

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ezetimibe Sandoz 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 64,1 mg di lattosio (come monoidrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse di colore da bianco a biancastro, ovali (7,4 mm x 4,0 millimetri) con impresso "10" su un lato e "EZT" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria

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

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Ezetimibe Sandoz è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) nei pazienti con malattia coronarica (CHD) e una storia di sindrome coronarica acuta (SCA) quando aggiunto alla terapia con statine in corso o avviato in concomitanza con una statina.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH)

Ezetimibe Sandoz somministrato con una statina, è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare

omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche ad ulteriori misure terapeutiche (per esempio, l'aferesi delle LDL).

Sitosterolemia omozigote (Fitosterolemia)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La somministrazione è per via orale. La dose raccomandata è una compressa di Ezetimibe Sandoz 10 mg al giorno. Ezetimibe Sandoz può essere somministrato a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti.

Quando Ezetimibe Sandoz è aggiunto ad una statina, si deve continuare la terapia con la dose iniziale prescritta per quella particolare statina o con il dosaggio più elevato della statina già prescritto in precedenza. In tale circostanza, devono essere consultate le informazioni di quella particolare statina.

Uso in pazienti con malattia coronarica e storia di eventi di SCA

Per una riduzione incrementale degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia coronarica e storia di eventi di SCA, Ezetimibe Sandoz 10 mg può essere somministrato con una statina con comprovato beneficio cardiovascolare.

Somministrazione concomitante con sequestranti degli acidi biliari

La somministrazione di Ezetimibe Sandoz deve avvenire o ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Bambini e adolescenti ≥ 6 anni: la sicurezza e l'efficacia di ezetimibe non sono state stabilite nei bambini di età compresa tra 6 e 17 anni. I dati

attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, ma nessuna raccomandazione riguardante la posologia può essere fatta.

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

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

Compromissione epatica

Non è richiesto aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con Ezetimibe Sandoz non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio di Child-Pugh >9), (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto aggiustamento della dose 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 Ezetimibe Sandoz è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quel particolare medicinale.

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

Ezetimibe Sandoz somministrato insieme ad una statina è controindicato nei pazienti con patologia epatica attiva o con innalzamenti persistenti e di natura indeterminata dei valori delle transaminasi sieriche.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando Ezetimibe Sandoz è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quel particolare medicinale.

Enzimi epatici

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

In caso di somministrazione concomitante di Ezetimibe Sandoz con una statina, devono essere eseguiti test di funzione epatica all'inizio del trattamento e secondo quanto raccomandato per la statina (vedere paragrafo 4.8).

Nel IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18144 pazienti con malattia coronarica e storia di eventi di SCA sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al giorno (n = 9067) o simvastatina 40 mg al giorno (n = 9077). Durante un follow-up mediano di 6,0 anni, l'incidenza di aumenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times \text{LSN}$) è stata del 2,5% per ezetimibe/simvastatina e del 2,3% per la simvastatina (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico controllato, in cui oltre 9000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg al giorno (n = 4650) o placebo (n = 4620), (mediana del periodo di follow-up di 4,9 anni), l'incidenza di aumenti consecutivi delle transaminasi ($> 3 \times \text{LSN}$) è stata dello 0,7% per ezetimibe in combinazione con simvastatina e dello 0,6% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Muscolo scheletrico

Sono stati segnalati casi di miopatia e rhabdomiolisi nell'esperienza post-marketing con ezetimibe.

