

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EMETIB 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe.

Eccipiente(i):

Ogni compressa contiene 55 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

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

EMETIB, 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 EMETIB 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.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

EMETIB 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'aferesi delle LDL).

Sitosterolemia familiare omozigote (Fitosterolemia)

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

Non è stato ancora dimostrato un effetto benefico di EMETIB sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Quando si aggiunge EMETIB 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, deve essere consultata la scheda tecnica di quella particolare statina.

Somministrazione concomitante con sequestranti degli acidi biliari

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

Uso negli anziani

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

Uso in pazienti pediatrici

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

Bambini e adolescenti \geq 10 anni (stato puberale: ragazzi in stadio di Tanner II e stadi superiori e ragazze che sono in post-menarca da almeno un anno): non è richiesto aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia l'esperienza clinica in pazienti pediatrici ed adolescenti (da 10 a 17 anni) è limitata.

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

Bambini >6 e <10 anni: ci sono dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia in questo gruppo di età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2)

Bambini <6 anni: non ci sono dati disponibili sull'uso di EMETIB in questo gruppo di età.

Uso nella compromissione epatica

Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nell'insufficienza epatica lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con EMETIB non è raccomandato in pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio di

Child-Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio di Child-Pugh >9), (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uso nella compromissione renale

Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nella compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Quando EMETIB è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento alla scheda tecnica del medicinale.

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

EMETIB 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 d'impiego

Quando EMETIB è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento alla scheda tecnica del medicinale.

Enzimi epatici

In studi clinici controllati in cui i pazienti venivano trattati con EMETIB ed una statina, sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il Limite Superiore della Norma [LSN]). In caso di somministrazione concomitante di EMETIB 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).

In uno studio clinico controllato nel quale oltre 9.000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere Emetib 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 Emetib 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 EMETIB. La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato rabdomiolisi era in terapia concomitante con EMETIB ed una statina. La rabdomiolisi è stata tuttavia segnalata molto raramente con la monoterapia con EMETIB e molto raramente con l'aggiunta di EMETIB 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 EMETIB, 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 EMETIB 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).

In uno studio clinico nel quale oltre 9.000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere Emetib 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 Emetib in associazione con simvastatina e dello 0,1 % per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza epatica

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

Pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età)

La sicurezza e l'efficacia di EMETIB 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).

EMETIB 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 EMETIB 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 e 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 o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

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

La sicurezza e l'efficacia di EMETIB 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 EMETIB nel ridurre morbidità e mortalità in età adulta.

Fibrati

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

Se si sospetta colelitiasi in un paziente trattato con EMETIB 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 EMETIB in contesti terapeutici che includono l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con EMETIB e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti

Se EMETIB 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).

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme d'interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

In studi preclinici, è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra l'ezetimibe ed i farmaci 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 dapsons, 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 EMETIB alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

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

Se si sospetta colelitiasi in un paziente trattato con EMETIB 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 EMETIB con altri fibrati non è stata studiata.

I fibrati possono aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile, che porta alla colelitiasi. 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 EMETIB 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 EMETIB 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 insufficienza renale grave 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. E' necessario agire con cautela quando si instaura un trattamento con EMETIB nel contesto di terapie che includono l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con EMETIB 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 EMETIB al warfarin o al fluidione. Se EMETIB viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluidione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La somministrazione concomitante di EMETIB con una statina è controindicata in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3), fare riferimento alla scheda tecnica della statina specifica.

Gravidanza:

EMETIB deve essere somministrato a donne in gravidanza solo in caso di effettiva necessità. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di EMETIB 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, lo sviluppo embriofetale, la nascita o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento:

EMETIB 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 sull'uso di 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

Studi clinici ed Esperienza post-marketing

In studi clinici di durata fino a 112 settimane, EMETIB 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 EMETIB e placebo è risultata simile. Allo stesso modo, il tasso di interruzioni dovute agli eventi avversi è stato paragonabile fra EMETIB e placebo.

EMETIB somministrato da solo o in associazione con una statina:

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con EMETIB (N=2.396) e con una incidenza maggiore rispetto al placebo (N=1.159) o in pazienti trattati con EMETIB 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 che includono Emetib somministrato da solo o con una statina.

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).

EMETIB in monoterapia		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Esami diagnostici	ALT e/o AST aumentate; CPK ematica aumentata; gamma-glutamilttransferasi aumentata; prova di funzionalità epatica anormale	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	dolore addominale; diarrea; flatulenza	Comune
	dispepsia; malattia da reflusso gastroesofageo; nausea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia; spasmi muscolari; dolore al collo	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	appetito ridotto	Non comune
Patologie vascolari	vampate di calore; ipertensione	Non comune
Patologie sistemiche e	affaticamento	Comune

condizioni relative alla sede di somministrazione	dolore toracico, dolore	Non comune
Ulteriori reazioni avverse con EMETIB in somministrazione concomitante con una statina		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Esami diagnostici	ALT e/oAST aumentate	Comune
Patologie del sistema nervoso	cefalea	Comune
	parestesia	Non comune
Patologie gastrointestinali	bocca secca; gastrite	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito; eruzione cutanea; orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	mialgia	Comune
	dolore alla schiena; debolezza muscolare; dolore alle estremità	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia; edema periferico	Non comune
Esperienza post-marketing (con o senza una statina)		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	trombocitopenia	Non nota
Patologie del sistema nervoso	capogiro; parestesia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	pancreatite; stipsi	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eritema multiforme	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	mialgia; miopatia/rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità, compresi eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema	Non nota
Patologie epatobiliari	epatite; colelitiasi; colecistite	Non nota
Disturbi psichiatrici	depressione	Non nota

EMETIB 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 EMETIB e fenofibrato hanno completato 12 settimane di terapia e 230 pazienti trattati con EMETIB e fenofibrato (inclusi 109 trattati con EMETIB 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 ($> 3 \times \text{LSN}$, consecutivi) sono stati del 4,5% (1,9, 8,8) e del 2,7% (1,2, 5,4) per fenofibrato in monoterapia e per EMETIB 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 EMETIB 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 ($\geq 3 \times \text{LSN}$, 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 ($\geq 10 \times \text{LSN}$). 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 ($\geq 3 \times \text{LSN}$, 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 ($\geq 10 \times \text{LSN}$) 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 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 Emetib 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 seri 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 Emetib in

associazione con simvastatina, 9,8% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia/rabdomiolisi è stata dello 0,2 % nei pazienti trattati con Emetib in associazione con simvastatina e dello 0,1 % nei pazienti trattati con placebo. Aumenti consecutivi delle transaminasi (>3 il LSN) si sono verificati nello 0,7% dei pazienti trattati con Emetib in associazione con simvastatina rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo. In questo studio, non ci sono stati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di eventi avversi pre-specificati, tra cui cancro (9,4% per Emetib 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 \geq 3 X LSN, valori consecutivi) è risultata simile fra EMETIB (0,5%) e placebo (0,3 %). Negli studi clinici in somministrazione concomitante, l'incidenza è risultata dell'1,3 % per i pazienti trattati con EMETIB 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 EMETIB 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 EMETIB 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 EMETIB al confronto con il relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola). (vedere paragrafo 4.4.)

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 EMETIB; la maggioranza di essi non sono stati associati con esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state serie. 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: C10AX09

EMETIB fa parte di una nuova classe di sostanze ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali. EMETIB 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, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo intestinale del 54% rispetto al placebo.

E' 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 morbilità e mortalità cardiovascolare variano in misura diretta con i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL ed in misura inversa con i livelli di colesterolo HDL. Non è stato ancora dimostrato un effetto benefico di EMETIB sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare.

STUDI CLINICI

In studi clinici controllati, EMETIB 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 EMETIB 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 EMETIB 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 EMETIB vs placebo, rispettivamente). Inoltre EMETIB, 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.

EMETIB 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, EMETIB 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. EMETIB 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 morbilità e su mortalità cardiovascolare.

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.

Studi clinici in pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età)

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 EMETIB 10 mg o placebo per 12 settimane.

Alla settimana 12, EMETIB 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 EMETIB 10 mg co-somministrato con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) da sola per 6 settimane, EMETIB e simvastatina 40 mg co-somministrati o simvastatina 40 mg da sola per le successive 27 settimane, e successivamente EMETIB e simvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) co-somministrati in aperto per 20 settimane.

Alla settimana 6, EMETIB 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 EMETIB e simvastatina 40 mg (62 %) hanno raggiunto il goal 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 EMETIB 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 EMETIB 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 EMETIB nel ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta.

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. EMETIB 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 EMETIB 10 mg (n=30) o placebo (n=7). Alcuni pazienti erano in corso di trattamento con altri farmaci (per es., statine, resine). EMETIB 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 la mortalità in questa popolazione non sono noti.

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 sono stati assegnati ad una combinazione a dose fissa di Emetib 10 mg con simvastatina 20 mg e 4.620 a placebo, e sono stati seguiti per un periodo mediano di 4,9 anni. I pazienti avevano un'età media di 62 anni e 63 % erano di sesso maschile, 72 % caucasici, 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 Emetib 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg.

Il confronto primario specificato nel protocollo SHARP era un'analisi per intenzione di trattamento degli "eventi vascolari maggiori" (MVE; definiti come infarto del miocardio non fatale o morte cardiaca, ictus o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione) solo in quei pazienti inizialmente randomizzati a Emetib 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 Emetib 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 Emetib in associazione con simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori (749 pazienti con eventi nel gruppo placebo vs. 639 nel gruppo Emetib in associazione con simvastatina) con una riduzione del rischio relativo del 16 % (p=0,001).

Tuttavia, il disegno di questo studio non consentiva un contributo separato del monocomponente ezetimibe sull'efficacia per ridurre

significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori in pazienti con CKD.

Le singole componenti degli MVE in tutti i pazienti randomizzati sono mostrate nella Tabella 1. Emetib 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 Emetib in associazione con simvastatina per infarto del miocardio non fatale e morte cardiaca.

Tabella 1

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

<u>Outcome</u>	Emetib 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg (N=4.650)	Placebo (N=4.620)	<u>Rapporto di Rischio</u> (95% IC)	<u>Valore P</u>
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 Emetib in associazione con simvastatina o placebo al basale o a 1anno

^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 Emetib 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.

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 e pertanto il risultato dello studio SEAS non è stato confermato dallo SHARP.

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 EMETIB compresse 10 mg. EMETIB 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 ^{14}C 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:

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica di ezetimibe è simile 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.

Pazienti geriatrici

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 EMETIB. Non è pertanto necessario l'aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza epatica lieve. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione ad ezetimibe in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (punteggio di Child Pugh >9), EMETIB non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (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 l'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 EMETIB. Non è pertanto necessario un 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 coelitiasi 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 EMETIB.

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e statine gli effetti tossici 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 ratte gravide ed in conigli trattati con dosi multiple di 1.000 mg/Kg/die. La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è stata teratogenica nei ratti. In coniglie 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 ai 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 trasparente monodose in policlorotrifluoroetilene/PVC 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 trasparente in policlorotrifluoroetilene/PVC 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 trasparente monodose in policlorotrifluoroetilene/PVC rivestito con alluminio. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico.
Confezioni da 50, 100 o 300 compresse.

Flacone in HDPE con tappo in polipropilene, contenente 100 compresse.

E' 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

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Regno Unito

Concessionaria esclusiva per la vendita in Italia:
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 n.036020016	AIC
10 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA n.036020028	AIC
14 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA n.036020030	AIC
20 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA n.036020257	AIC
28 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA n.036020042	AIC

30 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020055
50 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020067
98 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020079
100 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020081
300 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020093
7 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020105
10 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020117
14 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020129
20 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020269
28 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020131
30 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020143
50 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020156
84 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020232
90 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020220
98 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020168
100 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020170
300 compresse in blister PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020182
50 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020194
100 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020206
300 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL	AIC n.036020218
100 compresse in flacone HDPE	AIC n.036020244

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2007

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER I BLISTER PEELABLE MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emetib 10 mg compresse
Ezetimibe

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 x 1 compresse
10 x 1 compresse
14 x 1 compresse
20 x 1 compresse
28 x 1 compresse
30 x 1 compresse
50 x 1 compresse
98 x 1 compresse
100 x 1 compresse
300 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Regno Unito

Concessionaria esclusiva per la vendita in Italia:
MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036020016
036020028
036020030
036020257
036020042
036020055
036020067
036020079
036020081
036020093

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emetib 10 mg compresse

Blue box: Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Agenzia Italiana del Farmaco

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER I BLISTER PUSH-THROUGH

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emetib 10 mg compresse
Ezetimibe

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse
10 compresse
14 compresse
20 compresse
28 compresse
30 compresse
50 compresse
84 compresse
90 compresse
98 compresse
100 compresse
300 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Regno Unito

Concessionaria esclusiva per la vendita in Italia:

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036020105
036020117
036020129
036020269
036020131
036020143
036020156
036020232
036020220
036020168
036020170
036020182

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emetib 10 mg compresse

Blue box: Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Agenzia Italiana del Farmaco

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER I BLISTER PUSH-THROUGH MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emetib 10 mg compresse
Ezetimibe

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

50 x 1 compresse
100 x 1 compresse
300 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Regno Unito

Concessionaria esclusiva per la vendita in Italia:
MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036020194
036020206
036020218

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emetib 10 mg compresse

Blue box: Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO
SECONDARIO E PRIMARIO**

ASTUCCIO E ETICHETTA PER I FLACONI HDPE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emetib 10 mg compresse
Ezetimibe

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per
ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL
MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI
BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL
MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE
MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Regno Unito

Concessionaria esclusiva per la vendita in Italia:

MSD Italia S.r.l.

Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

100 compresse in flacone HDPE

AIC n.036020244/M

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emetib 10 mg compresse

Blue box: Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica
Può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

PEELABLE BLISTER MONODOSE, PUSH-THROUGH BLISTER E PUSH-THROUGH BLISTER MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emetib 10 mg compresse
Ezetimibe

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

EMETIB 10 mg compresse ezetimibe

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è EMETIB e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere EMETIB
3. Come prendere EMETIB
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare EMETIB
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è EMETIB e a cosa serve

EMETIB è un medicinale per ridurre i livelli aumentati di colesterolo.

EMETIB diminuisce i livelli di colesterolo totale, il colesterolo 'cattivo' (colesterolo LDL) e i grassi detti trigliceridi nel sangue. EMETIB, inoltre, aumenta i livelli di colesterolo 'buono' (colesterolo HDL).

Ezetimibe, il principio attivo di EMETIB, funziona diminuendo l'assorbimento del colesterolo da parte dell'intestino.

La diminuzione dei livelli di colesterolo dovuta ad EMETIB si aggiunge a quella dovuta alle statine (un gruppo di medicinali che agiscono riducendo la produzione di colesterolo da parte dello stesso organismo).

Il colesterolo è una delle diverse sostanze grasse che si trovano nel flusso sanguigno. Il colesterolo totale è composto principalmente da colesterolo LDL e colesterolo HDL.

Il colesterolo LDL è spesso chiamato colesterolo "cattivo" perché si può accumulare nelle pareti delle arterie formando delle placche. Con il passare del tempo questo accumulo in forma di placca può portare ad un restringimento delle arterie. Questo restringimento può rallentare o bloccare il flusso del sangue ad organi vitali quali cuore e cervello. Questo blocco del flusso del sangue può causare un attacco di cuore o un ictus.

Il colesterolo HDL è spesso chiamato colesterolo “buono” perché aiuta ad impedire al colesterolo cattivo di accumularsi nelle arterie e protegge dalla malattia cardiaca.

I trigliceridi sono un'altra forma di grasso presente nel sangue che può aumentare il rischio di malattia cardiaca.

È usato per pazienti che non possono controllare i livelli di colesterolo riducendo i livelli di colesterolo con la sola dieta. Lei deve sottoporsi ad una dieta per ridurre il colesterolo durante la terapia con questo medicinale.

EMETIB viene usato in aggiunta alla sua dieta di riduzione dei livelli di colesterolo nel caso Lei abbia:

- un livello di colesterolo nel sangue aumentato (Ipercolesterolemia primaria [eterozigote familiare e non-familiare])
- insieme ad una statina, quando il Suo colesterolo non è controllato adeguatamente con una statina da sola
- da solo, quando il trattamento con statine non è appropriato o non è tollerato
- una malattia ereditaria (Ipercolesterolemia familiare omozigote) che aumenta il livello di colesterolo nel sangue. Le verrà prescritta anche una statina ed è possibile che Le vengano prescritto un altro trattamento
- una malattia ereditaria (sitosterolemia omozigote, anche nota come fitosterolemia) - che aumenta i livelli di steroli vegetali nel sangue.

EMETIB non aiuta a perdere peso.

2. Cosa deve sapere prima di prendere EMETIB

Se Le viene prescritto EMETIB insieme ad una statina, legga il foglio illustrativo di quello specifico medicinale prescritto.

Non prenda EMETIB se:

- è allergico (ipersensibile) all'ezetimibe o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (vedere paragrafo 6. Contenuto della confezione e altre informazioni).

Non prenda EMETIB insieme ad una statina se:

- attualmente ha problemi al fegato
- è incinta o allatta.

Avvertenze e precauzioni

- dica al medico tutte le condizioni di cui è affetto, comprese le allergie;

- il medico deve prescrivere un esame del sangue prima di iniziare la terapia con EMETIB insieme ad una statina. Questo per verificare come funziona il suo fegato;
- è possibile che il medico Le chieda anche di fare gli esami del sangue per controllare come funziona il suo fegato dopo aver iniziato a prendere EMETIB insieme ad una statina.

Se ha problemi al fegato moderati o gravi, l'uso di EMETIB non è raccomandato.

Non sono state stabilite sicurezza ed efficacia di EMETIB somministrato in associazione con alcuni medicinali che riducono il colesterolo, i fibrati.

Bambini

EMETIB non è raccomandato in bambini di età inferiore a 10 anni.

Altri medicinali e EMETIB

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

In particolare dica al medico se sta prendendo medicinali con uno delle seguenti sostanze attive:

- ciclosporina (spesso usato in pazienti con trapianto d'organo)
- medicinali con una sostanza attiva che previene la coagulazione del sangue, quali warfarin, fenprocumone, acenocumarolo o fluindione (anticoagulanti)
- colestiramina (anche usato per ridurre il colesterolo), in quanto altera l'efficacia di EMETIB
- fibrati (anche usati per ridurre il colesterolo).

Gravidanza e allattamento

Non prenda EMETIB insieme ad una statina se è incinta, se sta tentando di rimanere incinta, o se pensa di poter essere incinta. Nel caso rimanga incinta mentre sta prendendo EMETIB insieme con una statina, deve interrompere immediatamente i due trattamenti e contattare il medico.

Non c'è esperienza sull'uso in gravidanza di EMETIB senza una statina. Se è incinta, prima di usare EMETIB si rivolga al medico per le raccomandazioni del caso.

Non prenda EMETIB insieme ad una statina se sta allattando al seno, poiché non è noto se i due medicinali vengano escreti nel latte umano. EMETIB, anche se assunto da solo senza una statina, non deve essere usato durante l'allattamento. Si rivolga al medico per le raccomandazioni del caso.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevedono effetti di EMETIB sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, si deve tenere in considerazione il fatto che alcune persone possono accusare capogiro dopo l'assunzione di EMETIB.

EMETIB contiene lattosio

Le compresse di EMETIB contengono uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico Le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere EMETIB

Prenda EMETIB seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Continui a prendere gli altri medicinali per ridurre il colesterolo, a meno che il medico non Le dica di interromperne l'uso. In caso di dubbi, consulti il medico o il farmacista.

- Prima di iniziare ad assumere EMETIB, deve seguire una dieta per diminuire il colesterolo.
- Deve continuare a seguire questa dieta che riduce il colesterolo mentre prende EMETIB.

Adulti, adolescenti e bambini (da 10 a 17 anni di età): la dose è una compressa da 10 mg di EMETIB una volta al giorno, da assumersi per bocca.

Può prendere EMETIB in qualsiasi momento della giornata ed indipendentemente dai pasti.

Se il medico ha prescritto EMETIB insieme ad una statina, i due medicinali si possono prendere nello stesso momento. In questo caso, consulti anche le istruzioni di dosaggio specifiche contenute nel foglio illustrativo dell'altro medicinale prescritto.

Se il medico ha prescritto EMETIB insieme ad un altro medicinale per ridurre il colesterolo contenente il principio attivo colestiramina o a qualsiasi altro medicinale contenente sequestranti biliari, deve prendere EMETIB almeno 2 ore prima o 4 ore dopo aver assunto il sequestrante biliare.

Se prende più EMETIB di quanto deve

Contattare il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere EMETIB

Non prenda una dose doppia; è sufficiente riprendere la dose usuale al solito orario il giorno successivo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, EMETIB può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti termini sono usati per descrivere quanto spesso gli effetti indesiderati sono stati segnalati:

- Molto comune (può interessare più di 1 paziente su 10)
- Comune (può interessare fino a 1 paziente su 10)
- Non comune (può interessare fino a 1 paziente su 100)
- Raro (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)
- Molto raro (può interessare fino a 1 paziente su 10.000 inclusi casi isolati)

Contatti immediatamente il medico in caso di inspiegabile dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolari. Ciò perché, in rare occasioni, i problemi muscolari, comprese le lesioni del tessuto muscolare che hanno come conseguenza un danno renale, possono essere seri e potenzialmente pericolosi per la vita.

Con l'uso comune del medicinale sono state segnalate reazioni allergiche, che includono gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, e/o della gola che possono causare difficoltà a respirare o ad inghiottire (che richiede un trattamento immediato).

Quando è stato utilizzato da solo, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: Comune: dolore addominale; diarrea; flatulenza; sensazione di stanchezza.

Non comune: aumenti dei valori di alcuni esami di laboratorio del fegato (transaminasi) o della funzione muscolare (CK); tosse; indigestione; bruciore di stomaco; nausea; dolore alle articolazioni; spasmi muscolari; dolore al collo; diminuzione dell'appetito; dolore; dolore toracico; vampate di calore; pressione sanguigna alta.

Inoltre, quando il medicinale è stato utilizzato insieme ad una statina, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Comune: aumenti dei valori di alcuni esami di laboratorio della funzionalità epatica (transaminasi); mal di testa; dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolari.

Non comune: sensazione di formicolio; bocca secca; prurito; eruzione cutanea; orticaria; dolore alla schiena; debolezza muscolare; dolore a braccia e gambe; stanchezza o debolezza insolite; gonfiore, specialmente delle mani e dei piedi.

Quando è stato utilizzato insieme a fenofibrato, è stato segnalato il seguente effetto indesiderato comune: dolore addominale.

Inoltre, con l'uso generale del medicinale sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

capogiri; dolori muscolari; problemi al fegato; reazioni allergiche che comprendono eruzione cutanea e orticaria; eruzione cutanea rossa in rilievo, talvolta con lesioni a forma di bersaglio (eritema multiforme);

dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolari; lesioni del tessuto muscolare; calcoli della cistifellea o infiammazione della cistifellea (che può causare dolore addominale, nausea, vomito); infiammazione del pancreas spesso accompagnata da dolore addominale intenso; stipsi; riduzione del numero di cellule del sangue, che può causare lividi/sanguinamento (trombocitopenia); sensazione di formicolio; depressione; stanchezza o debolezza insolita; respiro corto.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare EMETIB

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone o sul contenitore dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare EMETIB a temperatura superiore ai 30°C.

Blister: conservare nel contenitore originale.

Flaconi: tenere il flacone ben chiuso. Queste misure aiuteranno a proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene EMETIB

- Il principio attivo è l'ezetimibe. Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe.
- Gli altri componenti sono: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di EMETIB e contenuto della confezione

Le compresse di EMETIB sono di colore bianco/biancastro, a forma di capsula con inciso "414" su un lato.

Confezioni:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 o 300 compresse in blister con apertura a pressione o blister per dose unitaria con apertura per sollevamento della lamina;

84 o 90 compresse in blister con apertura a pressione;

50, 100 o 300 compresse in blister con apertura a pressione per dose unitaria;

100 compresse in flaconi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e produttore

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Regno Unito

Concessionaria esclusiva per la vendita in Italia:

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

Produttore responsabile del rilascio dei lotti

SP Labo N.V., Heist-op-den-Berg, Belgio

Austria	Ezetimibe MSD-SP
Belgio	Ezetimibe MSD-SP
Finlandia	Ezetimibe MSD-SP
Francia	Ezetimibe MSD-SP
Grecia	Ezetimibe MSD-SP
Irlanda	Ezetimibe
Italia	Emetib
Lussemburgo	Ezetimibe MSD-SP
Paesi Bassi	Ezetimibe MSD-SP
Norvegia	Ezetimibe MSD-SP
Portogallo	Adacai
Spagna	Absorcol
Regno Unito	Ezetimibe
Germania	Ezetimibe MSD-SP
Ungheria	Ezetimibe MSD-SP
Slovacchia	Ezetimibe MSD-SP
Repubblica Ceca	Zient 10 mg Tablety
Slovenia	Ezetimib MSD-SP

Data dell'ultima revisione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: