

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEZIMIS 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 10 mg di ezetimibe.

Eccipienti con effetto noto: ciascuna compressa contiene 63mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse di colore bianco/biancastro, a forma di capsula, di dimensioni pari a 8mm x 4mm, con impresso "713" su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria

LEZIMIS, somministrato contemporaneamente con un inibitore della HMG-CoA riduttasi (statina), è indicato come terapia di supporto alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) che non vengono adeguatamente controllati con le statine da sole.

LEZIMIS in monoterapia è indicato come terapia di supporto alla dieta nei pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) in cui l'uso delle statine è considerato inappropriato o non tollerato.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

LEZIMIS è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) in pazienti con patologie coronariche (CHD) e una storia di Sindrome Coronarica Acuta (SCA), quando si associa ad una terapia già in corso o ad una terapia iniziata contemporaneamente con una statina.

Ipercolesterolemia omozigote familiare (IF omozigote)

LEZIMIS somministrato contemporaneamente con una statina, è indicato come terapia di supporto alla dieta in pazienti con IF omozigote. I pazienti possono anche ricevere trattamenti addizionali (ad esempio aferesi delle LDL).

Sitosterolemia Omozigote (Fitosterolemia)

LEZIMIS è indicato come terapia di supporto alla dieta nei pazienti con sitosterolemia omozigote familiare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il paziente deve essere sottoposto ad un appropriato regime alimentare a basso contenuto lipidico e deve proseguire la dieta durante il trattamento con LEZIMIS.

La via di somministrazione è orale. La dose raccomandata è una compressa di LEZIMIS 10 mg al giorno. LEZIMIS può essere somministrata in ogni momento della giornata, con o senza cibo.

Quando LEZIMIS è aggiunto ad una statina, si dovrebbe continuare con la normale dose iniziale indicata di quella specifica statina o con la dose più alta di statina già stabilita. In questo caso, si devono considerare le istruzioni per il dosaggio di quella specifica statina.

Usa in pazienti con patologie coronariche e con una storia di SCA

Per la riduzione dell'aumento degli eventi cardiovascolari, in pazienti con patologie coronariche e una storia di SCA, LEZIMIS 10mg deve essere somministrato con una statina con comprovato beneficio cardiovascolare.

Co-somministrazione con sequestranti di acidi biliari

La somministrazione di LEZIMIS deve avvenire 2 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di sequestranti di acidi biliari

Pazienti anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'inizio del trattamento deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista.

Bambini e adolescenti di età ≥ 6 anni: la sicurezza e l'efficacia dell'ezetimibe nei bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni non è stata stabilita. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione sulla posologia.

Quando LEZIMIS è somministrato con una statina, devono essere considerate le istruzioni di dosaggio per la statina nei bambini.

Bambini di età < 6 anni: la sicurezza e l'efficacia di Ezetimibe nei bambini di età < 6 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con una lieve compromissione epatica (punteggio Child Pugh da 5 a 6). Il trattamento con LEZIMIS non è raccomandato in pazienti con alterazione della funzionalità epatica moderata (punteggio Child Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio Child Pugh > 9). (Vedere paragrafi 4.4 e 5.2.)

Pazienti con compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

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

Quando LEZIMIS è co-somministrato con una statina, si deve far riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di quel medicinale specifico.

La terapia di LEZIMIS co-somministrato con una statina, è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento.

LEZIMIS, co-somministrato con una statina, è controindicato nei pazienti con malattie del fegato attive o con un persistente e inspiegabile aumento delle transaminasi sieriche.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando LEZIMIS è co-somministrato con una statina, si deve far riferimento alla scheda tecnica di quel particolare prodotto.

Enzimi epatici

In studi clinici controllati di co-somministrazione, in pazienti che ricevono ezetimibe ed una statina, è stato osservato un consecutivo aumento delle transaminasi (≥ 3 volte il Limite Superiore Normale [LSN]). Quando l'ezetimibe è co-somministrato con una statina, devono essere eseguiti test di funzionalità epatica all'inizio della terapia, e in accordo a quanto raccomandato per la statina (vedere paragrafo 4.8.).

Nell'IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18.144 pazienti con patologie coronariche e una storia di SCA, sono stati randomizzati per ricevere 10/40 mg di ezetimibe/simvastatina al giorno (n=9067) o 40 mg di simvastatina al giorno (n=9077). Durante un follow up di un periodo medio di 6 anni, l'incidenza dell'aumento consecutivo delle transaminasi (\geq volte il LSN) era del 2,5% per ezetimibe/simvastatina e del 2,3% per la simvastatina (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico controllato in cui più di 9000 pazienti con malattia renale cronica, sono stati randomizzati per ricevere ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg al giorno (n=4650) o placebo (n=4620), (in periodo di follow up mediano pari a 4,9 anni), l'incidenza dell'aumento consecutivo delle transaminasi (>3 volte il LSN) era dello 0,7% per ezetimibe in associazione con la 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 ezetimibe. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato rabdomiolisi stavano assumendo una statina in concomitanza con ezetimibe. Tuttavia, molto raramente è stata riportata rabdomiolisi con ezetimibe in monoterapia e molto raramente con l'aggiunta dell'ezetimibe ad altri agenti noti per essere associati ad un aumento del rischio di rabdomiolisi. Se la miopatia viene sospettata sulla base di sintomi muscolari o è confermata da livelli di creatina fosfochinasi (CPK) >10 volte il Limite Normale Superiore, l'ezetimibe, ogni statina, e ognuno degli altri agenti che il paziente sta assumendo in concomitanza, deve essere immediatamente sospeso. Tutti i pazienti che iniziano una terapia con LEZIMIS devono essere informati sul rischio di miopatia e deve essere detto loro di riferire immediatamente ogni dolore muscolare inspiegabile, dolorabilità o debolezza (vedere paragrafo 4.8).

Nell'IMPROVE-IT, 18.144 pazienti con patologia coronarica e storia di SCA sono stati randomizzati a ricevere 10/40 mg al giorno di ezetimibe/simvastatina (n=9067) o 40 mg al giorno di simvastatina (n=9077). Durante un periodo mediano di follow up di 6 anni, l'incidenza della miopatia era dello 0,2% per l'ezetimibe/simvastatina e dello 0,1% per la simvastatina, dove la miopatia era definita come debolezza muscolare inspiegabile o dolore, con un valore di CK sierica ≥ 10 volte il LSN o in due osservazioni consecutive con CK ≥ 5 e <10 volte il LSN. L'incidenza della rabdomiolisi era dello 0,1% per l'ezetimibe/simvastatina e dello 0,2% per la simvastatina, dove la rabdomiolisi era definita come inspiegabile debolezza muscolare o dolore con valori sierici di CK ≥ 10 volte il LSN con evidenza di

danno renale, ≥ 5 volte l'LSN e <10 volte il LSN in due occasioni consecutive con evidenza di danno renale o CK ≥ 10.000 IU/L senza evidenza di danno renale (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico, più di 9000 pazienti con malattia renale cronica, sono stati randomizzati per ricevere 10 mg di ezetimibe in associazione con 20 mg al giorno di simvastatina (n=4650) o placebo (n=4620) (periodo medio del follow-up di 4,9 anni), l'incidenza della miopia/rabdomiolisi era dello 0.2% per l'ezetimibe associato con la simvastatina e dello 0.1% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

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

Popolazione Pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di ezetimibe nei pazienti tra i 6 e i 10 anni di età, affetti da ipercolesterolemia eterozigote familiare o non familiare, sono state valutate in uno studio clinico controllato di 12 settimane. In questa fascia di età non sono stati studiati gli effetti di ezetimibe per periodi di trattamento $>$ di 12 settimane (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

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

L'efficacia e la sicurezza dell'ezetimibe co-somministrato con simvastatina, in pazienti dai 10 ai 17 anni di età, con ipercolesterolemia familiare eterozigote, sono state valutate in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti (Tanner stage II o superiore) 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, in ragazzi e ragazze adolescenti o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze. Tuttavia, non sono stati studiati gli effetti di ezetimibe sulla crescita e sulla maturazione sessuale, per un periodo di trattamento $>$ a 33 settimane (vedere paragrafi 4.2 and 4.8).

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di LEZIMIS, co-somministrato con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno, in pazienti pediatriche dai 10 ai 17 anni di età.

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di LEZIMIS co-somministrato con simvastatina, in pazienti pediatriche di età inferiore a 10 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti di età inferiore a 17 anni, non è stata studiata l'efficacia a lungo termine della terapia con LEZIMIS, nel ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta.

Fibrati

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di LEZIMIS somministrato con i fibrati.

Se si sospetta una colelitiasi in un paziente che sta assumendo LEZIMIS e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti e la terapia deve essere sospesa (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ciclosporina

Nei casi in cui è prevista una terapia con ciclosporina, si deve agire con cautela quando si inizia ad assumere LEZIMIS. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti che ricevono LEZIMIS e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti

Se LEZIMIS è somministrato con warfarin, con un altro anticoagulante cumarinico, o con fluindione, l'International Normalized Ratio (INR) deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Negli studi preclinici è stato dimostrato che l'ezetimibe non induce il citocromo P450, enzima coinvolto nel metabolismo dei medicinali. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra l'ezetimibe e medicinali noti per essere metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, e 3A4, o dall'N-acetiltransferasi.

In studi clinici di interazione, l'ezetimibe non ha effetti sulla farmacocinetica di dapsons, destrometorfano, digossina, contraccettivi orali (etinil estradiolo e levonorgestrel), glipizide, tolbutamide o midazolam, durante la somministrazione concomitante. La cimetidina, co-somministrata con l'ezetimibe, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità dell'ezetimibe.

Antiacidi

La somministrazione concomitante di antiacidi, ha ridotto il grado di assorbimento dell'ezetimibe ma non ha avuto effetti sulla biodisponibilità dell'ezetimibe. Questa riduzione del grado di assorbimento non è considerata clinicamente significativa.

Colestiramina

La somministrazione concomitante di colestiramina diminuisce la media dell'area sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) di circa il 55%. La riduzione progressiva del colesterolo associato a lipoproteine a bassa densità (C -LDL), dovuto all'aggiunta di LEZIMIS alla colestiramina, può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Fibrati

, I medici devono essere consapevoli del possibile rischio di coleditiasi e patologie della colecisti, in pazienti che ricevono fenofibrato e LEZIMIS(vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se si sospetta coleditiasi, in pazienti che ricevono LEZIMIS e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti e questa terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil aumenta lievemente la concentrazione totale di ezetimibe (approssimativamente di 1.5- e 1.7- volte rispettivamente).

La somministrazione concomitante di LEZIMIS ed altri fibrati non è stata studiata.

I fibrati possono aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile, portando a coleditiasi. Negli studi su animali, l'ezetimibe a volte aumentava il colesterolo nella bile, prodotta dalla colecisti, ma non in tutte le specie (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere il rischio litogeno associato all'uso terapeutico di LEZIMIS.

Statine

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

Ciclosporina

In un studio su 8 pazienti che hanno subito un trapianto renale, con clearance della creatinina >50 ml/min, trattati con una dose stabile di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe, ha determinato un aumento di 3,4-volte (tra 2,3 a 7,9-volte) della AUC media dell'ezetimibe totale comparata con una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio (n=17), che ha ricevuto solo ezetimibe. In uno studio differente, un paziente con trapianto renale, con grave insufficienza renale, in terapia con ciclosporina ed altri medicinali, ha mostrato un'esposizione all'ezetimibe totale 12 volte superiore rispetto ai controlli trattati con ezetimibe da solo. In uno studio crossover a due periodi con 12 soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni, con una dose singola di 100mg di ciclosporina al giorno 7, ha determinato un aumento medio dell'AUC della ciclosporina del 15% (intervallo compreso tra una diminuzione del 10% ad un aumento del 51%) comparato ad una dose singola da 100mg di ciclosporina da sola.

Non è stato condotto alcuno studio controllato sull'effetto della co-somministrazione dell'ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina, in pazienti con trapianto renale. Nei casi in cui è prevista una terapia con ciclosporina, si deve agire con cautela quando si inizia ad assumere LEZIMIS. Le concentrazioni della ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con LEZIMIS e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina in uno studio su 12 pazienti uomini adulti sani. Tuttavia, ci sono state segnalazioni post marketing di aumenti dell'INR, nei pazienti che hanno aggiunto ezetimibe al trattamento con warfarin o fluindione. Se LEZIMIS è aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione Pediatrica

Gli studi di interazione sono stati svolti negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

LEZIMIS co-somministrato con una statina è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3), si deve far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di quella statina specifica.

Gravidanza

LEZIMIS deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di LEZIMIS durante la gravidanza. Studi su animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato alcun evidenza di danno diretto o indiretto sulla gravidanza, sullo sviluppo embriofetale, la nascita o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

LEZIMIS non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Studi sui ratti hanno dimostrato che l'ezetimibe viene escreto nel latte materno. Non è noto se l'ezetimibe sia escreto nel latte materno umano.

Fertilità

Non sono disponibili dati di studi clinici sugli effetti dell'ezetimibe sulla fertilità umana. L'ezetimibe non ha effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve considerare che sono stati segnalati capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Studi Clinici

In studi clinici di durata fino a 12 settimane, sono stati somministrati 10 mg al giorno di ezetimibe in monoterapia a 2396 pazienti, o con una statina a 11308 pazienti, o con fenofibrato a 185 pazienti. Le reazioni avverse erano normalmente lievi e transitorie.

L'incidenza generale degli effetti avversi era simile tra ezetimibe e placebo. Similmente, il grado di interruzione dovuto agli eventi avversi era comparabile tra ezetimibe e placebo.

Ezetimibe somministrato da solo o con una statina:

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con LEZIMIS (N=2396) e con un'incidenza maggiore rispetto al placebo (N=1159) o in pazienti trattati con LEZIMIS co-

somministrato con una statina (N=11308) e con un'incidenza maggiore rispetto alla statina in monoterapia (N=9361). Reazioni avverse post marketing sono derivate da segnalazioni riguardanti LEZIMIS somministrato in monoterapia o con una statina.

Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comune (da $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raro (da $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Molto raro ($< 1/10,000$) e Non noto (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Ezetimibe in monoterapia		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Non comune
Patologie vascolari	Vampate di calore ; Ipertensione	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea, flatulenza	Comune
	Dispepsia, reflusso gastroesofageo, nausea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo.	Artralgia; spasmi muscolari; dolori al collo	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Comune
	Dolore toracico, dolore	Non comune
Esami diagnostici	Aumento delle ALT e/o delle AST; Aumento della CPK ematica; aumento delle gamma-glutamyltransferasi; Valori anormali dei test della funzionalità epatica	Non comune
Reazioni avverse aggiuntive con ezetimibe co-somministrato con una statina		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
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 dorsale; debolezza muscolare; dolore agli arti	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; edema periferico	Non comune
Esami diagnostici	Aumento delle ALT e/o delle AST	Comune
Esperienza post marketing (con o senza statine)		
Classificazione per	Reazioni avverse	Frequenza

sistemi e organi		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, inclusa eruzione cutanea, orticaria, anafilassi ed angioedema	Non nota
Disturbi psichiatrici	Depressione	Non nota
Patologie del sistema nervoso	capogiri; parestesia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Pancreatite; costipazione	Non nota
Patologie epatobiliari	Epatite, colelitiasi, colecistite	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

Ezetimibe *co-somministrato 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 ezetimibe e fenofibrato hanno completato le 12 settimane di terapia, e 230 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato (inclusi i 109 che hanno ricevuto ezetimibe da sola per le prime 12 settimane), hanno completato un anno di terapia. Questo studio non è stato disegnato per confrontare i gruppi di trattamento per eventi poco frequenti. I tassi di incidenza (IC 95%) per aumenti clinicamente rilevanti (>3 volte il LSN, consecutivi) delle transaminasi sieriche erano del 4,5% (1,9, 8,8) e del 2,7% (1,2, 5,4) per fenofibrato in monoterapia ed ezetimibe co-somministrato con fenofibrato, rispettivamente, aggiustati per l'esposizione al trattamento. I corrispondenti tassi di incidenza per la colecistectomia erano rispettivamente dello 0,6% (0,0, 3,1) e del 1,7% (0,6, 4,0) per fenofibrato in monoterapia e per l'ezetimibe somministrato in concomitanza con fenofibrato, rispettivamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti pediatrici (dai 6 ai 17 anni di età)

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

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

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

Pazienti con anamnesi di Cardiopatia Coronarica e Sindrome Coronarica Acuta (SCA)

Nello studio IMPROVE-IT (vedere paragrafo 5.1), effettuato su 18.144 pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9067; di cui il 6% sono stati sovratitolati con

ezetimibe/simvastatina 10/80 mg) o trattati con simvastatina 40 mg (n=9077; di cui il 27% sono stati sovrattitolati con simvastatina 80 mg), i profili di sicurezza erano simili durante un follow-up mediano di 6 anni. I tassi di interruzioni dovute a reazioni avverse erano del 10,6% per i pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina e del 10,1% per i pazienti trattati con simvastatina. L'incidenza di miopatia era dello 0,2% per il gruppo ezetimibe/simvastatina e dello 0,1% per il gruppo simvastatina, dove la miopatia era definita come debolezza muscolare inspiegabile o dolore con CK sierica ≥ 10 volte il LSN, o due osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e < 10 volte il LSN. L'incidenza di rhabdomiolisi era dello 0,1% per il gruppo ezetimibe/simvastatina e dello 0,2% per il gruppo simvastatina, dove la rhabdomiolisi era definita come dolore muscolare inspiegabile o dolore con CK sierica ≥ 10 volte il LSN con evidenza di danno renale, oppure ≥ 5 volte il LSN e < 10 volte il LSN in due misurazioni consecutive con evidenza di danno renale o con CK $\geq 10,000$ IU/L senza evidenza di danno renale. L'incidenza degli aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il LSN) era del 2,5% per il gruppo ezetimibe/simvastatina e del 2,3% per il gruppo simvastatina (vedere paragrafo 4.4.). Eventi avversi correlati alla cistifellea sono stati riportati nel 3,1% dei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina rispetto al 3,5% dei pazienti trattati con simvastatina, rispettivamente. L'incidenza dell'ospedalizzazione per colecistectomia era dell' 1,5% in entrambi i gruppi di trattamento. Durante lo studio, nel 9,4% dei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina e nel 9,5% dei pazienti trattati con simvastatina, è stato diagnosticato un tumore (definito come ogni nuova formazione maligna)

Pazienti con Malattia Renale Cronica

Nello Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto oltre 9000 pazienti trattati con una combinazione a dose fissa di ezetimibe 10 mg con simvastatina 20 mg al giorno (n=4650) o con placebo (n=4620), i profili di sicurezza sono stati comparabili durante un periodo di follow-up mediano di 4,9 anni. In questo studio, sono stati registrati solamente gli eventi avversi gravi le interruzioni dovute a qualsiasi evento avverso. I tassi di interruzione dovuta a eventi avversi erano comparabili (10,4% nei pazienti trattati con ezetimibe co-somministrata con simvastatina, 9,8% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia/rhabdomiolisi era dello 0,2% nei pazienti trattati con ezetimibe in associazione con simvastatina e dello 0,1% nei pazienti trattati con placebo.

