

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

Compressa.

Comprese 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'afesi 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 ≥ 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 coelitiasi 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 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 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 fluindione. Se EMETIB viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluindione, 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 condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento	Comune
	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 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 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 ($\geq 3 \times$ 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 ($\geq 10 \times$ 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 ($\geq 3 \times$ 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 ($\geq 10 \times$ 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 $\geq 3 \times$ 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 rhabdmiolisi 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 rivascularizzazione) 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 1anno) 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 rivascolarizzazione	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 1 anno

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

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 compositi 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 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:

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 miopia 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	AIC n.036020016
10 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020028
14 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020030
20 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020257
28 compresse in blister monodose PCTFE/PVC/AL/CARTA	AIC n.036020042
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

Agenzia Italiana del Farmaco