |  |
| --- | --- |
| Ézétimibe  | **EFFETS INDÉSIRABLES**  |

***Études cliniques :***

Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 112 semaines, Ézétimibe 10 mg par jour a été administré seul chez 2396 patients, en association avec une statine chez 11 308 patients ou avec le fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires. L'incidence globale d'effets secondaires observés était identique entre Ézétimibe et un placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement dû aux événements indésirables était comparable entre Ézétimibe et le placebo.

*Ézétimibe administré seul ou en association avec une statine :*

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par Ézétimibe (n = 2 396), et avec une plus grande incidence qu'avec le placebo (n = 1159) ou chez les patients traités par Ézétimibe en association avec une statine (n = 11 308) et avec une plus grande incidence qu'avec une statine administrée seule (n = 9361).

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100 à < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000 à < 1/100), rare (>= 1/10 000 à < 1/1000), et très rare (< 1/10 000).

Ézétimibe en monothérapie :

|  |
| --- |
| **Effets indésirables****par classe de systèmes d'organes/fréquence**  |
| *Investigations*  |
| Peu fréquent  | Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation des CPK, augmentation des gamma-GT ; anomalie du test fonctionnel hépatique  |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*  |
| Peu fréquent  | Toux  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Fréquent  | Douleurs abdominales, diarrhée, flatulence  |
| Peu fréquent  | Dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, nausées  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Peu fréquent  | Arthralgie, crampes musculaires, douleurs cervicales  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Peu fréquent  | Perte de l'appétit  |
| *Affections vasculaires*  |
| Peu fréquent  | Bouffées vasomotrices, hypertension  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Fréquent  | Fatigue  |
| Peu fréquent  | Douleur à la poitrine, douleur  |
| Autres effets indésirables avec Ézétimibe coadministré avec une statine :  |
| *Investigations*  |
| Fréquent  | Augmentation des ALAT et/ou ASAT  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Maux de tête  |
| Peu fréquent  | Paresthésie  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Peu fréquent  | Sécheresse buccale, gastrite  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Peu fréquent  | Prurit, rash, urticaire  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Fréquent  | Myalgie  |
| Peu fréquent  | Douleurs lombaires, faiblesse musculaire, douleur des extrémités  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Peu fréquent  | Asthénie, oedème périphérique  |

*Ézétimibe en association avec le fénofibrate :*

* Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales (fréquent).
* Dans une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée, versus placebo, 625 patients présentant une hyperlipidémie mixte ont été traités jusqu'à 12 semaines et 576 jusqu'à un an. Dans cette étude, 172 patients ont été traités par Ézétimibe associé au fénofibrate jusqu'à la fin des 12 semaines, et 230 patients ont été traités par Ézétimibe associé au fénofibrate (incluant 109 patients ayant reçu Ézétimibe en monothérapie pendant les 12 premières semaines) jusqu'à la fin de la période de 1 an. Cette étude n'avait pas pour but de comparer les groupes traités en termes d'effets peu fréquents. Les taux d'incidence (IC 95 %) des augmentations cliniquement importantes des transaminases sériques (> 3 × LSN, consécutive) étaient de 4,5 % (1,9 ; 8,8) et 2,7 % (1,2 ; 5,4) respectivement pour les groupes fénofibrate en monothérapie et Ézétimibe en association avec le fénofibrate, ajusté à l'exposition au traitement. Les taux d'incidence correspondant à la cholécystectomie étaient respectivement de 0,6 % (0,0 ; 3,1) et 1,7 % (0,6 ; 4,0) pour le fénofibrate en monothérapie et pour Ézétimibe en association avec le fénofibrate (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).

*Population pédiatrique (10 à 17 ans) :*

Dans une étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT (>= 3 x LSN, consécutivement) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, versus 2 % des patients (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie.

Pour une élévation des CPK (>= 10 x LSN), ces données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 %. Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

Cet essai n'avait pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares.

*Valeurs biologiques :*

Une augmentation cliniquement significative des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT >= 3 x LSN, consécutivement) a été observée de manière similaire entre Ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %) au cours des études cliniques contrôlées et en monothérapie.

Dans les études cliniques d'association, l'incidence était de 1,3 % chez les patients traités par Ézétimibe en association à une statine, et de 0,4 % pour les patients traités par une statine seule. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase ; les valeurs reviennent à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Dans les essais cliniques, l'incidence des CPK > 10 × LSN concernait 4 des 1674 patients sous Ézétimibe seul (soit 0,2 %) versus 1 des 786 patients sous placebo (soit 0,1 %) ; et 1 des 917 patients sous Ézétimibe associé à une statine (soit 0,1 %) versus 4 des 929 patients sous statine seule (soit 0,4 %). Il n'y a pas eu d'augmentation d'atteinte musculaire ou de rhabdomyolyse associée à Ézétimibe en comparaison avec le groupe contrôle (placebo ou statine seule). Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

***Depuis la mise sur le marché du médicament :***

Les autres événements indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du médicament sont les suivants.

Ces événements indésirables ayant été rapportés de façon spontanée, leur fréquence réelle n'est pas connue et ne peut donc pas être estimée.

* Affection hématologique et du système lymphatique : thrombopénie.
* Affections du système nerveux : étourdissements, paresthésie.
* Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée.
* Affections gastro-intestinales : pancréatite, constipation.
* Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème multiforme.
* Affections musculosquelettiques et systémiques : myalgie, myopathie/rhabdomyolyse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
* Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie.
* Affections du système immunitaire : hypersensibilité, incluant rash, urticaire, anaphylaxie et angio-oedème.
* Affections hépatobiliaires : hépatite, lithiase biliaire, cholécystite.
* Affections psychiatriques : dépression.