Aumenti consecutivi delle transaminasi (> 3 volte il LSN) si sono verificati nello 0,7% dei pazienti trattati con ezetimibe in associazione con simvastatina rispetto al 0,6% dei pazienti trattati con placebo. In questo studio, non ci sono stati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di eventi avversi pre-specificati, incluso tumore (9,4% per ezetimibe in associazione con simvastatina, 9,5% per il placebo), epatite, colecistectomia o complicazioni di calcoli biliari o pancreatite.

Valori di laboratorio

In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza degli aumenti delle transaminasi sieriche clinicamente rilevanti (ALT e/o AST ≥ 3 volte il LSN, consecutivi) era simile tra ezetimibe (0,5%) e placebo (0,3%). In studi clinici di co-somministrazione, l'incidenza era dell' 1,3% per pazienti trattati con ezetimibe in associazione con una statina e dello 0,4% per pazienti trattati con una statina da sola. Questi aumenti erano generalmente asintomatici, non associati a colestasi e tornavano ai livelli basali dopo l'interruzione della terapia o con trattamento continuato (vedere paragrafo 4.4.).

Negli studi clinici, sono stati riportati valori di CPK > 10 volte il LSN per 4 su 1.674 (0,2%) pazienti trattati con ezetimibe da solo rispetto ad 1 su 786 (0,1%) pazienti trattati con placebo, e per 1 su 917 (0,1%) pazienti trattati con ezetimibe ed una statina rispetto a 4 su 929 (0,4%) pazienti trattati con una statina da sola. Non vi è stato alcun eccesso di miopatia o rhabdomiolisi associato ad ezetimibe rispetto al relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola) (vedere paragrafo 4.4.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, la somministrazione di di ezetimibe, 50 mg/die, a 15 soggetti sani per un periodo fino a 14 giorni, o di 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni, era

generalmente ben tollerata. Negli animali, non è stata osservata tossicità dopo dose singola per via orale di 5.000 mg/kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3.000 mg/kg nei cani.

Sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio con ezetimibe; la maggior parte non sono stati associati a reazioni avverse. Le esperienze delle reazioni avverse segnalate non sono state gravi. In caso di sovradosaggio, si devono applicare trattamenti sintomatici e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti modificanti i lipidi, comune; Altri agenti modificanti lipidi
Codice ATC: C10AX09

Meccanismo di azione

Ezetimibe appartiene ad una classe di composti ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e degli steroli vegetali. Ezetimibe è attivo per via orale ed ha un meccanismo d'azione che differisce dalle altre classi di composti che riducono il colesterolo (ad esempio statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico, e stanoli vegetali). Il target molecolare dell'ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), che è responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli.

L'ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento di colesterolo, portando ad una riduzione del passaggio del colesterolo intestinale nel fegato; le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e questi distinti meccanismi insieme determinano una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane in 18 pazienti con ipercolesterolemia, l'ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo del 54%, rispetto al placebo.

Effetti farmacodinamici

È stata svolta una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibire l'assorbimento del colesterolo. Ezetimibe ha inibito l'assorbimento di [¹⁴C]-colesterolo senza effetti sull'assorbimento dei trigliceridi, degli acidi grassi, degli acidi biliari, del progesterone, dell'etinil estradiolo o delle vitamine liposolubili A e D.

Studi epidemiologici hanno stabilito che la morbilità e la mortalità cardiovascolare varia direttamente con il livello del colesterolo totale e del colesterolo LDL e inversamente con il livello di colesterolo HDL.

La somministrazione dell'ezetimibe con una statina è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con anamnesi di Cardiopatia Coronarica e Sindrome Coronarica Acuta (SCA).

Efficacia e sicurezza clinica In studi clinici controllati, l'ezetimibe, sia in monoterapia che in somministrazione con una statina, riduceva significativamente il colesterolo totale (C-totale), colesterolo associato a lipoproteine a bassa densità (C-LDL), apolipoproteina B (Apo B) e trigliceridi (TG) e aumentava il colesterolo associato a lipoproteine ad alta densità (C-HDL) in 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 una statina 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 basali) sono stati randomizzati per ricevere 10 mg di ezetimibe o placebo in aggiunta alla loro preesistente terapia con statine.

Tra i pazienti trattati con statine che non avevano raggiunto l'obiettivo di C-LDL a livello basale (~82%), un numero significativamente maggiore di pazienti randomizzati per l'ezetimibe hanno raggiunto l'obiettivo di C-LDL all'end point dello studio rispetto ai pazienti randomizzati per il placebo, 72% e 19%, rispettivamente. Le riduzioni corrispondenti del C-LDL erano significativamente differenti (25% e 4% per l'ezetimibe versus placebo, rispettivamente). Inoltre ezetimibe, aggiunto ad una terapia preesistente con statina, ha ridotto significativamente i valori di C-totale, Apo B, TG ed ha aumentato il C-HDL, rispetto al placebo. L'ezetimibe o il placebo, aggiunti alla terapia con una statina, 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, in doppio cieco, su 1719 pazienti con ipercolesterolemia primaria, ezetimibe 10 mg ha ridotto 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. Inoltre, l'ezetimibe non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche delle vitamine liposolubili A, D ed E, sul tempo di protrombina e, come altri agenti 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 per ricevere ezetimibe 10mg in associazione con simvastatina 80 mg (n = 357) o con simvastatina 80 mg (n = 363) per 2 anni. L'obiettivo primario dello studio era investigare l'effetto della terapia combinata di ezetimibe/simvastatina sullo spessore delle tuniche intima e media della carotide (IMT) rispetto alla simvastatina in monoterapia. Non è ancora dimostrato l'impatto di questo marker surrogato sulla morbilità e sulla 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 10mg 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 a simvastatina 80 mg. Per i due gruppi di trattamento l'aumento percentuale del C-HDL è stato simile. Le reazioni avverse segnalate con ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 80 mg sono state consistenti con il suo profilo di sicurezza noto.

