

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ezetrol 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 55 mg di lattosio monoidrato.

Ezetrol contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse a forma di capsula, bianco-biancastre, spesse circa 2,60 mm, con "414" inciso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria

Ezetrol, somministrato con un inibitore della HMG-CoA reduttasi (statina), è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare) che non sono controllati adeguatamente con le statine da sole.

La monoterapia con Ezetrol è indicata come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non-familiare) per i quali le statine sono considerate inappropriate o non sono tollerate.

Prevenzione di eventi cardiovascolari

Ezetrol è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) in pazienti con cardiopatia coronarica (CHD) e una storia di sindrome coronarica acuta (ACS) quando aggiunto ad una terapia in corso con una statina o quando iniziato in concomitanza con una statina.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

Ezetrol somministrato con una statina, è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il paziente può essere sottoposto anche ad ulteriori misure terapeutiche (per esempio, l'afèresi delle LDL).

Sitosterolemia omozigote (Fitosterolemia)

Ezetrol è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con sitosterolemia familiare omozigote.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il paziente deve seguire un regime dietetico ipocolesterolemizzante adeguato e deve proseguire la dieta nel corso del trattamento con Ezetrol.

Il medicinale deve essere somministrato per via orale. La dose raccomandata è di una compressa di Ezetrol 10 mg in monosomministrazione giornaliera. Ezetrol può essere somministrato a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti.

Quando si aggiunge Ezetrol ad una statina, si deve continuare la terapia con il comune dosaggio iniziale indicato per la specifica statina oppure si deve continuare ad utilizzare il dosaggio più elevato già prescritto in precedenza. In tale circostanza, si devono consultare le istruzioni per il dosaggio di quella particolare statina.

Uso in pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS

Per un'ulteriore riduzione di un evento cardiovascolare in pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS, Ezetrol 10 mg può essere somministrato con una statina con beneficio cardiovascolare comprovato.

Somministrazione concomitante con sequestranti degli acidi biliari

La somministrazione di Ezetrol deve avvenire o almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'inizio del trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di uno specialista.

Bambini e adolescenti ≥ 6 anni: La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe nei bambini di età compresa tra 6 e 17 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Quando Ezetrol viene somministrato con una statina, si devono consultare le istruzioni per il dosaggio della statina nei bambini.

Bambini < 6 anni: La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe nei bambini di età < 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con Ezetrol non è raccomandato in pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9) o severa (punteggio di Child-Pugh > 9) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Quando Ezetrol è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale.

La terapia con Ezetrol somministrato insieme ad una statina è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento.

Ezetrol somministrato insieme ad una statina è controindicato nei pazienti con patologia epatica attiva o con valori elevati, persistenti e di natura indeterminata delle transaminasi sieriche.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando Ezetrol è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale.

Enzimi epatici

In studi clinici controllati in cui i pazienti venivano trattati con Ezetrol ed una statina, sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il Limite Superiore della Norma [LSN]). In caso di somministrazione concomitante di Ezetrol con una statina, devono essere eseguiti test di funzionalità epatica all'inizio del trattamento e secondo quanto raccomandato per la statina (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18.144 pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS sono stati randomizzati al trattamento con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al giorno (n=9.067) o con simvastatina 40 mg al giorno (n=9.077). Durante un follow-up medio di 6,0 anni, l'incidenza di aumenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times$ LSN) è stata del 2,5% per ezetimibe/simvastatina e del 2,3% per la simvastatina (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico controllato nel quale oltre 9.000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere Ezetrol 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg al giorno (n=4.650) o placebo (n=4.620) (periodo di follow-up mediano di 4,9 anni), l'incidenza di aumenti consecutivi delle transaminasi (> 3 il LSN) è stata dello 0,7% per Ezetrol in associazione con simvastatina e dello 0,6% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Muscolo scheletrico

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi nell'esperienza post-marketing con Ezetrol. La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato rabdomiolisi era in terapia concomitante con Ezetrol ed una statina. La rabdomiolisi è stata tuttavia segnalata molto raramente con la monoterapia con Ezetrol e molto raramente con l'aggiunta di Ezetrol ad altri agenti noti per essere associati ad un incremento del rischio di rabdomiolisi. Se la miopatia viene sospettata sulla base dei sintomi muscolari o viene confermata da livelli di creatinfosfochinasi (CPK) > 10 volte il limite superiore della norma, l'assunzione di Ezetrol, di qualsiasi statina e di un qualunque altro medicinale di questo tipo che il paziente sta assumendo in concomitanza, deve essere immediatamente interrotta. Tutti i pazienti che iniziano la terapia con Ezetrol devono essere informati del rischio di miopatia e devono essere avvisati di riferire prontamente qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolare non spiegabili altrimenti (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMPROVE-IT, 18.144 pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS sono stati randomizzati al trattamento con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al giorno (n=9.067) o con simvastatina 40 mg al giorno (n=9.077). Durante un follow-up medio di 6,0 anni, l'incidenza di miopatia è stata dello 0,2% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,1% per la simvastatina, dove la miopatia è stata definita come debolezza muscolare inspiegata o dolore con una CK sierica ≥ 10 volte il LSN o due osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e < 10 volte il LSN. L'incidenza di rabdomiolisi è stata dello 0,1% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,2% per la simvastatina, dove la rabdomiolisi è stata definita come debolezza muscolare inspiegata o dolore con una CK sierica ≥ 10 volte il LSN con evidenza di danno renale, ≥ 5 volte il LSN e < 10 volte il LSN in due riscontri consecutivi con evidenza di danno renale o CK ≥ 10.000 UI/L senza evidenza di danno renale (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico nel quale oltre 9.000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere Ezetrol 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg al giorno (n=4.650) o placebo (n=4.620) (follow-up mediano di 4,9 anni), l'incidenza di miopatia/rabdomiolisi è stata dello 0,2% per Ezetrol in associazione con simvastatina e dello 0,1% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

A causa degli effetti sconosciuti dell'aumento dell'esposizione all'ezetimibe in pazienti con compromissione epatica moderata o severa, Ezetrol non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ezetrol in pazienti da 6 a 10 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare sono state valutate in uno studio clinico controllato con placebo della durata di 12 settimane. In questo gruppo di età non sono stati studiati gli effetti di ezetimibe per periodi di trattamento > 12 settimane (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Ezetrol non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

La sicurezza e l'efficacia di Ezetrol co-somministrato con simvastatina in pazienti da 10 a 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato effettuato in ragazzi adolescenti (Stadio di Tanner II o stadi superiori) e in ragazze in post-menarca da almeno un anno.