La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato rhabdomiolisi era in terapia concomitante con una statina ed ezetimibe. La rhabdomiolisi è stata tuttavia segnalata molto raramente con la monoterapia con ezetimibe e molto raramente con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per essere associati ad un incremento del rischio di rhabdomiolisi. 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 (LSN), l'assunzione di Ezetimibe Sandoz, 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 Ezetimibe Sandoz devono essere informati del rischio di miopatia e devono essere avvisati di riferire prontamente qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolare inspiegabili (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMPROVE-IT, 18144 pazienti con malattia coronarica e storia di eventi di SCA sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al giorno (n = 9067) o simvastatina 40 mg al giorno (n = 9077). Durante un follow-up mediano di 6,0 anni, l'incidenza di miopatia è stata dello 0,2% per ezetimibe/simvastatina e 0,1% per simvastatina, dove la miopatia è stata definita come debolezza muscolare inspiegabile o dolore con siero CK ≥ 10 volte ULN o due osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e < 10 volte ULN. L'incidenza di rhabdomiolisi è stata dello 0,1% per ezetimibe/simvastatina e 0,2% per simvastatina, dove la rhabdomiolisi è stata definita come debolezza muscolare inspiegabile o dolore con siero CK ≥ 10 volte ULN con evidenza di danno renale, ≥ 5 volte ULN e < 10 volte ULN in due occasioni consecutive con evidenza di danno renale o CK $\geq 10,000$ IU/L senza evidenza di danno renale (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico in cui oltre 9000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg al giorno (n = 4650) o placebo (n = 4620) (follow-up

mediano di 4,9 anni), l'incidenza di miopatia/rabdomiolisi è stata dello 0,2% per l'ezetimibe in combinazione con simvastatina e dello 0,1% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

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

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di ezetimibe 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 di 12 settimane. Gli effetti di ezetimibe per periodi di trattamento >12 settimane non sono stati studiati in questa fascia d'età (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

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

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe 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 Ezetimibe Sandoz 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 Ezetimibe Sandoz somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici <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 Ezetimibe Sandoz nel ridurre morbilità e mortalità in età adulta.

Fibrati

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

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

Ciclosporina

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

Anticoagulanti

Se Ezetimibe Sandoz 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

Ezetimibe Sandoz contiene sodio e lattosio.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

In studi clinici di interazione, ezetimibe non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di dapsona, destrometorfano, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), glipizide, tolbutamide o midazolam nel corso della somministrazione concomitante. La cimetidina, in somministrazione concomitante con ezetimibe, non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe.

Antiacidi

La somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito il tasso di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione del tasso 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 Ezetimibe Sandoz alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Fibrati

In pazienti trattati con fenofibrato ed Ezetimibe Sandoz, 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 Ezetimibe Sandoz 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 Ezetimibe Sandoz 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 Ezetimibe Sandoz 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 ezetimibe ha dato luogo ad un incremento di 3,4 volte (range 2,3 - 7,9 volte) della AUC media per l'ezetimibe totale rispetto ad una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio (n=17) trattata con ezetimibe da solo. In uno studio differente, un paziente con trapianto renale con compromissione renale 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 Ezetimibe Sandoz nel contesto di terapie che includono l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con Ezetimibe Sandoz 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 postmarketing di incrementi della International Normalised Ratio (INR) in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe al warfarin o al fluindione. Se Ezetimibe Sandoz viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La somministrazione concomitante di Ezetimibe Sandoz con una statina è controindicata in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3), fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella specifica statina.

Gravidanza

Ezetimibe Sandoz deve essere somministrato a donne in gravidanza solo in caso di effettiva necessità. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe 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

Ezetimibe Sandoz 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 provenienti da studi clinici sugli effetti di ezetimibe sulla fertilità nell'uomo. Ezetimibe non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti maschi o femmine (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

Elenco tabulare delle reazioni avverse (studi clinici e esperienza post-marketing)

In studi clinici di durata fino a 112 settimane, l'ezetimibe 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 usualmente lievi e transitorie. L'incidenza globale delle reazioni avverse fra ezetimibe e placebo è risultata simile. Allo stesso modo, il tasso di interruzioni dovute agli eventi avversi è stato paragonabile fra ezetimibe e placebo.

Ezetimibe somministrato da solo o in associazione con una statina:

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con ezetimibe (N=2.396) e con una incidenza maggiore rispetto al placebo (N=1.159) o in pazienti trattati con ezetimibe 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 report contenenti ezetimibe somministrato da solo 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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ezetimibe 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 funzione 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
		N
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia; spasmi muscolari; dolore al collo	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	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 ezetimibe in somministrazione concomitante con una statina		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Esami diagnostici	ALT e/o AST 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 dorsale; 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	capogiri, parestesia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	pancreatite; costipazione	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, tra cui eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema	Non nota
Patologie epatobiliari	epatite; colelitiasi; colecistite	Non nota
Disturbi psichiatrici	depressione	Non nota

Ezetimibe 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 ezetimibe e fenofibrato hanno completato 12 settimane di terapia e 230 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato (inclusi 109 trattati con ezetimibe da solo per le prime 12 settimane) hanno completato 1 anno di terapia. Questo studio non era stato disegnato per confrontare i gruppi di trattamento per eventi non frequenti. I tassi di incidenza (IC 95%) per aumenti clinicamente rilevanti delle transaminasi sieriche ($> 3 \times \text{LSN}$, consecutivi) sono stati del 4,5% (1,9, 8,8) e del 2,7% (1,2, 5,4) per fenofibrato in monoterapia e per ezetimibe in somministrazione concomitante con fenofibrato, rispettivamente, aggiustati per l'esposizione al trattamento. I corrispondenti tassi di incidenza per colecistectomia sono stati rispettivamente 0,6% (0,0, 3,1) e 1,7% (0,6, 4,0) per fenofibrato in monoterapia e per l'ezetimibe in somministrazione concomitante con fenofibrato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazione pediatrica (da 6 a 17 anni di età)

In uno studio condotto su pazienti pediatrici (da 6 a 10 anni d'età) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare (n = 138), aumenti di ALT e/o AST (≥ 3 volte LSN, consecutivi) sono stati osservati nel 1,1% (1 paziente) dei pazienti trattati con ezetimibe rispetto allo 0% nel gruppo trattato con placebo. Non ci sono stati aumenti di CPK (≥ 10 volte LSN). Non sono stati segnalati casi di miopatia.

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

Questi studi non erano adatti per confrontare reazioni avverse rare.

Pazienti con malattia coronarica e storia di eventi SCA

Nello studio IMPROVE-IT (vedere paragrafo 5.1), che coinvolge 18144 pazienti trattati sia con ezetimibe simvastatina 10/40 mg (n = 9067; di cui 6% sono stati titolata a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n = 9077; dei quali il 27% è stato titolato a simvastatina 80 mg), i profili di sicurezza sono risultati simili nel corso di un periodo mediano di follow-up di 6 anni. I tassi di interruzione a causa di eventi avversi sono stati del 10,6% per i pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina e 10,1% per i pazienti trattati con simvastatina. L'incidenza di miopatia è stata dello 0,2% per ezetimibe/simvastatina e 0,1% per simvastatina, dove la miopatia è stata definita come debolezza muscolare inspiegabile o dolore con siero CK ≥ 10 volte ULN o due osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e < 10 volte ULN. L'incidenza di rhabdomiolisi è stata dello 0,1% per ezetimibe/simvastatina e 0,2% per simvastatina, dove rhabdomiolisi è stata definita come la debolezza muscolare inspiegabile o dolore con siero CK ≥ 10 volte ULN con evidenza di danno renale, ≥ 5 volte ULN e < 10 volte ULN in due occasioni consecutive con evidenza di danno renale o CK $\geq 10,000$ IU/L senza evidenza di danno renale. L'incidenza di aumenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times$ ULN) è stata del 2,5% per ezetimibe/simvastatina e del 2,3% per simvastatina (vedere paragrafo 4.4). Effetti negativi correlati alla colecisti sono stati riportati nel 3,1% vs 3,5% dei pazienti assegnati a ezetimibe/simvastatina e simvastatina, rispettivamente. L'incidenza di ospedalizzazioni a causa di colecistectomia è stato di 1,5% in entrambi i gruppi di trattamento. Il cancro (definito come qualsiasi nuova neoplasia) è stato diagnosticato durante il processo nel 9,4% vs 9,5%, rispettivamente.

Pazienti con malattia renale cronica

Nello Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (vedere paragrafo 5.1) , che ha coinvolto oltre 9000 pazienti trattati con una combinazione a dose fissa di ezetimibe 10 mg con simvastatina 20 mg al giorno (n = 4650) o placebo (n = 4620), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili durante un periodo di follow- up mediano di 4,9 anni. In questo studio, sono stati registrati solo gli eventi avversi gravi e le interruzioni a causa di eventi avversi. I tassi di interruzione a causa di eventi avversi sono stati paragonabili (10,4 % nei pazienti trattati con ezetimibe in combinazione con simvastatina, 9,8 % nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia/rhabdomiolisi è stata dello 0,2 % nei pazienti trattati con ezetimibe in combinazione con simvastatina e 0,1 % nei pazienti trattati con placebo. Aumenti consecutivi delle transaminasi (> 3 volte LSN) si sono verificati nel 0,7% dei pazienti trattati con ezetimibe in combinazione con simvastatina rispetto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). In questo studio, non ci sono stati aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di eventi avversi pre-definiti, tra cui cancro (9,4 % per l'ezetimibe in combinazione con simvastatina, 9,5% per il placebo), epatite, colecistectomia o complicazioni di calcoli biliari o di pancreatite

Esami di laboratorio

In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza degli aumenti delle transaminasi sieriche importanti dal punto di vista clinico (ALT e/o AST ≥ 3 X LSN, valori consecutivi) è risultata simile fra ezetimibe (0,5%) e placebo (0,3 %). Negli studi in somministrazione concomitante, l'incidenza è risultata dell'1,3 % per i pazienti trattati con ezetimibe 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 ezetimibe da solo rispetto a 1 paziente su 786 (0,1%) ai quali era stato somministrato placebo, e per 1 paziente su 917 (0,1%) trattato con ezetimibe in somministrazione concomitante con 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 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe, 50 mg/die a 15 individui sani per un periodo fino a 14 giorni, o di 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni è stata generalmente ben tollerata.

Negli animali non è stata osservata alcuna tossicità dopo dosi singole per via orale di 5000 mg/Kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3.000 mg/Kg in cani.

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con ezetimibe; 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: C10A X09

Meccanismo d'azione

Ezetimibe Sandoz fa parte di una nuova classe di sostanze ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo. Ezetimibe Sandoz 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). Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo.

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.

Effetti farmacodinamici

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

Studi epidemiologici hanno stabilito che 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.

La somministrazione di ezetimibe con una statina è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia coronarica e storia di eventi di SCA.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici controllati, l'ezetimibe 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 ezetimibe 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 ezetimibe 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 ezetimibe vs placebo, rispettivamente). Inoltre ezetimibe, 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. L'ezetimibe 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, in doppio cieco, su 1719 pazienti con ipercolesterolemia primaria, 10 mg di ezetimibe hanno diminuito significativamente il C-totale (13%), il C-LDL (19%), l'Apo B (14%) e i TG (8%) e hanno aumentato il C-HDL (3%) rispetto al placebo. L'ezetimibe 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 10 mg di ezetimibe in associazione con 80 mg di simvastatina (n = 357) o 80 mg di simvastatina (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 10 mg di ezetimibe in associazione a 80 mg di simvastatina o con 80 mg di simvastatina 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).

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

Popolazione pediatrica

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 138 pazienti (59 ragazzi e 79 ragazze) da 6 a 10 anni di età (età media 8,3 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote e 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 C-totale (-21% vs 0%), C-LDL (-28% rispetto al -1%), Apo-B (-22% rispetto al -1%), e non C-HDL (-26% vs 0%) rispetto al placebo. I risultati per i due gruppi di

trattamento erano simili 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 40 mg di simvastatina (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 40 mg di simvastatina (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

Lo studio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo di 18144 pazienti arruolati entro 10 giorni dall'ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta (SCA; o infarto miocardico acuto [IM] o angina instabile [UA]). I pazienti avevano C-LDL ≤ 125 mg/dL (≤ 3.2 mmol/L) al momento della presentazione con SCA se non avevano seguito una terapia ipolipemizzante, o ≤ 100 mg/dL (≤ 2.6 mmol/L), se avevano seguito una terapia ipolipemizzante. Tutti i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1: 1 a ricevere ezetimibe / simvastatina 10/40 mg (n = 9067) o simvastatina 40 mg (n = 9077) e seguiti per un periodo mediano di 6 anni.

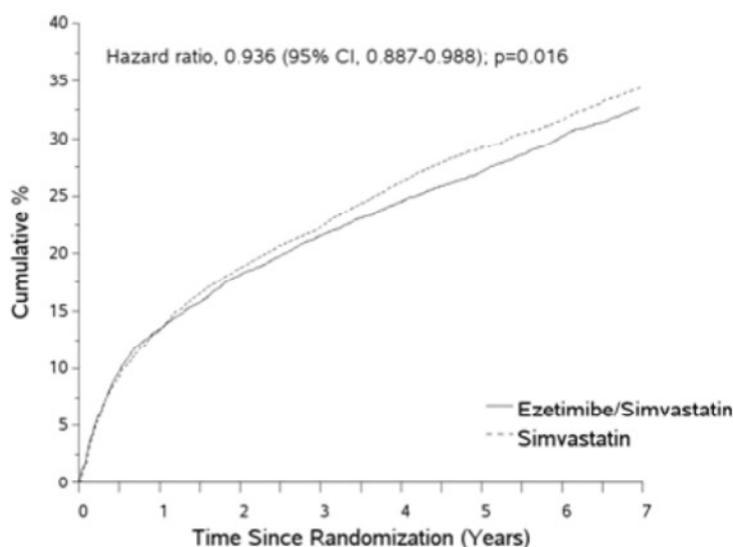
I pazienti avevano un'età media di 63,6 anni; erano 76% maschi, 84% caucasici e 27% diabetico. Il valore medio di C-LDL, al momento della manifestazione qualificante la partecipazione allo studio qualifica era di 80 mg/dL (2,1 mmol/L) per coloro che non erano in terapia ipolipemizzante (n = 6390) e 101 mg/dL (2,6 mmol/L) per coloro che non avevano ricevuto in precedenza una terapia ipolipemizzante (n = 11594). Prima del ricovero in ospedale per l'evento SCA qualificante, il 34% dei pazienti erano in terapia con statine. In un anno, la media di C-LDL per i pazienti che hanno continuato la terapia era 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) per il gruppo simvastatina/ezetimibe e 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) per il gruppo in monoterapia con simvastatina. I valori dei lipidi erano generalmente ottenuti per i pazienti rimasti in terapia nello studio.

L'endpoint primario era composito e costituito da morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori (ECM; definiti come infarto del miocardio non fatale, angina instabile che ha richiesto il ricovero in ospedale, o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione coronarica verificatasi almeno 30 giorni dopo l'assegnazione del trattamento randomizzato) e ictus non fatale. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con ezetimibe quando aggiunto alla simvastatina ha fornito un beneficio incrementale nel ridurre l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, ECM, e ictus non fatale rispetto alla sola simvastatina (riduzione del rischio relativo del 6,4%, $p = 0,016$). L'endpoint primario si è verificato in 2572 di 9067 pazienti (7 anni di Kaplan-Meier [KM] tasso di 32,72%) nel gruppo simvastatina/ezetimibe e in 2742 dei 9077 pazienti (7 anni a tasso KM 34,67%) nel gruppo simvastatina da sola (vedi Figura 1 e Tabella 1.) Si aspetta che questo beneficio incrementale sia simile in caso di co-somministrazione di altre statine che hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. La mortalità totale è rimasta invariata in questo gruppo ad alto rischio (vedi tabella 1).

C'era un beneficio complessivo per tutti gli ictus; tuttavia, c'era un piccolo aumento non significativo di ictus emorragico nel gruppo ezetimibe-simvastatina confrontato con simvastatina da sola (vedi tabella 1). Non è stato valutato il rischio di ictus emorragico per ezetimibe co-somministrato con statine di potenza maggiore in studi con risultati a lungo termine.

L'effetto del trattamento con ezetimibe/simvastatina è stato generalmente in linea con i risultati complessivi attraverso molti sottogruppi, tra cui sesso, età, razza, storia clinica di diabete mellito, livelli basali di lipidi, precedente terapia con statine, precedente ictus e ipertensione.

Figura 1: Effetto di Ezetimibe/Simvastatina sul endpoint primario composito di morte cardiovascolare, evento coronarico maggiore, 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 in IMPROVE-IT

Risultato	Ezetimibe/Simvastatina		Simvastatina		Hazard Ratio	Valore di p
	10/40 mgb		40 mgb			
	(N=9067)		(N=9077)		(95% CI)	
	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 secondario composto di efficacia						
Morte per malattia coronarica, infarto miocardico non fatale,	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016

rivascolari zzazione coronarie a urgente dopo 30 giorni	MCE, ictus	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
non fatale, morte (tutte le cause)	Morte cardiovasc olare, infarto miocardic o non fatale, angina instabile richiedent e ospedalizz azione, qualsiasi rivascolari zzazione, ictus non fatale	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035

Componenti dell'endpoint primario composito e Select Efficacy Endpoints (prime occorrenze di evento specifico in qualsiasi momento)

Morte cardiova scolare	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Evento coronarico maggiore IM non fatale	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina instabile richiedent e ospedalizz azione	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Rivascolar izzazione	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886,	0,107

coronarica dopo 30 giorni					1.012)	
Ictus non fatale	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Tutti IM (fatale e non fatale)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Tutti gli ictus (fatale e non fatale)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ictus non emorragic o d ictus emorra gico	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Morte per tutte le cause	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

a 6% sono stati titolata a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg.

b 27% sono stati titolata a simvastatina 80 mg

c stima Kaplan-Meier a 7 anni.

d comprende 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 uno studio multi-nazionale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, condotto su 9438 pazienti con malattia renale cronica, un terzo dei quali erano in dialisi al momento dell'arruolamento. 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 seguiti per una mediana di 4,9 anni. I pazienti avevano un'età media di 62 anni e 63 % erano maschi, 72 % caucasici, 23% diabetici e, per quelli non in dialisi, la velocità media di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) era 26.5 ml/min/1.73 m². Non c'erano criteri di ammissione relativi ai parametri dei lipidi. Il valore medio di C-LDL al basale era 108 mg/dL. Dopo un anno, considerando anche i pazienti che non assumevano più i farmaci in studio, il valore di C-LDL è risultato ridotto del 26% rispetto al placebo per simvastatina 20 mg da sola e del 38 % per ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg.

Il confronto primario specificato nel protocollo dello studio SHARP era un'analisi intention-to-treat 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 combinazione con simvastatina (n = 4193) o placebo (n = 4191). Le analisi secondarie includevano lo stesso composito analizzato per l'intera coorte randomizzata (al basale dello studio o a 1 anno) a ezetimibe combinata 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 combinazione con simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori (749 pazienti con eventi nel gruppo placebo vs 639 nel gruppo ezetimibe in combinazione 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 insufficienza renale cronica.

I singoli componenti di MVE in tutti i pazienti randomizzati sono presentati nella Tabella 1. Ezetimibe in combinazione con simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di ictus e di qualsiasi rivascolarizzazione, con differenze numeriche non-significative che favoriscono ezetimibe in combinazione con simvastatina per infarto miocardico non fatale e morte cardiaca.

tabella 1

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

<u>Risultato</u>	Ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	<u>Risk Ratio</u> (95% CI)	<u>P-value</u>
Eventi vascolari maggiori	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM 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 rivascolarizzazio	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

^aAnalisi intention-to-treat su tutti i pazienti dello studio SHARP randomizzati a ezetimibe in combinazione con simvastatina o placebo al basale o all'anno 1.

^bMAE, definito come il composito di infarto miocardico non fatale, morte coronarica, ictus non emorragico, o qualsiasi tipo di rivascolarizzazione

La riduzione assoluta del colesterolo LDL ottenuta con ezetimibe in combinazione con simvastatina era più bassa tra i pazienti con un valore basale di C-LDL più basso (<2,5 mmol/l) e pazienti in dialisi al momento dell'arruolamento rispetto agli altri pazienti, e la corrispondente riduzione del rischio in questi due gruppi è stata attenuata.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH)

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 10 mg di ezetimibe (n=30) o placebo (n=7). Alcuni pazienti erano in corso di trattamento con altri farmaci (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 la 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 10 mg di ezetimibe e 40 mg di simvastatina al giorno in co-somministrazione.

L'endpoint primario era il composito di eventi cardiovascolari maggiori (MCE) consistente in morte cardiovascolare, sostituzione chirurgica della

valvola aortica (AVR), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) risultante dalla progressione della AS, infarto del miocardio non-fatale, bypass aortocoronarico (CABG), intervento coronarico percutaneo (PCI), ospedalizzazione per angina instabile, e ictus non-emorragico. Gli endpoint secondari chiave erano composti di sottoinsiemi delle categorie di evento dell'endpoint primario.

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

Il cancro si è verificato più frequentemente nel gruppo ezetimibe/simvastatina (105 versus 70, $p = 0,01$). La rilevanza clinica di questa osservazione è incerta 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 nuovo tumore maligno non differiva significativamente (853 nel gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto a 863 nel gruppo simvastatina) e quindi i risultati ottenuti dallo studio SEAS non sono stati confermati dallo studio SHARP o IMPROVE-IT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, l'ezetimibe viene assorbito rapidamente e coniugato ampiamente al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi 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 virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto ad iniezione.

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 Sandoz. Ezetimibe Sandoz può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

L'ezetimibe e l'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 metabolismo ossidativo minimo (una reazione di fase I) in tutte le specie valutate. L'ezetimibe e l'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. 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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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.

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.

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

Compromissione renale

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale 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 ezetimibe. Non è pertanto necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sulla tossicità cronica dell'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 colelitiasi o 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 Ezetimibe Sandoz.

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e statine gli effetti tossici sono stati essenzialmente quelli associati tipicamente con le statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella somministrazione concomitante. Interazioni di questo genere non si sono verificate negli studi clinici. Episodi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a 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 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 1000 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

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Cellulosa microcristallina
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Flacone:

Dopo la prima apertura: 9 mesi. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C..

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Flacone: Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Alu/Alu blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 e 100 (confezione ospedaliera) compresse.

Flacone in HDPE con tappo bianco a vite in polipropilene con chiusura a prova di bambino e capsula in LDPE contenente gel di silicio: 100 compresse e 250 compresse (solo per uso ospedaliero e dispensazione da parte della farmacia).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

AIC n. 042785016 - "10 MG COMPRESSE" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785028 - "10 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785030 - "10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785042 - "10 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785055 - "10 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785067 - "10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785079 - "10 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785081 - "10 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785093 - "10 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785105 - "10 MG COMPRESSE" 84 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785117 - "10 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785129 - "10 MG COMPRESSE" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785131 - "10 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
AIC n. 042785143 - "10 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC n. 042785295 - "10 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
AIC n. 042785307 - "10 MG COMPRESSE" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/09/2014

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO