|  |  |
| --- | --- |
| Ézétimibe/ simvastatine  | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub)  |

La sécurité d'emploi d'Ézétimibe/ simvastatine (équivalente à l'association ézétimibe/simvastatine) a été évaluée chez environ 12 000 patients dans les études cliniques.
Les événements indésirables sont classés par ordre de fréquence, selon l'ordre suivant : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100), rare (>= 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés.
Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Ézétimibe/ simvastatine (n = 2404) et à une incidence plus grande que le placebo (n = 1340).

|  |
| --- |
| Effets indésirables observés avec Ézétimibe/ simvastatine à une incidence plus grande que le placebo :  |
| *Classes de systèmes d'organes*Fréquence  | Effets indésirables  |
| *Investigations*  |
| Fréquent  | Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation des CPK  |
| Peu fréquent  | Augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'uricémie, augmentation de la gamma-glutamyl transférase, augmentation de l'INR, présence de protéine dans les urines, diminution de poids  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Peu fréquent  | Étourdissements, maux de tête  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Peu fréquent  | Douleurs abdominales, gêne abdominale, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Peu fréquent  | Prurit, rash  |
| *Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif*  |
| Peu fréquent  | Arthralgie, crampes musculaires, faiblesse musculaire, gêne musculosquelettique, douleurs cervicales, douleurs des extrémités  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Peu fréquent  | Asthénie, fatigue, malaise, oedème périphérique  |
| *Affections psychiatriques*  |
| Peu fréquent  | Troubles du sommeil  |

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Ézétimibe/ simvastatine (n = 9595) et à une incidence plus grande que les statines administrées seules (n = 8 883).

|  |
| --- |
| Effets indésirables observés avec Ézétimibe/ simvastatine à une incidence plus grande que les statines :  |
| *Classes de systèmes d'organes*Fréquence  | Effets indésirables  |
| *Investigations*  |
| Fréquent  | Augmentation des ALAT et/ou ASAT  |
| Peu fréquent  | Augmentation de la bilirubinémie, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyl transférase  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Peu fréquent  | Maux de tête, paresthésies  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Peu fréquent  | Météorisme abdominal, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, reflux gastro-oesophagien, vomissements  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Peu fréquent  | Prurit, rash, urticaire  |
| *Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif*  |
| Fréquent  | Myalgie  |
| Peu fréquent  | Arthralgie, douleurs dorsales, crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique, douleurs des extrémités  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Peu fréquent  | Asthénie, douleur à la poitrine, fatigue, oedème périphérique  |
| *Affections psychiatriques*  |
| Peu fréquent  | Insomnie  |

*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  % (4 patients) dans le groupe ézétimibe/simvastatine, versus 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des CPK (>= 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté.

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

*Patients insuffisants rénaux chroniques :*

Dans l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection ; cf Pharmacodynamie), chez plus de 9000 patients traités recevant Ézétimibe/ simvastatine 10/20 mg 1 fois par jour (n = 4650) ou du placebo (n = 4620), les profils de sécurité ont été comparables pendant une période de 4,9 années (médiane). Dans cet essai, seuls les effets indésirables graves et les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été rapportés. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables étaient comparables (10,4 % chez les patients traités par Ézétimibe/ simvastatine et 9,8 % chez ceux traités par placebo). L'incidence d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse était de 0,2 % chez les patients traités par Ézétimibe/ simvastatine et de 0,1 % chez ceux traités par placebo. L'incidence des élévations persistantes des transaminases sériques (> 3 x LSN) était de 0,7 % des patients traités par Ézétimibe/ simvastatine comparé à 0,6 % de ceux traités par placebo (cf Effets indésirables). Dans cet essai, il n'y a pas eu d'augmentation significative des effets indésirables préspécifiés, tels que cancer (9,4 % pour Ézétimibe/ simvastatine et 9,5 % pour le placebo), hépatite, cholécystectomie ou complication de calculs biliaires ou de pancréatite.

*Valeurs biologiques :*

Dans les études cliniques conduites en association, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT >= 3 x LSN, consécutives) étaient de 1,7 % pour les patients traités par Ézétimibe/ simvastatine . 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).

Des élévations cliniquement significatives des CPK (>= 10 x LSN) ont été observées chez 0,2 % des patients traités par Ézétimibe/ simvastatine .

*Depuis la commercialisation :*

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'Ézétimibe/ simvastatine ou au cours des essais cliniques ou depuis la commercialisation de chacun des composants d'Ézétimibe/ simvastatine .

* Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : thrombocytopénie, anémie.
* Troubles du système nerveux : neuropathie périphérique, troubles de la mémoire.
* Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, dyspnée, pneumopathie interstitielle (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
* Troubles gastro-intestinaux : constipation, pancréatite, gastrite.
* Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : alopécie, érythème multiforme, réactions d'hypersensibilité, incluant rash, urticaire, anaphylaxie, angio-oedème.
* Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : crampes musculaires, atteintes musculaires\* (dont myosite)/rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë (cf Mises en garde et Précautions d'emploi), tendinopathies, parfois compliquées d'une rupture.
* Troubles du métabolisme et de la nutrition : perte de l'appétit.
* Affections vasculaires : bouffées de chaleur, hypertension.
* Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : douleur.
* Troubles hépatobiliaires : hépatite/ictère, insuffisance hépatique, lithiase biliaire, cholécystite.
* Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonctionnement érectile.
* Troubles psychiatriques :
Dépression, insomnie.
Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains des éléments suivants : angio-oedème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise.
* Valeurs biologiques :
Élévation des phosphatases alcalines, anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques.
Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :
	+ troubles du sommeil incluant les cauchemars,
	+ perte de mémoire,
	+ troubles sexuels.

\*  Dans une étude clinique, des cas d'atteintes musculaires sont apparus plus fréquemment chez des patients traités par une dose de 80 mg/jour de simvastatine, par rapport aux patients traités par une dose de 20 mg/jour (1,0 % vs 0,02 %, respectivement).