In questo studio limitato controllato, non è stato in genere individuato alcun effetto sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti ragazzi o ragazze, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze. Tuttavia, non sono stati studiati gli effetti di ezetimibe per un periodo di trattamento > 33 settimane sulla crescita e sulla maturazione sessuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

La sicurezza e l'efficacia di Ezetrol co-somministrato con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei pazienti pediatrici da 10 a 17 anni di età.

La sicurezza e l'efficacia di Ezetrol co-somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici di età < 10 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In pazienti di età inferiore a 17 anni non è stata studiata l'efficacia a lungo termine della terapia con Ezetrol nel ridurre morbosità e mortalità in età adulta.

Fibrati

Non sono state stabilite sicurezza ed efficacia di Ezetrol somministrato con i fibrati.

Se si sospetta colelitiasi in un paziente trattato con Ezetrol e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti ed il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ciclosporina

Si deve agire con cautela all'inizio della terapia con Ezetrol in contesti terapeutici che includono l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con Ezetrol e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti

Se Ezetrol viene aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o a fluindione, l'International Normalized Ratio (INR) deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Eccipiente

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Ezetrol contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In studi preclinici, è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei medicinali. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra l'ezetimibe ed i medicinali soggetti a metabolismo da parte dei citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, o N-acetiltransferasi.

In studi clinici di interazione, ezetimibe non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di dapsona, destrometorfano, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), glipizide,

tolbutamide o midazolam nel corso della somministrazione concomitante. La cimetidina, in somministrazione concomitante con ezetimibe, non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe.

Antiacidi

La somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito il tasso di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione di assorbimento non è considerata significativa dal punto di vista clinico.

Colestiramina

La somministrazione concomitante di colestiramina ha diminuito la media dell'area sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) di circa il 55%. L'ulteriore riduzione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) dovuta all'aggiunta di Ezetrol alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Fibrati

In pazienti trattati con fenofibrato ed Ezetrol, i medici devono tenere in considerazione il possibile rischio di coleditiasi e di patologia della colecisti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se si sospetta coleditiasi in un paziente trattato con Ezetrol e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti ed il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato moderatamente le concentrazioni totali di ezetimibe (circa 1,5 ed 1,7 volte, rispettivamente).

La somministrazione concomitante di Ezetrol con altri fibrati non è stata studiata.

I fibrati possono aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile, che porta alla coleditiasi. In studi sull'animale, l'ezetimibe ha talvolta aumentato il colesterolo nella bile della colecisti ma non in tutte le specie (vedere paragrafo 5.3). Un rischio di litogenicità associato all'uso terapeutico di Ezetrol non può essere escluso.

Statine

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando l'ezetimibe è stato somministrato in concomitanza ad atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, o rosuvastatina.

Ciclosporina

In uno studio su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina > 50 mL/min a dosaggi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola di 10 mg di Ezetrol ha dato luogo ad un incremento di 3,4 volte (range 2,3 – 7,9 volte) della AUC media per l'ezetimibe totale rispetto ad una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio (n=17) trattata con ezetimibe da solo. In uno studio differente, un paziente con trapianto renale con compromissione renale severa in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali, ha mostrato una esposizione all'ezetimibe totale superiore di 12 volte a quella dei relativi controlli trattati con ezetimibe da solo. In uno studio di crossover a due periodi in dodici individui sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una dose singola di 100 mg di ciclosporina al 7°giorno ha dato luogo ad un aumento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso tra una diminuzione del 10% ed un aumento del 51%) rispetto a una dose singola di 100 mg di ciclosporina da sola. Non è stato condotto uno studio controllato sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina in pazienti con trapianto renale. È necessario agire con cautela quando si instaura un trattamento con Ezetrol nel contesto di terapie che includono l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con Ezetrol e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg in monosomministrazione giornaliera) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina in uno studio su dodici uomini adulti sani. Vi sono state tuttavia segnalazioni post-marketing di incrementi

della International Normalised Ratio (INR) in pazienti che avevano aggiunto Ezetrol al warfarin o al fluindione. Se Ezetrol viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La somministrazione concomitante di Ezetrol con una statina è controindicata in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3), fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della statina specifica.

Gravidanza

Ezetrol deve essere somministrato a donne in gravidanza solo in caso di effettiva necessità. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di Ezetrol in gravidanza. Gli studi sugli animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi diretti od indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embriofetale, sulla nascita o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Ezetrol non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Studi sui ratti hanno mostrato che ezetimibe viene secreto nel latte. Non è noto se ezetimibe è secreto nel latte umano.

Fertilità

Non sono disponibili dati di studi clinici sugli effetti di ezetimibe sulla fertilità umana. L'ezetimibe non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che sono stati segnalati casi di capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse (studi clinici ed esperienza post-marketing)

In studi clinici di durata fino a 112 settimane, Ezetrol 10 mg/die è stato somministrato a 2.396 pazienti da solo, con una statina a 11.308 pazienti, o con fenofibrato a 185 pazienti. Le reazioni avverse sono state di solito lievi e transitorie. L'incidenza globale degli effetti indesiderati fra Ezetrol e placebo è risultata simile. Allo stesso modo, il tasso di interruzioni dovute agli eventi avversi è stato paragonabile fra Ezetrol e placebo.

Ezetrol somministrato da solo o in associazione con una statina:

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con Ezetrol (n=2.396) e con una incidenza maggiore rispetto al placebo (n=1.159) o in pazienti trattati con Ezetrol in associazione con una statina (n=11.308) e con una incidenza maggiore rispetto alla statina somministrata da sola (n=9.361). Le reazioni avverse post-marketing sono state derivate da segnalazioni e includono Ezetrol somministrato da solo o con una statina. Le reazioni avverse osservate negli studi clinici di Ezetrol (in monoterapia o co-somministrato con una statina) o riportate dall'uso post marketing con Ezetrol, somministrato da solo o con una statina, sono elencate nella Tabella 1. Queste reazioni sono classificate per sistemi e organi, e per frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1
Reazioni Avverse

| Classificazione per sistemi e organi Frequenza | Reazione avversa |
|---|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
| Non nota | trombocitopenia |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Non nota | ipersensibilità, compresi eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Non comune | appetito ridotto |
| Disturbi psichiatrici | |
| Non nota | depressione |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Comune | cefalea |
| Non comune | parestesia |
| Non nota | capogiro |
| Patologie vascolari | |
| Non comune | vampate di calore; ipertensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Non comune | tosse |
| Non nota | dispnea |
| Patologie gastrointestinali | |
| Comune | dolore addominale; diarrea; flatulenza |
| Non comune | dispepsia; malattia da reflusso gastroesofageo; nausea; bocca secca; gastrite |
| Non nota | pancreatite; stipsi |
| Patologie epatobiliari | |
| Non nota | epatite; colelitiasi; colecistite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Non comune | prurito; eruzione cutanea; orticaria |
| Non nota | eritema multiforme |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Comune | mialgia |
| Non comune | artralgia; spasmi muscolari; dolore al collo; dolore alla schiena; debolezza muscolare; dolore alle estremità |
| Non nota | miopatia/rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Comune | stanchezza |
| Non comune | dolore toracico; dolore; astenia; edema periferico |
| Esami diagnostici | |
| Comune | ALT e/o AST aumentate |
| Non comune | CPK ematica aumentata; gamma-glutamilttransferasi aumentata; prova di funzionalità epatica anormale |

Ezetrol in somministrazione concomitante con fenofibrato

Patologie gastrointestinali: dolore addominale (comune)

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con iperlipidemia mista, 625 pazienti sono stati trattati fino a 12 settimane e 576 pazienti fino ad 1 anno. In questo studio, 172 pazienti trattati con Ezetrol e fenofibrato hanno completato le 12 settimane di terapia e 230 pazienti trattati con Ezetrol e fenofibrato (inclusi 109 trattati con Ezetrol da solo per le prime 12 settimane) hanno completato 1 anno di terapia. Lo studio non era stato disegnato per confrontare i gruppi di trattamento per eventi non frequenti. I tassi di incidenza (IC 95%) per aumenti clinicamente rilevanti delle transaminasi sieriche (> 3 X LSN, consecutivi) sono stati del 4,5% (1,9, 8,8) e del 2,7% (1,2, 5,4) per fenofibrato in monoterapia e per Ezetrol in somministrazione concomitante con fenofibrato, rispettivamente, aggiustati per l'esposizione al trattamento. I corrispondenti tassi di incidenza per colecistectomia sono stati 0,6% (0,0, 3,1) e 1,7% (0,6, 4,0) per fenofibrato in monoterapia e per Ezetrol in somministrazione concomitante con fenofibrato, rispettivamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età)

In uno studio effettuato in pazienti pediatrici (da 6 a 10 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare (n=138), aumenti dei valori delle ALT e/o AST (≥ 3 X LSN, consecutivi) sono stati osservati nell'1,1% (1 paziente) dei pazienti del gruppo ezetimibe rispetto allo 0% dei pazienti del gruppo placebo. Non ci sono stati aumenti dei valori di CPK (≥ 10 X LSN). Non sono stati riportati casi di miopatia.

In uno studio separato effettuato in pazienti adolescenti (da 10 a 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=248), aumenti dei valori delle ALT e/o AST (≥ 3 X LSN, consecutivi) sono stati osservati nel 3% dei pazienti (4 pazienti) del gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto al 2% dei pazienti (2 pazienti) del gruppo simvastatina in monoterapia; le percentuali relative agli aumenti dei valori di CPK (≥ 10 X LSN) sono state rispettivamente del 2% (2 pazienti) e dello 0%. Non sono stati riportati casi di miopatia.

Questi studi non sono adatti per confrontare reazioni avverse al medicinale rare.

Pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS

Nello studio IMPROVE-IT (vedere paragrafo 5.1), condotto su 18.144 pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9.067; il 6% dei quali ha avuto un aumento della dose a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg) o con simvastatina 40 mg (n=9.077; il 27% dei quali ha avuto un aumento della dose a simvastatina 80 mg), i profili di sicurezza sono stati simili durante un periodo di follow-up medio di 6,0 anni. I tassi di interruzione della terapia dovuta ad esperienze avverse sono stati del 10,6% per i pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina e del 10,1% per i pazienti trattati con simvastatina. L'incidenza di miopatia è stata dello 0,2% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,1% per la simvastatina, dove la miopatia è stata definita come debolezza muscolare inspiegata o dolore con una CK sierica ≥ 10 volte il LSN o due osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e < 10 volte il LSN. L'incidenza di rhabdmiolisi è stata dello 0,1% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,2% per la simvastatina, dove la rhabdmiolisi è stata definita come debolezza muscolare inspiegata o dolore con una CK sierica ≥ 10 volte il LSN con evidenza di danno renale, ≥ 5 volte il LSN e < 10 volte il LSN in due riscontri consecutivi con evidenza di danno renale o CK ≥ 10.000 UI/L senza evidenza di danno renale. L'incidenza di aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 X LSN) è stata del 2,5% per ezetimibe/simvastatina e del 2,3% per la simvastatina (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti avversi a carico della cistifellea sono stati segnalati nel 3,1% vs 3,5% dei pazienti assegnati a ezetimibe/simvastatina e simvastatina, rispettivamente. L'incidenza di ricoveri in ospedale per colecistectomia è stata dell'1,5% in entrambi i gruppi di trattamento. Il cancro (definito come qualsiasi tipo di nuova neoplasia maligna) è stato diagnosticato durante lo studio nel 9,4% vs 9,5%, rispettivamente.

Pazienti con malattia renale cronica

Nello Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto oltre 9.000 pazienti trattati con una combinazione a dose fissa di Ezetrol 10 mg con simvastatina 20 mg al giorno (n=4.650) o placebo (n=4.620), i profili di sicurezza sono stati comparabili durante un periodo di follow-up mediano di 4,9 anni. In questo studio sono stati registrati soltanto gli eventi avversi gravi e le interruzioni dovute a qualsiasi evento avverso. I tassi di interruzione dovuta a eventi avversi sono stati comparabili (10,4% nei pazienti trattati con Ezetrol in associazione con simvastatina, 9,8% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia/rhabdmiolisi è stata dello 0,2% nei pazienti trattati con Ezetrol in associazione con simvastatina e dello 0,1% nei pazienti trattati con placebo. Aumenti consecutivi delle transaminasi (> 3 X LSN) si sono verificati nello 0,7% dei pazienti trattati con Ezetrol in associazione con simvastatina rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). In questo studio, non ci sono stati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di eventi avversi pre-specificati, tra cui cancro (9,4% per Ezetrol in associazione con simvastatina, 9,5% per il placebo), epatite, colecistectomia o complicazioni di calcolosi biliare o pancreatite.

Indagini diagnostiche:

In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza degli aumenti delle transaminasi sieriche importanti dal punto di vista clinico (ALT e/o AST ≥ 3 X LSN, valori consecutivi) è risultata simile

fra Ezetrol (0,5%) e placebo (0,3%). Negli studi clinici in somministrazione concomitante, l'incidenza è risultata dell'1,3% per i pazienti trattati con Ezetrol in associazione con una statina e dello 0,4% per i pazienti trattati con una statina da sola. Tali aumenti sono stati generalmente asintomatici, non associati a colestasi, e sono rientrati ai valori basali dopo interruzione della terapia o con trattamento continuato (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, valori di CPK > 10 X LSN sono stati segnalati per 4 pazienti su 1.674 (0,2%) trattati con Ezetrol da solo rispetto a 1 paziente su 786 (0,1%) ai quali era stato somministrato placebo, e per 1 paziente su 917 (0,1%) in somministrazione concomitante con Ezetrol ed una statina rispetto a 4 pazienti su 929 (0,4%) trattati con una statina da sola. Non vi è stato alcun eccesso di miopatia o rabdomiolisi associato con Ezetrol al confronto con il relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola) (vedere paragrafo 4.4.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe, 50 mg/die a 15 individui sani per un periodo fino a 14 giorni, o di 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni, è stata generalmente ben tollerata. Negli animali non è stata osservata alcuna tossicità dopo dosi singole per via orale di 5.000 mg/Kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3.000 mg/Kg in cani.

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con Ezetrol; la maggioranza di essi non sono stati associati con esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state gravi. In caso di sovradosaggio devono essere utilizzate misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10A X09

Meccanismo d'azione

Ezetrol fa parte di una nuova classe di sostanze ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali. Ezetrol è attivo per via orale ed ha un meccanismo d'azione specifico che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (per es., statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli.

L'ezetimibe si localizza sull'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo determinando una diminuzione del passaggio del colesterolo intestinale nel fegato; le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e questi meccanismi distinti producono insieme una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane su 18 pazienti ipercolesterolemici, Ezetrol ha inibito l'assorbimento del colesterolo intestinale del 54% rispetto al placebo.

Effetti farmacodinamici

È stata eseguita una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo. L'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del [¹⁴C]-colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo, o le vitamine liposolubili A e D.

Studi epidemiologici hanno stabilito che morbosità e mortalità cardiovascolari variano in misura diretta con i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL ed in misura inversa con i livelli di colesterolo HDL.

La somministrazione di Ezetrol con una statina è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici controllati, Ezetrol somministrato sia in monoterapia che in associazione ad una statina ha ridotto significativamente il colesterolo totale (C-totale), il colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), l'apolipoproteina B (Apo B) ed i trigliceridi (TG), e ha aumentato il colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) nei pazienti con ipercolesterolemia.

Ipercolesterolemia primaria

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, di 8 settimane, 769 pazienti con ipercolesterolemia già in monoterapia con statine e che non avevano raggiunto l'obiettivo per il C-LDL secondo il National Cholesterol Education Program (NCEP) (da 2,6 a 4,1 mmol/L [da 100 a 160 mg/dL] a seconda delle caratteristiche al basale) sono stati randomizzati a ricevere o Ezetrol 10 mg o placebo in aggiunta alla loro preesistente terapia con statine.

Fra i pazienti trattati con statine che non raggiungevano l'obiettivo di C-LDL al basale (~ 82%), un numero significativamente maggiore di pazienti randomizzati a Ezetrol hanno raggiunto l'obiettivo di C-LDL all'endpoint dello studio rispetto ai pazienti randomizzati a placebo, 72% e 19%, rispettivamente. Le riduzioni corrispondenti del C-LDL sono state significativamente differenti (25% e 4% per Ezetrol vs placebo, rispettivamente). Inoltre, Ezetrol, aggiunto ad una terapia con statine ha diminuito in misura significativa il C-totale, l'Apo B, i TG, ed ha aumentato il C-HDL rispetto al placebo. Ezetrol o il placebo aggiunti ad una terapia con statine hanno ridotto la proteina C-reattiva mediana del 10% o dello 0% dal basale, rispettivamente.

In due studi della durata di 12 settimane, controllati con placebo, randomizzati, a doppio cieco, su 1.719 pazienti con ipercolesterolemia primaria, Ezetrol 10 mg ha diminuito significativamente il C-totale (13%), il C-LDL (19%), l'Apo B (14%) e i TG (8%) ed ha aumentato il C-HDL (3%) rispetto al placebo. Ezetrol non ha, inoltre, avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche delle vitamine liposolubili A, D ed E, sul tempo di protrombina e, come altri farmaci ipolipemizzanti, non ha alterato la produzione di adrenocorticosteroidi.

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato (ENHANCE), 720 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 80 mg (n=357) o simvastatina 80 mg (n=363) per 2 anni. L'obiettivo primario dello studio era quello di investigare l'effetto della terapia di associazione ezetimibe/simvastatina sullo spessore delle tuniche intima e media (IMT) dell'arteria carotide rispetto alla simvastatina in monoterapia. Non è ancora dimostrato l'impatto di questo marker surrogato su **morbosità** e mortalità cardiovascolari.

L'endpoint primario, il cambiamento dell'IMT medio di tutti i sei segmenti della carotide, non è risultato significativamente differente (p=0,29) tra i due gruppi di trattamento in base alle misurazioni effettuate con la ultrasonografia B-mode. Con ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 80 mg o con simvastatina 80 mg da sola, lo spessore delle tuniche intima e media è aumentato, rispettivamente, di 0,0111 mm e 0,0058 mm, nel corso dei 2 anni di durata dello studio (al basale la misura media dell'IMT della carotide era rispettivamente di 0,68 mm e 0,69 mm).

Ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 80 mg ha diminuito il C-LDL, il C-totale, l'Apo B, e i TG in modo significativamente superiore rispetto alla simvastatina 80 mg. Per i due gruppi di trattamento l'aumento percentuale del C-HDL è stato simile. Le reazioni avverse segnalate con ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 80 mg sono state consistenti con il suo profilo di sicurezza noto.

Popolazione pediatrica

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 138 pazienti (59 ragazzi e 79 ragazze), da 6 a 10 anni di età (età media di 8,3 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (IF eterozigote) o non familiare con valori basali di C-LDL compresi tra 3,74 e 9,92 mmol/L sono stati randomizzati a Ezetrol 10 mg o placebo per 12 settimane.

Alla settimana 12, Ezetrol ha diminuito significativamente il C-totale (-21% vs. 0%), il C-LDL (-28% vs. -1%), l'Apo-B (-22% vs. -1%) e il C-non-HDL (-26% vs. 0%) rispetto al placebo. I risultati sono stati simili tra i due gruppi di trattamento per i TG ed il C-HDL (-6% vs. +8%, e +2% vs. +1%, rispettivamente).

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 142 ragazzi (Stadio di Tanner II e stadi superiori) e 106 ragazze in post-menarca, da 10 a 17 anni di età (età media di 14,2 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (IF eterozigote) con valori basali di C-LDL compresi tra 4,1 e 10,4 mmol/L sono stati randomizzati a Ezetrol 10 mg co-somministrato con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) da sola per 6 settimane, Ezetrol e simvastatina 40 mg co-somministrati o simvastatina 40 mg da sola per le successive 27 settimane, e successivamente Ezetrol e simvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) co-somministrati in aperto per 20 settimane.

Alla settimana 6, Ezetrol co-somministrato con simvastatina (tutte le dosi) ha diminuito significativamente il C-totale (38% vs 26%), il C-LDL (49% vs 34%), l'Apo B (39% vs 27%) ed il C-non-HDL (47% vs 33%) rispetto alla simvastatina da sola (tutte le dosi). I risultati sono stati simili tra i due gruppi di trattamento per i TG ed il C-HDL (-17% vs -12% e +7% vs +6%, rispettivamente). Alla settimana 33, i risultati sono stati consistenti con quelli della settimana 6 e significativamente più pazienti in trattamento con Ezetrol e simvastatina 40 mg (62%) hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico ideale secondo NCEP AAP (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) per quanto riguarda i valori di C-LDL rispetto ai pazienti in trattamento con simvastatina 40 mg (25%). Alla settimana 53, fine del periodo di estensione in aperto, sono stati mantenuti gli effetti sui parametri lipidici.

La sicurezza e l'efficacia di Ezetrol co-somministrato con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei pazienti pediatrici da 10 a 17 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di Ezetrol co-somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici di età < 10 anni.

In pazienti di età inferiore a 17 anni non è stata studiata l'efficacia a lungo termine della terapia con Ezetrol nel ridurre la morbosità e la mortalità in età adulta.

Prevenzione di eventi cardiovascolari

L'IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo condotto su 18.144 pazienti arruolati entro 10 giorni dal ricovero in ospedale per sindrome coronarica acuta (ACS; infarto del miocardio [IM] acuto o angina instabile [AI]). I pazienti avevano un valore di C-LDL \leq 125 mg/dL (\leq 3,2 mmol/L) al momento della presentazione con ACS se non stavano assumendo una terapia ipolipemizzante o \leq 100 mg/dL (\leq 2,6 mmol/L) se stavano assumendo una terapia ipolipemizzante. Tutti i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9.067) o simvastatina 40 mg (n=9.077) e sono stati seguiti per un periodo medio di 6,0 anni.

I pazienti avevano un'età media di 63,6 anni; per il 76% erano maschi, per l'84% erano caucasici e per il 27% erano diabetici. Il valore medio di C-LDL al momento dell'evento qualificante per l'arruolamento nello studio era 80 mg/dL (2,1 mmol/L) per coloro che erano in terapia ipolipemizzante (n=6.390) e 101 mg/dL (2,6 mmol/L) per coloro che non erano in precedente terapia ipolipemizzante (n=11.594). Prima del ricovero in ospedale per l'evento che qualificava l'evento di ACS, il 34% dei pazienti era in terapia con una statina. Ad un anno, il valore medio di C-LDL per i pazienti che continuavano la terapia era 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) per il gruppo ezetimibe/simvastatina e 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) per il gruppo in monoterapia con simvastatina. I valori dei lipidi sono stati in genere ottenuti nei pazienti che erano rimasti nella terapia in studio.

L'endpoint primario era un composito costituito da morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori (MCE; definiti come infarto del miocardio non fatale, angina instabile documentata che

richiedeva il ricovero in ospedale o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione coronarica verificatasi almeno 30 giorni dopo l'assegnazione randomizzata del trattamento) e ictus non fatale. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con ezetimibe quando aggiunto alla simvastatina ha fornito un beneficio ulteriore nel ridurre l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, MCE e ictus non fatale rispetto alla simvastatina da sola (riduzione del rischio relativo del 6,4%, $p=0,016$). L'endpoint primario si è verificato in 2.572 pazienti su 9.067 (tasso di Kaplan-Meier [KM] a 7 anni 32,72%) nel gruppo ezetimibe/simvastatina e in 2.742 pazienti su 9.077 (tasso di KM a 7 anni 34,67%) nel gruppo con simvastatina da sola (vedere Figura 1 e Tabella 2). Ci si aspetta che questo ulteriore beneficio sia simile con la co-somministrazione di altre statine che hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. La mortalità totale è rimasta invariata in questo gruppo ad alto rischio (vedere Tabella 2).

C'è stato un beneficio complessivo per tutti gli ictus; tuttavia c'è stato un piccolo aumento non significativo dell'ictus emorragico nel gruppo ezetimibe-simvastatina rispetto alla simvastatina da sola (vedere Tabella 2). Il rischio di ictus emorragico per ezetimibe in co-somministrazione con statine di potenza maggiore non è stato valutato in studi con outcome a lungo termine.

L'effetto del trattamento con ezetimibe/simvastatina è stato generalmente in linea con i risultati complessivi riscontrati in molti sottogruppi, che comprendevano sesso, età, razza, anamnesi di diabete mellito, livelli dei lipidi al basale, precedente terapia con statina, precedente ictus e ipertensione.

Figura 1: effetto di ezetimibe/simvastatina sull'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, evento coronarico maggiore o ictus non fatale

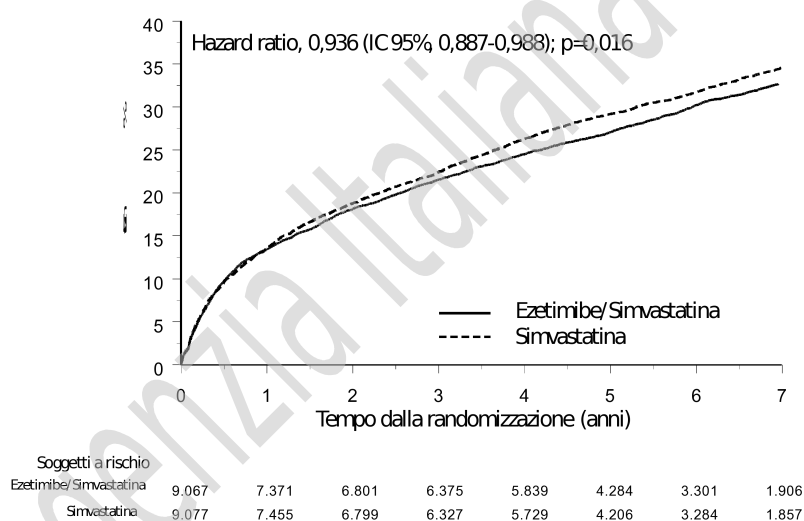


Tabella 2
Eventi cardiovascolari maggiori per gruppo di trattamento in tutti i pazienti randomizzati nello studio IMPROVE-IT

| Outcome | Ezetimibe/simvastatina 10/40 mg ^a (n=9.067) | | Simvastatina 40 mg ^b (n=9.077) | | Hazard Ratio (IC 95%) | p-value |
|---|--|--------------------|---|--------------------|--------------------------|---------|
| | n | K-M % ^c | n | K-M % ^c | | |
| Endpoint primario composto di efficacia | | | | | | |
| (Morte CV, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale) | 2.572 | 32,72% | 2.742 | 34,67% | 0,936 (0,887 - 0,988) | 0,016 |
| Endpoint secondario composto di efficacia | | | | | | |
| Morte CHD, IM non fatale, rivascolarizzazione coronarica urgente dopo 30 giorni | 1.322 | 17,52% | 1.448 | 18,88% | 0,912 (0,847 - 0,983) | 0,016 |
| MCE, ictus non fatale, morte (tutte le cause) | 3.089 | 38,65% | 3.246 | 40,25% | 0,948 (0,903 - 0,996) | 0,035 |
| Morte CV, IM non fatale, angina instabile che ha richiesto il ricovero in ospedale, qualsiasi tipo di rivascolarizzazione, ictus non fatale | 2.716 | 34,49% | 2.869 | 36,20% | 0,945 (0,897 - 0,996) | 0,035 |
| Componenti dell'endpoint primario composto ed endpoint selezionati di efficacia (prima insorgenza dell'evento specificato ad ogni tempo) | | | | | | |
| Morte cardiovascolare | 537 | 6,89% | 538 | 6,84% | 1,000 (0,887 - 1,127) | 0,997 |
| Evento coronarico maggiore: | | | | | | |
| IM non fatale | 945 | 12,77% | 1.083 | 14,41% | 0,871 (0,798 - 0,950) | 0,002 |
| Angina instabile che ha richiesto il ricovero in ospedale | 156 | 2,06% | 148 | 1,92% | 1,059 (0,846 - 1,326) | 0,618 |
| Rivascolarizzazione coronarica dopo 30 giorni | 1.690 | 21,84% | 1.793 | 23,36% | 0,947 (0,886 - 1,012) | 0,107 |
| Ictus non fatale | 245 | 3,49% | 305 | 4,24% | 0,802 (0,678 - 0,949) | 0,010 |
| Tutti gli IM (fatali e non fatali) | 977 | 13,13% | 1.118 | 14,82% | 0,872 (0,800 - 0,950) | 0,002 |
| Tutti gli ictus (fatali e non fatali) | 296 | 4,16% | 345 | 4,77% | 0,857 (0,734 - 1,001) | 0,052 |
| Ictus non emorragico ^d | 242 | 3,48% | 305 | 4,23% | 0,793 (0,670 - 0,939) | 0,007 |
| Ictus emorragico | 59 | 0,77% | 43 | 0,59% | 1,377 (0,930 - 2,040) | 0,110 |
| Morte per qualsiasi causa | 1.215 | 15,36% | 1.231 | 15,28% | 0,989 (0,914 - 1,070) | 0,782 |

^a Nel 6% la dose è stata aumentata a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg.

^b Nel 27% la dose è stata aumentata a simvastatina 80 mg.

^c Stima di Kaplan-Meier a 7 anni.

^d Comprende ictus ischemico o ictus di tipo indeterminato.

Prevenzione di eventi vascolari maggiori nella malattia renale cronica (CKD)

Lo Study of Heart and Renal Protection (SHARP) è stato uno studio multinazionale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco condotto su 9.438 pazienti con malattia renale cronica, un terzo dei quali era in dialisi al basale. Un totale di 4.650 pazienti è stato assegnato ad una combinazione a dose fissa di Ezetrol 10 mg con simvastatina 20 mg e 4.620 a placebo ed è stato seguito per un periodo medio di 4,9 anni. I pazienti avevano un'età media di 62 anni e per il 63% erano di sesso maschile, per il 72% caucasici, per il 23% diabetici e, per quelli non in dialisi, la

velocità media stimata di filtrazione glomerulare (eGFR) era 26,5 mL/min/1,73 m². Non c'era alcun criterio d'inclusione nello studio basato sui lipidi. Il C-LDL medio al basale era 108 mg/dL. Dopo un anno, includendo i pazienti che non assumevano più il medicinale in studio, il C-LDL è stato ridotto del 26% rispetto al placebo dalla simvastatina 20 mg da sola e del 38% da Ezetrol 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg.

Il confronto primario specificato nel protocollo SHARP era un'analisi intention-to-treat degli "eventi vascolari maggiori" (MVE; definiti come infarto del miocardio non fatale o morte cardiaca, ictus o qualsiasi procedura di rivascularizzazione) solo in quei pazienti inizialmente randomizzati a Ezetrol in associazione con simvastatina (n=4.193) o placebo (n=4.191). Analisi secondarie comprendevano lo stesso composito analizzato per l'intera coorte randomizzata (al basale dello studio o a 1 anno) a Ezetrol in associazione con simvastatina (n=4.650) o placebo (n=4.620) così come i componenti di questo composito.

L'analisi dell'endpoint primario ha mostrato che Ezetrol in associazione con simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori (749 pazienti con eventi nel gruppo placebo vs. 639 nel gruppo Ezetrol in associazione con simvastatina) con una riduzione del rischio relativo del 16% (p=0,001).

Tuttavia, il disegno di questo studio non consentiva di valutare un contributo separato del monocomponente ezetimibe sull'efficacia per ridurre significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori in pazienti con CKD.

I singoli componenti degli MVE in tutti i pazienti randomizzati sono mostrati nella Tabella 3. Ezetrol in associazione con simvastatina ha ridotto in modo significativo il rischio di ictus e di qualsiasi procedura di rivascularizzazione, con differenze numeriche non significative in favore di Ezetrol in associazione con simvastatina per infarto del miocardio non fatale e morte cardiaca.

Tabella 3

Eventi vascolari maggiori per gruppo di trattamento in tutti i pazienti randomizzati nello SHARP^a

| Outcome | Ezetrol 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg (n=4.650) | Placebo (n=4.620) | Risk Ratio (IC 95%) | p-value |
|--|--|-------------------|---------------------|---------|
| Eventi vascolari maggiori | 701 (15,1%) | 814 (17,6%) | 0,85 (0,77-0,94) | 0,001 |
| Infarto del miocardio non fatale | 134 (2,9%) | 159 (3,4%) | 0,84 (0,66-1,05) | 0,12 |
| Morte cardiaca | 253 (5,4%) | 272 (5,9%) | 0,93 (0,78-1,10) | 0,38 |
| Qualsiasi tipo di ictus | 171 (3,7%) | 210 (4,5%) | 0,81 (0,66-0,99) | 0,038 |
| Ictus non emorragico | 131 (2,8%) | 174 (3,8%) | 0,75 (0,60-0,94) | 0,011 |
| Ictus emorragico | 45 (1,0%) | 37 (0,8%) | 1,21 (0,78-1,86) | 0,40 |
| Qualsiasi tipo di rivascularizzazione | 284 (6,1%) | 352 (7,6%) | 0,79 (0,68-0,93) | 0,004 |
| Eventi aterosclerotici maggiori (MAE) ^b | 526 (11,3%) | 619 (13,4%) | 0,83 (0,74-0,94) | 0,002 |

^a Analisi intention-to-treat su tutti i pazienti dello SHARP randomizzati a Ezetrol in associazione con simvastatina o placebo al basale o a 1 anno

^b MAE; definiti come il composito di infarto del miocardio non fatale, morte coronarica, ictus non emorragico o qualsiasi tipo di rivascularizzazione

La riduzione assoluta del colesterolo LDL ottenuta con Ezetrol in associazione con simvastatina è stata più bassa tra i pazienti con un C-LDL più basso al basale (< 2,5 mmol/L) e i pazienti in dialisi al basale rispetto agli altri pazienti e le corrispondenti riduzioni del rischio in questi due gruppi sono state attenuate.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di 12 settimane, ha arruolato 50 pazienti con una diagnosi clinica e/o genotipica di IF omozigote che sono stati trattati con atorvastatina o simvastatina (40 mg) con o senza concomitante aferesi delle LDL. Ezetrol somministrato con atorvastatina (40 o 80 mg) o simvastatina (40 o 80 mg), ha ridotto in maniera significativa il C-LDL del 15% rispetto all'aumento del dosaggio della monoterapia con simvastatina o atorvastatina da 40 ad 80 mg.

Sitosterolemia omozigote (fitosterolemia)

In uno studio, in doppio cieco, controllato con placebo di 8 settimane, 37 pazienti con sitosterolemia omozigote sono stati randomizzati a ricevere Ezetrol 10 mg (n=30) o placebo (n=7). Alcuni pazienti erano in corso di trattamento con altri farmaci (per es., statine, resine). Ezetrol ha diminuito in maniera significativa i due principali steroli vegetali, sitosterolo e campesterolo, del 21% e del 24% dal basale, rispettivamente. Gli effetti della riduzione dei livelli di sitosterolo sulla morbilità e mortalità in questa popolazione non sono noti.

Stenosi aortica

Lo studio Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) era uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo con una durata mediana di 4,4 anni condotto su 1.873 pazienti con stenosi aortica asintomatica (AS), documentata tramite una velocità di picco del flusso aortico misurata mediante Doppler compresa tra 2,5 e 4,0 m/s. Sono stati arruolati soltanto pazienti per i quali non si riteneva necessario il trattamento con statine al fine di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere placebo o ezetimibe 10 mg e simvastatina 40 mg al giorno in co-somministrazione.

L'endpoint primario era il composito di eventi cardiovascolari maggiori (MCE) consistente in morte cardiovascolare, sostituzione chirurgica della valvola aortica (AVR), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) risultante dalla progressione della AS, infarto del miocardio non-fatale, bypass aortocoronarico (CABG), intervento coronarico percutaneo (PCI), ospedalizzazione per angina instabile, e ictus non-emorragico. Gli endpoint secondari chiave erano composti di sottoinsiemi delle categorie di evento dell'endpoint primario.

Rispetto al placebo, ezetimibe/simvastatina 10/40 mg non ha ridotto in modo significativo il rischio di MCE. L'outcome primario si è verificato in 333 pazienti (35,3%) nel gruppo ezetimibe / simvastatina ed in 355 pazienti (38,2%) nel gruppo placebo (hazard ratio nel gruppo ezetimibe / simvastatina, 0,96; intervallo di confidenza al 95%, da 0,83 a 1,12; p=0,59). La sostituzione della valvola aortica è stata effettuata in 267 pazienti (28,3%) nel gruppo ezetimibe / simvastatina e in 278 pazienti (29,9%) nel gruppo placebo (hazard ratio, 1,00; IC 95%, da 0,84 a 1,18; p=0,97). Un numero inferiore di pazienti ha avuto eventi cardiovascolari ischemici nel gruppo ezetimibe / simvastatina (n=148) rispetto al gruppo placebo (n=187) (hazard ratio, 0,78; IC 95%, da 0,63 a 0,97; p=0,02), principalmente a causa del numero più piccolo di pazienti che erano stati sottoposti a bypass aortocoronarico.

Il cancro si è verificato più frequentemente nel gruppo ezetimibe / simvastatina (105 versus 70, p=0,01). La rilevanza clinica di questa osservazione è incerta perché nello studio più grande SHARP il numero totale di pazienti con qualsiasi tipo di cancro incidente (438 nel gruppo ezetimibe/simvastatina versus 439 nel gruppo placebo) non era differente. Inoltre, nello studio IMPROVE-IT il numero totale di pazienti con qualsiasi tipo di nuova neoplasia maligna (853 nel gruppo ezetimibe/simvastatina versus 863 nel gruppo simvastatina) non differiva significativamente e pertanto il risultato dello studio SEAS non poteva essere confermato dallo SHARP o dall'IMPROVE-IT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, l'ezetimibe viene assorbito rapidamente e coniugato ampiamente al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-

glucuronide e 4-12 ore per ezetimibe. La biodisponibilità assoluta di ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto ad iniezione.

La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o non grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale di ezetimibe somministrato come Ezetrol 10 mg compresse. Ezetrol può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine del plasma umano per il 99,7% e per l'88-92%, rispettivamente.

Biotrasformazione

L'ezetimibe viene metabolizzato principalmente nell'intestino tenue e nel fegato attraverso la coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II) con successiva escrezione biliare. È stato osservato un minimo metabolismo ossidativo (una reazione di fase I) in tutte le specie valutate. Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmacoderivati rinvenuti nel plasma, e costituiscono circa il 10-20% e l'80-90% del totale del farmaco presente nel plasma, rispettivamente. Entrambi l'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono lentamente eliminati dal plasma con evidenza di significativo ciclo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

Eliminazione

A seguito di somministrazione orale di ¹⁴C ezetimibe (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale era di circa il 93% della radioattività totale del plasma. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata è stata rinvenuta nelle feci e nelle urine, rispettivamente, nel corso di un periodo di 10 giorni di raccolta dei campioni. Dopo 48 ore, non vi erano livelli rilevabili di radioattività nel plasma.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Le farmacocinetiche di ezetimibe sono simili tra bambini ≥ 6 anni e adulti. I dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica < 6 anni di età non sono disponibili. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e in pazienti adolescenti comprende pazienti con IF omozigote, IF eterozigote, o sitosterolemia.

Anziani

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono di circa due volte maggiori negli anziani (≥ 65 anni) rispetto ai giovani (18-45 anni). La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con Ezetrol. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Compromissione epatica

A seguito della somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe, l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,7 volte nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child Pugh 5 o 6), rispetto a soggetti sani. In uno studio di 14 giorni a dose multipla (10 mg/die) in pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child Pugh da 7 a 9), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte al giorno 1 ed al giorno 14 rispetto ai soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione epatica lieve. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione ad ezetimibe in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (punteggio di Child Pugh > 9), Ezetrol non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale severa (n=8; CrCl media ≤ 30 mL/min/1,73 m²), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n=9). Tale risultato non viene considerato significativo dal punto di vista clinico. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Un ulteriore paziente in questo studio (post trapianto del rene e trattato con terapia farmacologica multipla comprendente ciclosporina) ha avuto un'esposizione all'ezetimibe totale maggiore di 12 volte.

Sesso

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente maggiori (circa 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra uomini e donne trattati con Ezetrol. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sulla tossicità cronica di ezetimibe sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. In cani trattati per quattro settimane con ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/Kg/die) la concentrazione di colesterolo nella bile cistica è aumentata di un fattore da 2,5 a 3,5. In uno studio di un anno su cani trattati con dosi fino a 300 mg/Kg/die, tuttavia, non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di coleditiasi od altri effetti a livello epatobiliare. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di effetto litogenico associato all'uso terapeutico di Ezetrol.

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e statine gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli associati tipicamente con le statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella somministrazione concomitante. Interazioni di questo genere non si sono verificate negli studi clinici. Episodi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a dosaggi di diverse volte maggiori rispetto al dosaggio terapeutico nell'uomo (circa 20 volte il livello di AUC per le statine e da 500 a 2.000 volte il livello di AUC per i metaboliti attivi).

In una serie di saggi *in vivo* ed *in vitro* l'ezetimibe, somministrato da solo o in somministrazione concomitante con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico. I test di carcinogenesi a lungo termine sull'ezetimibe sono stati negativi.

L'ezetimibe non ha avuto effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina, non è risultato teratogenico nei ratti o nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo prenatale o postnatale. L'ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in femmine di ratto e di coniglio gravide trattate con dosi multiple di 1.000 mg/Kg/die. La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è stata teratogenica nei ratti. In femmine di coniglio gravide, è stato osservato un piccolo numero di deformità scheletriche (fusione delle vertebre toraciche e caudali, ridotto numero delle vertebre caudali). La somministrazione di ezetimibe in associazione con lovastatina ha mostrato di avere effetti letali per l'embrione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Povidone (K29-32)
Sodio laurilsolfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Blister: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flaconi: tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister monodose in policlorotrifluoroetilene/PVC trasparente saldato ad un rivestimento di alluminio/carta/poliestere mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte sollevando la lamina di alluminio/carta/poliestere.

Confezioni da 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 o 300 compresse.

Blister in policlorotrifluoroetilene/PVC trasparente saldato ad un rivestimento di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico.

Confezioni da 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 o 300 compresse.

Blister monodose in policlorotrifluoroetilene/PVC trasparente rivestito con alluminio. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico.

Confezioni da 50, 100 o 300 compresse.

Flaconi in HDPE con tappo in polipropilene, contenenti 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|--|------------------|
| 7 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016018 |
| 10 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016020 |
| 14 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016032 |
| 20 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016259 |
| 28 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016044 |
| 30 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016057 |
| 50 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016069 |
| 98 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016071 |
| 100 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016083 |
| 300 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA | AIC n. 036016095 |
| 7 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016107 |
| 10 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016119 |
| 14 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016121 |
| 20 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016261 |
| 28 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016133 |

| | |
|--|------------------|
| 30 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016145 |
| 50 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016158 |
| 84 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016234 |
| 90 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016222 |
| 98 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016160 |
| 100 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016172 |
| 300 compresse in blister PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016184 |
| 50 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016196 |
| 100 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016208 |
| 300 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL | AIC n. 036016210 |
| 100 compresse in flacone HDPE | AIC n. 036016246 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2007

Data del rinnovo più recente: 12 agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco