|  |  |
| --- | --- |
| **ézétimibe, simvastatine**   | **INTERACTIONS** |

**Interactions médicamenteuses :**

***Interactions pharmacodynamiques :***

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

Le risque d'atteinte musculaire, y compris de rhabdomyolyse, est accru en cas d'administration concomitante de simvastatine et de fibrates. De plus, il existe une interaction pharmacocinétique de la simvastatine avec le gemfibrozil entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la simvastatine (cf ci-dessous : Interactions pharmacocinetiques et rubriques Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi). En cas d'administration concomitante de simvastatine et de niacine (acide nicotinique) à doses hypolipémiantes (>= 1 g/jour), de rares cas d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse ont été observés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les fibrates peuvent majorer l'excrétion du cholestérol dans la bile et entraîner une lithiase biliaire. Une étude préclinique réalisée chez le chien a montré que l'ézétimibe augmentait la teneur en cholestérol de la bile vésiculaire (cf Sécurité préclinique). Bien que la signification de ces résultats chez l'Homme ne soit pas établie, l'association d'Ézétimibe/simvastatine et de fibrates n'est pas recommandée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

***Interactions pharmacocinétiques :***

Les recommandations de prescription en cas d'interactions sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après ; cf Posologie et Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

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

|  |  |
| --- | --- |
| Médicaments  | Recommandations de prescription  |
| ItraconazoleKétoconazolePosaconazoleÉrythromycineClarithromycineTélithromycineInhibiteurs de protéase du VIH (tel que nelfinavir)NéfazodoneCiclosporineDanazolGemfibrozil  | Contre-indiqués avec Ézétimibe/simvastatine  |
| Autres fibrates  | Déconseillés avec Ézétimibe/simvastatine  |
| AmiodaroneAmlodipineVérapamilDiltiazemNiacine (>= 1 g/jour)  | Ne pas dépasser 10/20 mg d'Ézétimibe/simvastatine par jour  |
| Acide fusidique  | Surveiller étroitement les patients. Le traitement par Ézétimibe/simvastatine pourra être temporairement interrompu.  |
| Jus de pamplemousse  | Éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par Ézétimibe/simvastatine  |

***Effets d'autres médicaments sur Ézétimibe/simvastatine  :***

*Ézétimibe/simvastatine  :*

* Niacine :
Dans une étude réalisée chez 15 adultes volontaires sains, l'administration simultanée d'Ézétimibe/simvastatine (10/20 mg par jour pendant 7 jours) et de comprimés à libération prolongée de Niaspan (1000 mg pendant 2 jours et 2000 mg pendant 5 jours, après un petit déjeuner pauvre en graisses) a provoqué une légère augmentation des aires sous la courbe moyennes de la niacine (22 %) et de l'acide nicotinurique (19 %). Dans cette même étude, l'administration simultanée de Niaspan a augmenté légèrement les aires sous la courbe moyennes de l'ézétimibe (9 %), de l'ézétimibe total (26 %), de la simvastatine (20 %) et de la simvastatine acide (35 %). Ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).
Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec des doses plus élevées de simvastatine.

*Ézétimibe :*

* Anti-acides : l'administration simultanée d'anti-acides diminue le taux d'absorption d'ézétimibe mais n'a aucun effet sur la biodisponibilité de l'ézétimibe. Cette diminution du taux d'absorption d'ézétimibe n'est pas considérée comme cliniquement significative.
* Cholestyramine : l'administration simultanée de cholestyramine diminue d'environ 55 % l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe + glycuronide d'ézétimibe). La diminution supplémentaire du LDL-cholestérol observée liée à l'association Ézétimibe/simvastatine et cholestyramine pourrait être réduite par cette interaction (cf Posologie et Mode d'administration).
* Ciclosporine :
Une étude réalisée chez 8 patients transplantés rénaux ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min, recevant une dose fixe de ciclosporine et une dose unique de 10 mg d'ézétimibe a montré une augmentation de l'ASC moyenne de l'ézétimibe total de 3,4 fois (2,3 à 7,9 fois) par rapport à des volontaires sains d'une autre étude (n = 17) recevant de l'ézétimibe seul. Une autre étude a montré que, chez un patient transplanté rénal ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux médicaments, l'exposition totale à l'ézétimibe était 12 fois supérieure à celle des témoins recevant de l'ézétimibe seul.
Dans une étude en cross-over, de deux périodes, chez 12 sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours avec une seule dose de 100 mg de ciclosporine au 7e jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (avec une variation allant de - 10 % à  + 51 %) comparée à l'administration d'une dose unique de ciclosporine. Aucune étude contrôlée de l'effet de l'association ézétimibe/ciclosporine n'a été effectuée chez les patients transplantés rénaux.
L'administration concomitante d'Ézétimibe/simvastatine et de ciclosporine est contre-indiquée (cf Contre-indications).
* Fibrates : l'administration simultanée de fénofibrate ou de gemfibrozil augmente les concentrations totales d'ézétimibe, respectivement d'environ 1,5 et 1,7 fois ; ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, l'association d'Ézétimibe/simvastatine avec le gemfibrozil est contre-indiquée et est déconseillée avec les autres fibrates (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

*Simvastatine :*

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

L'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH (tel que le nelfinavir), l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée ainsi qu'avec le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (cf Contre-indications).

Si un traitement par itraconazole, kétoconazole, posaconazole, érythomycine, clarithromycine ou télithromycine ne peut être évité, Ézétimibe/simvastatine doit être interrompu pendant la durée du traitement. L'association d'Ézétimibe/simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : fluconazole, vérapamil ou diltiazem doit être effectuée avec prudence (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).

* Fluconazole : de rares cas de rhabdomyolyses ont été rapportés lors de l'association de simvastatine et de fluconazole (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
* Ciclosporine : le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine avec Ézétimibe/simvastatine (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi) ; par conséquent, l'utilisation de la ciclosporine est contre-indiquée. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, on a montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.
* Danazol : le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de danazol avec Ézétimibe/simvastatine par conséquent l'utilisation du danazol est contre-indiquée (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).
* Gemfibrozil : le gemfibrozil augmente l'ASC de la simvastatine acide de 1,9 fois, peut-être en raison d'une inhibition de la glucuroconjugaison (cf Contre-indications, Pharmacocinétique). L'administration concomitante avec le gemfibrozil est contre-indiquée.
* Amiodarone :
L'administration concomitante de simvastatine et d'amiodarone augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Dans un essai clinique, des atteintes musculaires étaient rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg/jour de simvastatine et de l'amiodarone. Par conséquent, la dose d'Ézétimibe/simvastatine ne doit pas dépasser 10/20 mg par jour chez les patients traités de façon concomitante par amiodarone.

*Inhibiteurs calciques :*

* Vérapamil : le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de vérapamil avec la simvastatine à la dose de 40 ou 80 mg (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de simvastatine et de vérapamil a multiplié par 2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du vérapamil, la posologie d'Ézétimibe/simvastatine ne dépassera pas 10/20 mg par jour.
* Diltiazem : le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est accru par l'utilisation concomitante de diltiazem avec 80 mg de simvastatine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem avec la simvastatine a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie d'Ézétimibe/simvastatine ne dépassera pas 10/20 mg/jour.
* Amlodipine : les patients traités de façon concomitante par l'amlodipine et la simvastatine ont un risque accru d'atteinte musculaire. Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante d'amlodipine a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amlodipine, la posologie d'Ézétimibe/simvastatine ne doit pas dépasser 10/20 mg par jour.

*Inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 :*

Les patients prenant des médicaments connus comme ayant un effet inhibiteur modéré sur le CYP3A4, de façon concomitante avec Ézétimibe/simvastatine , en particulier les fortes doses d'Ézétimibe/simvastatine , ont un risque accru d'atteinte musculaire.

* Acide fusidique : le risque d'atteinte musculaire y compris de rhabdomyolyse peut être accru lors de l'administration concomitante d'acide fusidique et d'Ézétimibe/simvastatine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Le métabolisme hépatique spécifique de l'acide fusidique n'est pas connu. Cependant, pour les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, métabolisés par le CYP3A4, une interaction avec l'acide fusidique peut être envisagée.
* Jus de pamplemousse : le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par Ézétimibe/simvastatine , la prise de jus de pamplemousse devra par conséquent être évitée.
* Colchicine : des cas d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients insuffisants rénaux.
* Rifampicine : la rifampicine étant un inducteur puissant du CYP3A4, les patients qui débutent un traitement au long cours par rifampicine (par exemple, traitement de la tuberculose) peuvent avoir une perte de l'efficacité de la simvastatine. Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains, l'administration de rifampicine a diminué de 93 % l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de la simvastatine acide.

***Effets d'Ézétimibe/simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :***

*Ézétimibe :*

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 Ézétimibe/simvastatine 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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

*Simvastatine :*

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

* Anticoagulants oraux :
Dans deux études cliniques, l'une chez des volontaires sains et l'autre chez des patients hypercholestérolémiques, la simvastatine 20 à 40 mg/jour a potentialisé modérément l'effet des AVK : le temps de prothrombine, exprimé en INR, a augmenté d'une valeur de base de 1,7 à 1,8 chez le volontaire sain et de 2,6 à 3,4 chez le patient hypercholestérolémique. De très rares cas d'élévations de l'INR ont été rapportés. Chez les patients prenant des AVK, l'INR doit être déterminé avant l'introduction d'Ézétimibe/simvastatine et assez fréquemment au début du traitement pour vérifier l'absence de modification significative de l'INR. Une fois la stabilité de l'INR documentée, les contrôles peuvent être effectués aux intervalles habituellement recommandés pour les patients sous AVK.
Si la posologie d'Ézétimibe/simvastatine est modifiée ou le traitement interrompu, la même procédure doit être répétée. Le traitement par la simvastatine n'a pas été associé à des saignements ou des modifications de l'INR chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.