Popolazione pediatrica

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

Alla settimana 12, l'ezetimibe ha ridotto significativamente il C-totale (-21% vs 0%), il C-LDL (-28% rispetto al -1%), l'Apo-B (-22% rispetto al -1%), e C- non -HDL (-26% vs 0%) rispetto al placebo. I risultati erano simili per i due gruppi di trattamento per i TG e C-HDL (-6% rispetto al +8% e +2% rispetto al +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 ezetimibe 10 mg co-somministrato con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) da sola per 6 settimane, ezetimibe e simvastatina 40 mg co-somministrati o simvastatina 40 mg da sola per le successive 27 settimane, e successivamente ezetimibe e simvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) co-somministrati in aperto per 20 settimane.

Alla settimana 6, l'ezetimibe co-somministrato con la 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 ezetimibe 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 ezetimibe 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 ezetimibe co-somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici < 10 anni di età. In pazienti di età inferiore a 17 anni non è stata studiata l'efficacia a lungo termine della terapia con ezetimibe nel ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

L'IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo su 18144 pazienti arruolati entro 10 giorni dall'ospedalizzazione per Sindrome Coronarica Acuta (SCA; sia infarto miocardico acuto [IMA] o angina instabile [AI]). I pazienti avevano un C-LDL ≤ 125 mg/dL (≤ 3.2 mmol/L) al momento della presentazione con SCA se non stavano effettuando una terapia ipolipemizzante, o ≤ 100 mg/dL (≤ 2.6 mmol/L) se stavano ricevendo una terapia ipolipemizzante. Tutti i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1, per ricevere l'associazione ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9067) o simvastatina 40 mg (n=9077), e monitorati per un periodo mediano di 6 anni.

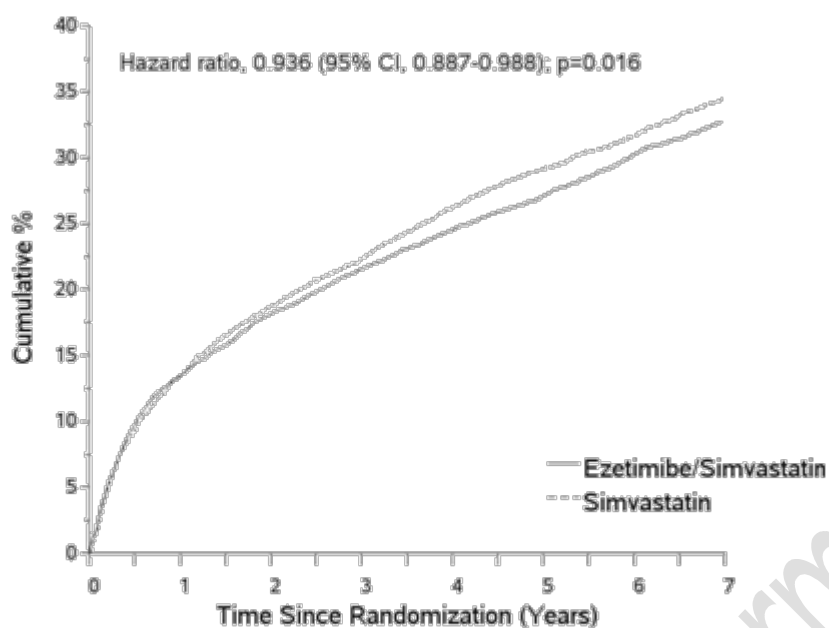
I pazienti avevano un'età media di 63,6 anni; 76% erano maschi, 84% erano Caucasici, e il 27% erano diabetici. Il valore medio di C-LDL al momento dell'evento qualificante lo studio era 80 mg/dL (2,1 mmol/L) per i pazienti in terapia ipolipemizzante (n=6390) e 101 mg/dL (2.6 mmol/L) per quelli non precedentemente sottoposti a terapia ipolipemizzante (n=11594). Prima dell'ospedalizzazione per l'evento qualificante SCA, il 34% dei pazienti erano in terapia con statine. In un anno, per i pazienti che stavano continuando la terapia, la media del C-LDL era di 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) per il gruppo ezetimibe/simvastatina e 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) per il gruppo in monoterapia con simvastatina. Generalmente i valori dei lipidi venivano misurati nei pazienti che restavano in trattamento durante lo studio.

L'endpoint primario era composito e riguardava morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori (ECM; definita come infarto del miocardio non fatale, documentata angina instabile che richiede ospedalizzazione o ogni procedura di rivascolarizzazione coronarica che si verifica almeno 30 giorni dopo assegnazione randomica del trattamento) e ictus non fatale. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con ezetimibe, quando aggiunto alla simvastatina, determinava un aumento del beneficio nel ridurre l'endpoint composito primario della morte cardiovascolare, ECM e ictus non fatale, rispetto alla simvastatina da sola (riduzione del rischio relativo del 6,4%, $p=0,016$). L'endpoint primario si è verificato in 2572 pazienti su 9067 (Kaplan-Meier [KM] 7-anni grado 32,72%) nel gruppo ezetimibe/simvastatina e in 2742 pazienti su 9077 (7-anni KM grado 34,67%) nel gruppo della simvastatina da sola (vedere figura 1 e tabella 1.) Ci si aspetta che questo beneficio incrementale sia simile con la co-somministrazione di altre statine che hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. La mortalità totale non era cambiata in questo gruppo ad alto rischio (vedere tabella 1).

C'è stato un beneficio generale per tutti i tipi di ictus; tuttavia c'è stato un piccolo e non significativo aumento di ictus emorragici nel gruppo ezetimibe-simvastatina rispetto al gruppo trattato con simvastatina da sola (vedere Tabella 1). Il rischio di ictus emorragico, per l'ezetimibe somministrato con statine ad alta potenza, in studi a lungo termine, non è stato valutato.

L'effetto del trattamento di ezetimibe/simvastatina era generalmente coerente con i risultati complessivi tra i vari sottogruppi, inclusi sesso, età, etnia, storia clinica di diabete mellito, livelli basali di lipidi, precedente terapia con statine, ictus pregresso ed ipertensione.

Figura 1: Effetti dell'Ezetimibe/Simvastatina sull'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori o ictus non fatale.



Subjects at risk		0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimibe/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906	
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857	

Tabella 1

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

Risultato	Ezetimibe/simvastatina 10/40 mg ^a (n=9067)		Simvastatina 40 mg ^b (n=9077)		Rapporto di rischio (95% IC)	Valore p
	n	K-M% ^c	n	K-M% ^c		
Endpoint primario composto di efficacia						
(Morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Endpoint secondari composti di efficacia						
Morte per patologie cardiache coronariche, infarto del miocardio non fatale, rivascolarizzazione coronarica urgente dopo 30 giorni	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Eventi coronarici maggiori (ECM), ictus non fatale, morte (tutte le cause)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, angina instabile che richiede ospedalizzazione, qualsiasi rivascolarizzazione,	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035

ictus non fatale						
Componenti dell'endpoint composito primario e endpoint di efficacia selettiva (primo verificarsi di specifici eventi in qualsiasi momento)						
Morte cardiovascolare	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Eventi coronarici maggiori:						
Infarto del miocardio non fatale	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina instabile che richiede ospedalizzazione	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Rivascolarizzazione coronarica dopo 30 giorni	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ictus non fatale	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Tutti gli infarti del miocardio (fatali e non fatali)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Tutti gli ictus (fatali e non fatali)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ictus non emorragico ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Ictus emorragico	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Morte per qualsiasi causa	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6% erano sovratitolati con ezetimibe/simvastatina 10/80 mg.

^b 27% erano sovratitolati con simvastatina 80 mg.

^c Kaplan-Meier stimata a 7 anni.

^d incluso ictus ischemico o ictus di tipo indeterminato.

Prevenzione degli 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 9438 pazienti con malattia renale cronica, un terzo dei quali erano in dialisi al basale. Un totale di 4.650 pazienti sono stati assegnati a una combinazione a dose fissa di ezetimibe 10 mg con simvastatina 20 mg e 4620 al braccio 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 di inclusione nello studio basato sui lipidi. Il valore medio di C-LDL al basale era 108 mg/dL. Dopo un anno, considerando anche i pazienti che non assumevano più il medicinale in studio, il valore di C-LDL è stato ridotto del 26% rispetto al placebo dalla simvastatina 20 mg da sola e del 38 % da ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg.

Il confronto primario specificato nel protocollo dello studio SHARP era un'analisi intention-to-treat (ITT) degli "eventi vascolari maggiori" (MVE, definito come infarto miocardico non fatale o morte cardiaca, ictus, o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione) solo in quei pazienti inizialmente randomizzati nei gruppi ezetimibe in associazione con simvastatina (n = 4193) o placebo (n = 4191). Le analisi secondarie includevano lo stesso composito analizzato per l'intera coorte randomizzata (al

14

basale dello studio o a 1 anno) a ezetimibe in associazione con simvastatina (n = 4650) o placebo (n = 4620), così come i componenti di questo composito.

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

Tuttavia, il disegno di questo studio non ha consentito di valutare il contributo separato del monocomponente ezetimibe sull'efficacia nella riduzione significativa del rischio di eventi vascolari maggiori nei pazienti con malattia renale cronica.

I singoli componenti di MVE in tutti i pazienti randomizzati sono presentati nella Tabella 2.

Ezetimibe in associazione con simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di ictus e di qualsiasi procedura di rivascularizzazione, con differenze numeriche non- significative che favoriscono ezetimibe in associazione con simvastatina per infarto miocardico non fatale e morte cardiaca.

Tabella 2

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

<u>Evento</u>	Ezetimibe 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 studio SHARP randomizzati a ezetimibe in associazione con simvastatina o placebo al basale o all'anno 1.

^b MAE, definito come il composito di infarto miocardico non fatale, morte coronarica, ictus non emorragico, o qualsiasi tipo di rivascularizzazione

La riduzione assoluta del colesterolo LDL ottenuta con ezetimibe in associazione con simvastatina era più bassa tra i pazienti con un valore basale di C-LDL più basso (<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 stata attenuate

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di 12 settimane, ha arruolato 50 pazienti con una diagnosi clinica e/o genotipica di IF omozigote che sono stati trattati con atorvastatina o simvastatina (40 mg)

con o senza concomitante aferesi delle LDL. L'ezetimibe 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 ezetimibe 10 mg (n=30) o placebo (n=7). Alcuni pazienti erano in corso di trattamento con altri medicinali (per es., statine, resine). Ezetimibe 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 sulla mortalità in questa popolazione non sono noti.

Stenosi aortica

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

L'endpoint primario era il composito di eventi cardiovascolari maggiori (MCE) consistente in morte cardiovascolare, sostituzione chirurgica della valvola aortica (AVR), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) risultante dalla progressione della AS, infarto del miocardio non-fatale, bypass aorto-coronarico (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 dal momento che nello studio SHARP, più grande, il numero totale di pazienti con qualsiasi tipo di cancro incidente (438 nel gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto al 439 nel gruppo placebo) non differiva. Inoltre, nello studio IMPROVE-IT il numero totale di pazienti con qualsiasi tipo di tumore (853 nel gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto a 863 nel gruppo simvastatina) non differisce significativamente, pertanto i risultati dello studio SEAS non possono essere confermati dagli studi SHARP o IMPROVE-IT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'ezetimibe è rapidamente assorbito e ampiamente coniugato al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi del picco delle concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per l'ezetimibe. La biodisponibilità assoluta dell'ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è praticamente insolubile nell'acqua per preparazioni iniettabili.

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

Distribuzione

L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine plasmatiche per il 99,7% e per l'88-92%, rispettivamente.

Biotrasformazione

L'ezetimibe è metabolizzato principalmente nell'intestino tenue e nel fegato attraverso la coniugazione a glucuronide (reazione di fase II) con successiva escrezione biliare. È stato osservato un metabolismo ossidativo minimo (reazione di fase I) in tutte le specie valutate.

L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmaco-derivati rinvenuti nel plasma, e costituiscono circa il 10-20% e l'80-90% del totale del medicinale presente nel plasma, rispettivamente.

L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono entrambi lentamente eliminati dal plasma con evidenza di significativo circolo enteroepatico. L'emivita dell'ezetimibe e dell'ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

Eliminazione

Dopo 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, rispettivamente, nelle feci e nelle urine, in un periodo di 10 giorni di raccolta dei campioni. Dopo 48 ore, non vi erano livelli rilevabili di radioattività nel plasma.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ezetimibe è simile nei bambini ≥ 6 anni e negli 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 anziani

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

Insufficienza epatica

Dopo somministrazione di una singola dose di ezetimibe 10 mg, 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 ai soggetti sani. In uno studio di 14 giorni a dose ripetuta (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 della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione all'ezetimibe in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (punteggio di Child Pugh > 9), l'ezetimibe non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Dopo una singola dose di ezetimibe 10 mg 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 ai soggetti sani ($n=9$). Tale risultato non viene considerato clinicamente significativo. Non è necessario l'aggiustamento della dose 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 il 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra uomini e donne trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In studi di co-somministrazione di ezetimibe e statine, gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati maggiormente pronunciati rispetto a quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella terapia in co-somministrazione. Negli studi clinici non si sono verificate questi tipi di interazioni. Episodi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a dosi di diverse volte maggiori rispetto alla dose terapeutica nell'uomo (circa 20 volte il livello di AUC per le statine e da 500 a 2000 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 co-somministrato 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 1000 mg/kg/die. La co-somministrazione di ezetimibe e statine non è risultata 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
Sodilaurilsolfato
Ipromellosa (3 mPa.s.)
Crospovidone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore:

- Blister trasparente PVC/Aclar/Alu le compresse possono essere estratte tramite pressione
- Blisters trasparente PVC/Aclar/carta/Alu. Le compresse possono essere estratte sollevando la lamina

Scatole con blister: 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento < e la manipolazione >

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 045223017 - "10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/ACLAR/AL
AIC n. 045223029 - "10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/ACLAR/PAP/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO