

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GOLTOR 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg o 10 mg/80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe e 10, 20, 40 o 80 mg di simvastatina.

Eccipiente (i) con effetti noti

Ogni compressa da 10 mg/10 mg contiene 58,2 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 10 mg/20 mg contiene 126,5 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 10 mg/40 mg contiene 262,9 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 10 mg/80 mg contiene 535,8 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese a forma di capsula bianco-biancastre con il codice "311", "312", "313" o "315" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi cardiovascolari

GOLTOR è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) in pazienti con cardiopatia coronarica (CHD) e una storia di sindrome coronarica acuta (ACS), sia trattati in precedenza con una statina sia non trattati.

Ipercolesterolemia

GOLTOR è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione:

- pazienti non controllati adeguatamente con una statina da sola
- pazienti già trattati con una statina ed ezetimibe

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

GOLTOR è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche ad ulteriori misure terapeutiche (ad esempio, l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità [LDL]).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipercolesterolemia

Il paziente deve seguire un adeguato regime dietetico a basso contenuto lipidico e deve proseguire la dieta nel corso del trattamento con GOLTOR.

Il medicinale deve essere somministrato per via orale. L'intervallo posologico di GOLTOR va da 10 mg/10 mg/die a 10 mg/80 mg/die alla sera. I dosaggi possono non essere tutti disponibili in tutti gli stati membri. La dose abituale è 10 mg/20 mg/die o 10 mg/40 mg/die somministrati alla sera in singola dose. La dose di 10 mg/80 mg è raccomandata solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che con dosi più basse non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). All'inizio del trattamento o quando viene modificata la dose occorre prendere in considerazione il livello di colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL), il rischio di cardiopatia coronarica, e la risposta alla terapia ipocolesterolemizzante in corso del paziente.

La dose di GOLTOR deve essere individualizzata sulla base dell'efficacia riconosciuta dei diversi dosaggi di GOLTOR (vedere paragrafo 5.1, Tabella 2) ed in base alla risposta alla terapia ipocolesterolemizzante in corso. Gli aggiustamenti della dose, se richiesti, devono essere effettuati a intervalli non inferiori alle 4 settimane. GOLTOR può essere somministrato indipendentemente dai pasti. La compressa non deve essere divisa.

Pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS

Nello studio sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (IMPROVE-IT), la dose iniziale è stata 10 mg/40 mg una volta al giorno alla sera. La dose 10 mg/80 mg è raccomandata solo quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai rischi potenziali.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

La dose iniziale raccomandata per i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è di GOLTOR 10 mg/40 mg/die alla sera. La dose di 10 mg/80 mg è raccomandata soltanto quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi (vedere sopra; paragrafi 4.3 e 4.4). GOLTOR può essere utilizzato in questi pazienti come adiuvante per altri trattamenti ipolipidemizzanti (ad es., LDL-afèresi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Nei pazienti che assumono lomitapide in concomitanza con GOLTOR, la dose di GOLTOR non deve superare 10 mg/40 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Somministrazione concomitante con altri medicinali

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

In pazienti che assumono amiodarone, amlodipina, verapamil, diltiazem o prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir in concomitanza a GOLTOR, la dose di GOLTOR non deve superare 10 mg/20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In pazienti che assumono dosi ipolipemizzanti di niacina (≥ 1 g/die) in concomitanza a GOLTOR, la dose di GOLTOR non deve superare 10 mg/20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Anziani

Non è richiesto alcun 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.

Adolescenti ≥ 10 anni (stato puberale: ragazzi in stadio di Tanner II e stadi superiori e ragazze che sono in post-menarca da almeno un anno): l'esperienza clinica in pazienti pediatrici e adolescenti (dai 10 ai 17 anni) è limitata. La dose iniziale abituale raccomandata è 10 mg/10 mg una volta al giorno alla sera. Il range di dosaggio raccomandato va da 10 mg/10 mg fino a un massimo di 10 mg/40 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Bambini < 10 anni: l'uso di GOLTOR non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 10 anni per l'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 5.2). L'esperienza nei bambini in età pre-puberale è limitata.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con GOLTOR non è raccomandato in pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio di Child-Pugh > 9). (Vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Nessuna modifica della dose è necessaria in pazienti con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare stimato ≥ 60 mL/min/1,73 m²). Nei pazienti con malattia renale cronica e tasso di filtrazione glomerulare stimato < 60 mL/min/1,73 m², la dose raccomandata di GOLTOR è 10 mg/20 mg una volta al giorno alla sera (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2). Dosi più elevate devono essere somministrate con cautela.

Modo di somministrazione

GOLTOR va somministrato per via orale. GOLTOR può essere somministrato come dose singola alla sera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Epatopatia attiva o valori elevati, persistenti e di natura indeterminata delle transaminasi sieriche.

Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) (ad es., itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV proteasi (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In pazienti con IF omozigote, somministrazione concomitante di lomitapide con dosi di GOLTOR > 10 mg/40 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Miopatia/rabdomiolisi

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi nell'esperienza post-marketing con ezetimibe. La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato rabdomiolisi era in terapia concomitante con ezetimibe ed una statina. La rabdomiolisi 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 rabdomiolisi.

GOLTOR contiene simvastatina. La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, occasionalmente causa miopatia, che si manifesta con dolore, sensibilità o debolezza muscolari associati a innalzamenti dei livelli della creatin chinasi (CK) al di sopra di 10 volte il limite superiore alla norma (LSN). La miopatia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e molto raramente si sono verificati esiti fatali. Il rischio di miopatia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma (cioè elevati livelli plasmatici di simvastatina e simvastatina acida), che possono essere dovuti, in parte, a farmaci interagenti che interferiscono con il metabolismo e/o le vie del trasportatore della simvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, il rischio di miopatia/rabdomiolisi è correlato alla dose della simvastatina. In una banca dati di studi clinici in cui 41.413 pazienti sono stati trattati con simvastatina, 24.747 (circa il 60 %) dei quali sono stati arruolati in studi con un follow-up mediano di almeno 4 anni, l'incidenza di miopatia è stata di circa 0,03 %, 0,08 % e 0,61 % a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni medicinali interagenti sono stati esclusi.

In uno studio clinico nel quale i pazienti con anamnesi di infarto del miocardio sono stati trattati con simvastatina 80 mg/die (follow-up medio di 6,7 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dell'1,0 % rispetto a un'incidenza dello 0,02 % riscontrata nei pazienti trattati con 20 mg/die. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1 %. (Vedere paragrafi 4.8 e 5.1)

Il rischio di miopatia è più elevato nei pazienti trattati con GOLTOR 10 mg/80 mg rispetto alle altre terapie a base di statine con efficacia simile nel ridurre il C-LDL. Pertanto, la dose di 10 mg/80 mg di GOLTOR deve essere usata soltanto in pazienti con grave ipercolesterolemia e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari che non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici con dosi più basse e quando ci si aspetta che i benefici siano superiori ai potenziali rischi. In pazienti trattati con GOLTOR 10 mg/80 mg per i quali è necessario un agente che interagisce, deve essere usata una dose più bassa di GOLTOR o un regime alternativo a base di statine con un più basso potenziale di interazioni farmaco-farmaco (vedere sotto *Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con i medicinali* ed i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

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

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

In uno studio clinico nel quale pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare sono stati trattati con simvastatina 40 mg/die (follow-up mediano di 3,9 anni), l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,05 % per i pazienti non cinesi (n=7.367) rispetto allo 0,24 % per i pazienti cinesi (n=5.468). Sebbene l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, si deve usare cautela quando si prescrive GOLTOR a pazienti asiatici e si deve necessariamente utilizzare la dose più bassa.

Ridotta funzionalità delle proteine di trasporto

La ridotta funzionalità delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina acida e accrescere il rischio di miopatia e rabdomiolisi. Una ridotta funzionalità può verificarsi sia come risultato di inibizione dovuta a farmaci interagenti (ad es. ciclosporina) sia in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C) che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva hanno un'augmentata esposizione sistemica alla simvastatina acida e un maggior rischio di miopatia. Il rischio di miopatia correlato a un alto dosaggio (80 mg) di simvastatina è di circa l'1 % in generale, senza test genetici. Sulla base dei risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele C omozigote (detto anche

CC) trattati con 80 mg hanno un rischio del 15 % di sviluppare miopatia entro un anno, mentre il rischio nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) è 1,5 %. Il rischio relativo è 0,3 % in pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2). Ove disponibile, la genotipizzazione per la presenza dell'allele C dovrebbe essere considerata come parte della valutazione beneficio-rischio prima di prescrivere 80 mg di simvastatina ai singoli pazienti e le alte dosi, in quelli in cui si riscontra genotipo CC, dovrebbero essere evitate. Tuttavia, l'assenza di questo gene nella genotipizzazione non esclude che possa svilupparsi miopatia.

Misurazione dei livelli di creatinichinasi

I livelli di CK non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento di CK poichè ciò può rendere i dati di difficile interpretazione. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ($> 5 \times \text{LSN}$), questi devono essere misurati di nuovo entro 5-7 giorni per una conferma dei risultati.

Prima del trattamento

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con GOLTOR o che aumentano la dose di GOLTOR, devono essere informati del rischio di miopatia ed istruiti a segnalare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità e debolezza muscolari inspiegate.

Si deve agire con cautela con i pazienti con fattori predisponenti alla rhabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore di riferimento al basale, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti:

- anziani (età ≥ 65 anni)
- sesso femminile
- compromissione renale
- ipotiroidismo non controllato
- anamnesi personale o familiare di disordini muscolari ereditari
- anamnesi di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- abuso di alcool.

Nei casi suddetti, il rischio che il trattamento comporta deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio, e in caso di trattamento si raccomanda un più stretto monitoraggio del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disordini muscolari durante il trattamento con un fibrato o una statina, il trattamento con qualsiasi prodotto contenente statine (come GOLTOR) deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ($> 5 \times \text{LSN}$), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento

Se durante il trattamento con GOLTOR il paziente riferisce la comparsa di dolore, debolezza o crampi muscolari, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK ($> 5 \times \text{LSN}$), in assenza di esercizio fisico intenso, si deve interrompere la terapia. Si può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di gravi sintomi muscolari che causino fastidio quotidiano, anche se i livelli di CK sono $< 5 \times \text{LSN}$. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopatia per qualsiasi altro motivo.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinichinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine (vedere paragrafo 4.8).

Se la sintomatologia regredisce ed i livelli di CK tornano alla normalità, si può prendere in considerazione la reintroduzione di GOLTOR, o di un altro prodotto contenente un'altra statina, alla dose più bassa e sotto stretto monitoraggio.

In pazienti titolati alla dose di 80 mg di simvastatina è stato riscontrato un più alto tasso d'incidenza di miopatia (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda che i livelli di CK siano misurati periodicamente poiché essi possono essere utili per identificare casi subclinici di miopatia. Tuttavia, non vi è alcuna certezza che tale monitoraggio possa prevenire la miopatia.

La terapia con GOLTOR deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi chirurgici di elezione importanti e in caso di comparsa di qualsiasi condizione medica o chirurgica importante.

Misure per ridurre il rischio di miopatia causata da interazioni con i medicinali (vedere anche paragrafo 4.5)

Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di GOLTOR con i potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV-proteasi (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat), così come ciclosporina, danazolo e gemfibrozil. L'uso di questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

A causa della presenza di simvastatina in GOLTOR, il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di altri fibrati, niacina a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) o dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, verapamil o diltiazem con alcune dosi di GOLTOR (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi può aumentare in caso di somministrazione concomitante di GOLTOR con acido fusidico. Nei pazienti con IF omozigote, questo rischio può essere aumentato dall'uso concomitante di lomitapide con GOLTOR (vedere paragrafo 4.5).

Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di GOLTOR con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori dell'HIV-proteasi (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Se la terapia con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) non può essere evitata, il trattamento con GOLTOR deve essere sospeso (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) durante la terapia. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa GOLTOR con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: fluconazolo, verapamil, diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e GOLTOR deve essere evitata.

La simvastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni di acido fusidico per via sistemica o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia con statina può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di gravi infezioni, la necessità di co-somministrazione di GOLTOR e acido fusidico deve essere valutata caso per caso sotto stretto controllo medico.

L'uso concomitante di GOLTOR a dosi superiori a 10 mg/20 mg al giorno e di niacina a dosi ipolipemizzanti (≥ 1 g/die) deve essere evitato a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Rari casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi e di dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die), entrambi possono causare miopatia quando somministrati da soli.

In uno studio clinico (follow-up mediano di 3,9 anni) che ha coinvolto pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare e con livelli di C-LDL ben controllati con simvastatina 40 mg/die con o senza ezetimibe 10 mg, non vi è stato alcun beneficio aggiuntivo sugli esiti cardiovascolari con l'aggiunta di dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die). Pertanto, i medici che prendono in considerazione la terapia di associazione con simvastatina e dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) o prodotti contenenti niacina devono soppesare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono monitorare attentamente i pazienti per qualsiasi segno o sintomo di dolore, sensibilità o debolezza muscolare, in particolare durante i mesi iniziali della terapia e quando le dosi di uno o dell'altro medicinale vengono aumentate.

Inoltre, in questo studio, l'incidenza di miopatia è stata approssimativamente dello 0,24 % per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10 mg/40 mg rispetto all'1,24 % per i pazienti cinesi trattati con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10 mg/40 mg co-somministrate con acido nicotinico/laropiprant 2.000 mg/40 mg a rilascio modificato. Sebbene l'unica popolazione asiatica valutata in questo studio clinico fosse quella cinese, poiché l'incidenza di miopatia è più alta nei pazienti cinesi rispetto ai non cinesi, la somministrazione concomitante di GOLTOR con dosi di niacina (acido nicotinico) in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) non è raccomandata nei pazienti asiatici.

Acipimox è strutturalmente correlato alla niacina. Sebbene acipimox non sia stato studiato, il rischio di effetti tossici correlati ai muscoli può essere simile a quello della niacina.

L'uso concomitante di GOLTOR a dosi superiori a 10 mg/20 mg al giorno ed amiodarone, amlodipina, verapamil, o diltiazem deve essere evitato. Nei pazienti con IF omozigote, l'uso combinato di GOLTOR a dosi superiori a 10 mg/40 mg al giorno con lomitapide deve essere evitato. (Vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5)

I pazienti che assumono altri medicinali di cui è nota la capacità di avere a dosi terapeutiche un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 quando usati in concomitanza con GOLTOR, particolarmente con le dosi più alte di GOLTOR, possono avere un aumento del rischio di miopatia. In caso di co-somministrazione di GOLTOR con un moderato inibitore del CYP3A4 (agenti che aumentano la AUC di circa 2-5 volte), può essere necessario un aggiustamento della dose. Per alcuni moderati inibitori del CYP3A4 ad es. il diltiazem, è raccomandata una dose massima di 10 mg/20 mg di GOLTOR (vedere paragrafo 4.2).

La simvastatina è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) trasportatrice di efflusso. La somministrazione concomitante di prodotti inibitori di BCRP (ad es., elbasvir e grazoprevir) può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un aumento del rischio di miopatia; pertanto si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose di simvastatina a seconda della dose prescritta. La co-somministrazione di elbasvir e grazoprevir con simvastatina non è stata studiata; tuttavia, **la dose di GOLTOR non deve essere superiore a 10 mg/20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir** (vedere paragrafo 4.5).

La sicurezza e l'efficacia di GOLTOR somministrato con i fibrati non sono state studiate. Vi è un rischio aumentato di miopatia quando viene fatto uso concomitante di simvastatina e fibrati (specialmente gemfibrozil). Pertanto, l'uso concomitante di GOLTOR e gemfibrozil è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e l'uso concomitante con altri fibrati non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Daptomicina

Sono stati segnalati casi di miopatia e/o rhabdomiolisi con inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es., simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) somministrati in concomitanza con daptomicina. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori della HMG-CoA reduttasi con la daptomicina, poiché entrambi gli agenti possono causare miopatia e/o rhabdomiolisi se somministrati singolarmente. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di GOLTOR nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio. Consultare le informazioni di prescrizione di daptomicina per ottenere ulteriori informazioni sulla potenziale interazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es., simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) e per ulteriori indicazioni relative al monitoraggio (vedere paragrafo 4.5).

Miastenia gravis e miastenia oculare

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi Goltor deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

Enzimi epatici

In studi controllati di somministrazione concomitante in cui i pazienti venivano trattati con ezetimibe e simvastatina, sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times \text{LSN}$) (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMPROVE-IT, 18.144 pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS sono stati randomizzati al trattamento con GOLTOR 10 mg/40 mg al giorno (n = 9.067) o con simvastatina 40 mg al giorno (n = 9.077). 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 GOLTOR e del 2,3 % per simvastatina. (Vedere paragrafo 4.8).

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

Si raccomanda di eseguire test della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con GOLTOR e successivamente quando clinicamente indicato. I pazienti titolati alla dose di 10 mg/80 mg devono sottoporsi a un ulteriore test prima della titolazione, 3 mesi dopo la titolazione alla dose di 10 mg/80 mg, e in seguito con cadenza periodica (ad es., semestrale) per il primo anno di trattamento. Deve essere rivolta particolare attenzione ai pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi sieriche ed in questi pazienti i test ematici devono essere ripetuti prontamente ed eseguiti con maggior frequenza in seguito. Se i livelli di transaminasi mostrano evidenza di progressione, in particolare se aumentano fino a $3 \times \text{LSN}$ e sono persistenti, il trattamento con il farmaco deve essere interrotto. Notare che le ALT possono derivare dal muscolo, pertanto un aumento di ALT e di CK può indicare miopatia (vedere sopra *Miopatia/rabdomiolisi*).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica fatale e non fatale in pazienti che assumevano statine, compresa la simvastatina. Qualora si verifichi un grave danno epatico con sintomi clinici e/o iperbilirubinemia o ittero durante il trattamento con GOLTOR interrompere immediatamente la terapia. Qualora non si trovi un'eziologia alternativa, non ricominciare la terapia con GOLTOR.

GOLTOR deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che consumano quantità rilevanti di alcool.

Compromissione epatica

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

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica.

Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con statine.

I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI $> 30 \text{Kg/m}^2$, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'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 o stadi superiori) e in ragazze in post-menarca da almeno un anno.

In questo studio controllato limitato, 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 dell'ezetimibe per un periodo di trattamento > 33 settimane sulla crescita e sulla maturazione sessuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe 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.

L'ezetimibe non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 10 anni o in ragazze in pre-menarca. (vedere paragrafi 4.2 e 4.8)

L'efficacia a lungo termine della terapia con ezetimibe in pazienti di età inferiore a 17 anni per ridurre morbilità e mortalità in età adulta non è stata studiata.

Fibrati

Non sono state stabilite sicurezza ed efficacia dell'ezetimibe somministrato con i fibrati (vedere sopra paragrafi 4.3 e 4.5).

Anticoagulanti

Se GOLTOR viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico o al fluindione, il valore dell'International Normalised Ratio (INR) deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Malattia interstiziale polmonare

Con alcune statine, compresa la simvastatina, sono stati segnalati casi di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia interstiziale polmonare, la terapia con GOLTOR deve essere interrotta.

Eccipienti

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.

GOLTOR contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Molteplici meccanismi possono contribuire a potenziali interazioni con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. Farmaci o prodotti a base di erbe, che inibiscono alcuni enzimi (ad es., CYP3A4) e/o le vie dei trasportatori (ad es., OATP1B), possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e simvastatina acida e possono determinare un aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi.

Consultare le informazioni sulla prescrizione di tutti i farmaci usati in concomitanza per ottenere ulteriori informazioni sulle loro potenziali interazioni con simvastatina e/o sulle potenziali alterazioni degli enzimi o dei trasportatori e sui possibili aggiustamenti della dose e dei regimi posologici.

Interazioni farmacodinamiche

Interazioni con medicinali ipolipemizzanti che possono causare miopatia se somministrati da soli

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, è aumentato durante la somministrazione concomitante di simvastatina con fibrati. Inoltre un'interazione farmacocinetica di simvastatina con gemfibrozil causa un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto, *Interazioni farmacocinetiche* e paragrafi 4.3 e 4.4). Rari casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e di dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) (vedere paragrafo 4.4).

I fibrati possono aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile, che porta alla colelitiasi. In uno studio preclinico nei cani, l'ezetimibe ha aumentato il colesterolo nella bile della colecisti (vedere paragrafo 5.3). Anche se la rilevanza di questi dati preclinici per l'uomo è sconosciuta, la somministrazione concomitante di GOLTOR con i fibrati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Le raccomandazioni per la prescrizione di agenti interagenti sono riassunti nella seguente tabella (ulteriori dettagli sono inclusi nel testo; vedere anche i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

**Farmaci interagenti associati con aumento del rischio
di miopatia/rabdomiolisi**

Agenti interagenti	Raccomandazioni per la prescrizione
Potenti inibitori del CYP3A4, ad es., Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo Voriconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori dell'HIV-proteasi (ad es., nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporina Danazolo Gemfibrozil	Controindicato con GOLTOR
Altri Fibrati Acido fusidico	Non raccomandati con GOLTOR
Niacina (acido nicotinico) (≥ 1 g/die)	Per pazienti asiatici, non raccomandata con GOLTOR
Amiodarone Amlodipina Verapamil Diltiazem Niacina (≥ 1 g/die) Elbasvir Grazoprevir	Non superare 10 mg/20 mg di GOLTOR al giorno
Lomitapide	Nei pazienti con IF omozigote, non superare 10 mg/40 mg di GOLTOR al giorno
Daptomicina	Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di GOLTOR nei pazienti che assumono daptomicina a meno che i benefici della somministrazione concomitante non superino il rischio (vedere paragrafo 4.4)
Ticagrelor	Non sono raccomandate dosi superiori di GOLTOR 10/40 mg al giorno
Succo di pompelmo	Evitare il succo di pompelmo quando si assume GOLTOR

Effetti di altri medicinali su GOLTOR

GOLTOR

Niacina: in uno studio su 15 adulti sani, l'uso concomitante di GOLTOR (10 mg/20 mg al giorno per 7 giorni) ha prodotto un piccolo incremento nei valori medi di AUC della niacina (22 %) e dell'acido nicotinurico (19 %), somministrati come NIASPAN compresse a rilascio prolungato (1.000 mg per 2 giorni e 2.000 mg per 5 giorni assunti dopo una prima colazione a basso contenuto di grassi). Nello stesso studio, l'uso concomitante di NIASPAN ha prodotto un lieve incremento nei valori medi di AUC di ezetimibe (9 %), di ezetimibe totale (26 %), della simvastatina (20 %) e della simvastatina acida (35 %) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica con dosi più alte di simvastatina.

Ezetimibe

Antiacidi: la somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito la velocità di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione della velocità di assorbimento non è considerata significativa dal punto di vista clinico.

Colestiramina: la somministrazione concomitante di colestiramina ha diminuito l'area media 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 GOLTOR alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Ciclosporina: in uno studio su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina > 50 mL/min a dosi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe ha dato luogo a un incremento di 3,4 volte (intervallo di 2,3 – 7,9 volte) della AUC media per l'ezetimibe totale rispetto a una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio e trattata con ezetimibe da solo (n=17). In un differente studio, un paziente con trapianto renale con compromissione renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali, ha mostrato un'esposizione totale all'ezetimibe superiore di 12 volte comparata a quella dei relativi controlli trattati con ezetimibe da solo. In uno studio crossover a due periodi, su dodici soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con ciclosporina 100 mg in dose singola al giorno 7 ha dato luogo ad un incremento medio del 15 % della AUC della ciclosporina (intervallo compreso fra una diminuzione del 10 % e un aumento del 51 %) rispetto a una dose singola di 100 mg di ciclosporina da sola. Non sono stati eseguiti studi controllati sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sulla esposizione a ciclosporina in pazienti con trapianto renale. La somministrazione concomitante di GOLTOR e ciclosporina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Fibrati: la somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato le concentrazioni totali di ezetimibe di circa 1,5 e 1,7 volte, rispettivamente. Sebbene tali aumenti non siano ritenuti significativi dal punto di vista clinico, la somministrazione concomitante di GOLTOR con gemfibrozil è controindicata e con altri fibrati non è raccomandata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Simvastatina

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rabdomiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori dell'HIV-proteasi (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo a un incremento superiore a 10 volte dell'esposizione della simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari a 11 volte dell'esposizione della simvastatina acida.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori dell'HIV-proteasi (ad es. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat è controindicata, come pure con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC di circa 5 volte o più) non è evitabile, la terapia con GOLTOR deve essere sospesa (e deve essere valutato l'uso di un'altra statina) nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa GOLTOR con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: fluconazolo, verapamil, o diltiazem (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ticagrelor: la co-somministrazione di ticagrelor con simvastatina ha aumentato la C_{max} di simvastatina dell'81 % e l'AUC del 56 % e ha aumentato la C_{max} della simvastatina acida del 64 % e l'AUC del 52 % con alcuni aumenti individuali pari a 2-3 volte. La co-somministrazione di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno può causare reazioni avverse della simvastatina e deve essere valutata rispetto ai potenziali benefici. Non è stato osservato alcun effetto di simvastatina sui livelli plasmatici di ticagrelor. Non è raccomandato l'uso concomitante di ticagrelor con dosi di simvastatina superiori a 40 mg.

Fluconazolo: Sono stati segnalati rari casi di rhabdomiolisi associati con la somministrazione concomitante di simvastatina e fluconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina: il rischio di miopatia/rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di ciclosporina con GOLTOR; pertanto l'uso con ciclosporina è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, è stato mostrato come la ciclosporina aumenti l'AUC degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi. L'aumento dell'AUC di simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4 e/o OATP1B1.

Danazolo: il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con GOLTOR; pertanto, l'uso con danazolo è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Gemfibrozil: gemfibrozil aumenta l'AUC del metabolita acido della simvastatina di 1,9 volte, probabilmente a causa dell'inibizione della glucuronidazione e/o OATP1B1 (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La somministrazione concomitante con gemfibrozil è controindicata.

Acido fusidico: il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (sia essa di farmacodinamica o di farmacocinetica, o di entrambe) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione. La co-somministrazione di questa combinazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi gli agenti.

Se è necessario il trattamento con acido fusidico per via sistemica, il trattamento con GOLTOR deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

Amiodarone: il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con simvastatina (vedere paragrafo 4.4). In uno studio clinico, è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Pertanto, la dose di GOLTOR non deve essere superiore a 10 mg/20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con amiodarone.

Calcio-antagonisti

- *Verapamil*: il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di verapamil con simvastatina 40 mg o 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di simvastatina con verapamil ha dato luogo a un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione della simvastatina acida presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. La dose di GOLTOR non deve pertanto superare 10 mg/20 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con verapamil.
- *Diltiazem*: il rischio di miopatia e rhabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di diltiazem con simvastatina 80 mg (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica la somministrazione concomitante di diltiazem e simvastatina ha causato un aumento di 2,7 volte dell'esposizione della simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. La dose di GOLTOR non deve pertanto superare 10 mg/20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con diltiazem.
- *Amlodipina*: i pazienti in terapia concomitante con amlodipina e simvastatina hanno un aumentato rischio di miopatia. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di amlodipina

ha causato un aumento di 1,6 volte dell'esposizione della simvastatina acida. La dose di GOLTOR non deve pertanto superare 10 mg/20 mg al giorno in pazienti in terapia concomitante con amlodipina.

Lomitapide: il rischio di miopatia e rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di lomitapide con simvastatina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, in pazienti con IF omozigote, la dose di GOLTOR non deve superare 10 mg/40 mg al giorno nei pazienti in terapia concomitante con lomitapide.

Moderati Inibitori del CYP3A4: i pazienti che assumono altri medicinali di cui è nota la capacità di avere un moderato effetto inibitorio sul CYP3A4 quando usati in concomitanza con GOLTOR, particolarmente con le dosi più alte di GOLTOR, possono avere un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della proteina di trasporto OATP1B1: la simvastatina acida è un substrato della proteina di trasporto OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali che sono inibitori della proteina di trasporto OATP1B1 può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina acida e ad un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Inibitori della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP): la somministrazione concomitante di medicinali inibitori di BCRP, inclusi prodotti contenenti elbasvir o grazoprevir, può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Succo di pompelmo: il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di simvastatina e grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo ha dato luogo ad un aumento di 7 volte dell'esposizione della simvastatina acida. Anche l'assunzione di 240 mL di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo a un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con GOLTOR deve pertanto essere evitata.

Colchicina: ci sono state segnalazioni di miopatia e rhabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina, in pazienti con compromissione renale. Si consiglia uno stretto monitoraggio clinico di tali pazienti che assumono questa combinazione.

Rifampicina: poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4, i pazienti che intraprendono una terapia a lungo termine con rifampicina (ad es. il trattamento della tubercolosi) possono andare incontro a perdita di efficacia della simvastatina. In uno studio di farmacocinetica in volontari sani, l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) per la simvastatina acida era diminuita del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

Niacina: casi di miopatia/rhabdomiolisi sono stati osservati con simvastatina co-somministrata con dosi di niacina in grado di modificare il profilo lipidico (≥ 1 g/die) (vedere paragrafo 4.4).

Daptomicina: il rischio di miopatia e/o rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante degli inibitori della HMG-CoA reduttasi (ad es., simvastatina ed ezetimibe/simvastatina) e daptomicina (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di GOLTOR sulla farmacocinetica di altri medicinali

Ezetimibe

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

Anticoagulanti: in uno studio su dodici uomini adulti sani la somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg in monosomministrazione giornaliera) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina. Vi sono state, tuttavia, segnalazioni post-marketing di incrementi dell'International Normalised Ratio (INR) in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe al warfarin o al

fluindione. Se GOLTOR viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico o al fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Simvastatina: la simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Non è pertanto attesa una azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4.

Anticoagulanti orali: in due studi clinici, uno in volontari normali e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha potenziato moderatamente l'effetto degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevato. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con GOLTOR e abbastanza frequentemente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati ad intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di GOLTOR viene modificata o la somministrazione viene interrotta, occorre ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti.

Popolazione pediatrica

Studi d'interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione di farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza deve avere un impatto trascurabile sul rischio a lungo termine associato con l'ipercolesterolemia primaria.

GOLTOR

GOLTOR è controindicato durante la gravidanza. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di GOLTOR durante la gravidanza. Studi sugli animali sulla terapia di associazione hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Simvastatina

Non è stata stabilita la sicurezza della simvastatina nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettica di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre alla simvastatina o a un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente da escludere un aumento nelle anomalie congenite pari a 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con simvastatina o altri inibitori della HMG-CoA reduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con simvastatina può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. Per questa ragione, GOLTOR non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con GOLTOR deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Ezetimibe

Non sono disponibili dati di studi clinici sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza.

Allattamento

GOLTOR è controindicato durante l'allattamento. Studi sui ratti hanno mostrato che l'ezetimibe viene escreto nel latte. Non è noto se i componenti attivi di GOLTOR siano secreti nel latte umano (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Ezetimibe

Non sono disponibili dati di studi clinici relativi agli effetti di ezetimibe sulla fertilità nell'uomo. Ezetimibe non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti di sesso maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

Simvastatina

Non sono disponibili dati di studi clinici relativi agli effetti della simvastatina sulla fertilità nell'essere umano. La simvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia in caso di guida o uso di macchinari deve essere tenuto presente che è stata segnalata la comparsa di capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di GOLTOR (o della somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina equivalente a GOLTOR) è stata valutata in circa 12.000 pazienti negli studi clinici.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante studi clinici di GOLTOR in pazienti trattati con GOLTOR (n = 2.404) e con un'incidenza superiore rispetto al placebo (n = 1.340), in pazienti trattati con GOLTOR (n = 9.595) e con un'incidenza superiore rispetto alle statine somministrate da sole (n = 8.883) in studi clinici di ezetimibe o simvastatina, e/o segnalate dall'uso post-marketing con GOLTOR o ezetimibe o simvastatina. Tali reazioni sono riportate nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) incluse segnalazioni isolate e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1
Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	trombocitopenia; anemia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto rara	anafilassi
Non nota	ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	
Non comune	disturbo del sonno; insonnia
Non nota	depressione
Patologie del sistema nervoso	
Non comune	capogiro; cefalea; parestesia
Non nota	neuropatia periferica; compromissione della memoria; miastenia gravis

Patologie dell'occhio	
Raro	visione offuscata; compromissione della visione
Non nota	miastenia oculare
Patologie vascolari	
Non nota	vampata di calore; ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	tosse; dispnea; malattia interstiziale polmonare (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	
Non comune	dolore addominale; disturbo addominale; dolore nella porzione superiore dell'addome; dispepsia; flatulenza; nausea; vomito; distensione dell'addome; diarrea; bocca secca; malattia da reflusso gastroesofageo
Non nota	stipsi; pancreatite; gastrite
Patologie epatobiliari	
Non nota	epatite/ittero; insufficienza epatica fatale e non fatale; colelitiasi; colecistite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	prurito; eruzione cutanea; orticaria
Molto rara	eruzioni lichenoidi da farmaco
Non nota	alopecia; eritema multiforme; angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	mialgia
Non comune	artralgia; spasmi muscolari; debolezza muscolare; disturbo muscoloscheletrico; dolore al collo; dolore alle estremità; dolore dorsale; dolore muscoloscheletrico
Molta rara	rottura muscolare
Non nota	crampi muscolari; miopatia* (inclusa miosite); rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4); tendinopatia, talvolta complicata da rottura; miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Molto rara	ginecomastia
Non nota	disfunzione erettile;
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	astenia; dolore toracico; stanchezza; malessere; edema periferico
Non nota	dolore
Esami diagnostici	
Comune	ALT e/o AST aumentata; CK ematica aumentata
Non comune	bilirubina ematica aumentata; acido urico ematico aumentato; gamma-glutamilttransferasi aumentata; rapporto internazionale normalizzato aumentato; proteine urinarie presenti; peso diminuito
Non nota	fosfatasi alcalina elevata; prova di funzionalità epatica anormale

* In uno studio clinico, la miopatia si è verificata comunemente in pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto a pazienti trattati con 20 mg/die (1,0 % vs 0,02 %, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

** Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM), una miopatia autoimmune, durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da: debolezza muscolare prossimale persistente e da creatinichinasi sierica elevata, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine; biopsia muscolare che mostra una miopatia necrotizzante senza una significativa infiammazione; miglioramento con agenti immunosoppressivi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio 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 % (4 pazienti) dei pazienti del gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto al 2 % (2 pazienti) dei 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.

Questo studio non era adatto per confrontare reazioni avverse farmacologiche rare.

Pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS

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

Pazienti con malattia renale cronica

Nello Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto oltre 9.000 pazienti trattati con GOLTOR 10 mg/20 mg al giorno (n=4.650) o con placebo (n=4.620), i profili di sicurezza sono stati paragonabili durante un periodo mediano di follow-up di 4,9 anni. In questo studio, sono stati registrati soltanto gli eventi avversi seri e le interruzioni dovute a qualsiasi evento avverso. I tassi di interruzione dovuta a eventi avversi sono stati paragonabili (10,4 % nei pazienti trattati con GOLTOR, 9,8 % nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia/rhabdmiolisi è stata 0,2 % nei pazienti trattati con GOLTOR e 0,1 % nei pazienti trattati con placebo. Aumenti consecutivi delle transaminasi ($> 3 \times \text{LSN}$) si sono verificati nello 0,7 % dei pazienti trattati con GOLTOR rispetto allo 0,6 % dei pazienti trattati con placebo. (Vedere paragrafo 4.4). In questo studio, non ci sono stati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di eventi avversi pre-specificati, compresi cancro (9,4 % per GOLTOR; 9,5 % per il placebo), epatite, colecistectomia o complicazioni di calcoli biliari o pancreatite.

Valori di laboratorio

In studi di somministrazione concomitante, l'incidenza di aumenti clinicamente importanti delle transaminasi sieriche (ALT e/o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$, valori consecutivi) è stata di 1,7 % nei pazienti trattati con GOLTOR.

Questi aumenti sono stati generalmente asintomatici, non associati a colestasi, e sono rientrati ai valori basali dopo interruzione della terapia o nel corso del trattamento. (Vedere paragrafo 4.4)

Gli aumenti rilevanti dal punto di vista clinico della CK ($\geq 10 \times$ LSN) sono stati osservati nello 0,2 % dei pazienti trattati con GOLTOR.

Esperienza post-marketing

È stata segnalata raramente un'apparente sindrome da ipersensibilità che ha incluso alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindrome lupus-simile, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampate, dispnea e malessere.

Aumenti della HbA1c e dei livelli sierici di glucosio a digiuno sono stati segnalati con le statine, compresa la simvastatina.

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing di compromissione cognitiva (ad es., perdita della memoria, dimenticanza, amnesia, compromissione della memoria, confusione) associata con l'uso di statina, compresa la simvastatina. Le segnalazioni sono state generalmente non gravi, e reversibili dopo l'interruzione della terapia con statina, con tempi variabili per l'insorgenza dei sintomi (da 1 giorno ad anni) e la risoluzione dei sintomi (mediana di 3 settimane).

I seguenti ulteriori eventi avversi sono stati segnalati con alcune statine:

- Disturbi del sonno, compresi incubi
- Disfunzione sessuale
- Diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

GOLTOR

In caso di sovradosaggio, devono essere impiegate misure sintomatiche e di supporto. La somministrazione concomitante di ezetimibe (1.000 mg/kg) e simvastatina (1.000 mg/kg) è stata ben tollerata negli studi di tossicità acuta orale nei topi e nei ratti. In questi animali non sono stati osservati segni clinici di tossicità. La stima della DL₅₀ orale per entrambe le specie è stata ezetimibe ≥ 1.000 mg/kg/simvastatina ≥ 1.000 mg/kg.

Ezetimibe

Negli studi clinici, la somministrazione 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, è stata generalmente ben tollerata. Sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio; la maggior parte di essi non è stata associata ad effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati segnalati non sono stati gravi. Negli animali non è stata osservata alcuna tossicità dopo dosi singole per via orale di 5.000 mg/kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3.000 mg/kg in cani.

Simvastatina

Sono stati segnalati pochi casi di sovradosaggio; la massima dose assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ristabiliti senza postumi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori dell'HMG-CoA reduttasi in associazione con altri agenti farmacologici che modificano il profilo lipidico, codice ATC: C10BA02

GOLTOR (ezetimibe/simvastatina) è un prodotto ipolipemizzante che inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali e inibisce la sintesi endogena del colesterolo.

Meccanismo d'azione

GOLTOR

Il colesterolo plasmatico è derivato dall'assorbimento intestinale e dalla sintesi endogena. GOLTOR contiene ezetimibe e simvastatina, due composti ipolipemizzanti con meccanismi d'azione complementari. GOLTOR riduce i livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), C-LDL, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridi (TG), colesterolo delle lipoproteine non ad alta densità (C-non-HDL), e aumenta il colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) attraverso la doppia inibizione dell'assorbimento e della sintesi del colesterolo.

Ezetimibe

L'ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo. L'ezetimibe è attivo per via orale e ha un meccanismo d'azione che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (ad es., statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare dell'ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), 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 del colesterolo, determinando una diminuzione del passaggio del colesterolo intestinale al fegato; le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e questi due meccanismi distinti producono una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane su 18 pazienti ipercolesterolemici, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento intestinale del colesterolo del 54 % rispetto al placebo.

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 di vitamine liposolubili A e D.

Simvastatina

A seguito di ingestione orale, la simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma beta-idrossiacida attiva che ha una potente attività inibitoria sulla HMG-CoA reduttasi (3-idrossi-3metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA a mevalonato, un passaggio precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo.

La simvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di C-LDL sia normali che elevate. L'LDL si forma a partire dalla lipoproteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzata principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo dell'effetto di riduzione dell'LDL di simvastatina può riguardare sia la riduzione della concentrazione del colesterolo VLDL (C-VLDL) che l'induzione del recettore LDL, portando a una riduzione della produzione e a un aumento del catabolismo del C-LDL. Anche l'apolipoproteina B diminuisce sostanzialmente nel corso del trattamento con simvastatina. Inoltre, la simvastatina aumenta moderatamente il C-HDL e riduce i TG plasmatici. Come risultato di queste alterazioni, i rapporti tra colesterolo totale/C-HDL e C-LDL/C-HDL sono ridotti.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici controllati, GOLTOR ha ridotto significativamente C-totale, C-LDL, Apo B, TG ed il C-non-HDL, e ha aumentato C-HDL nei pazienti con ipercolesterolemia.

Prevenzione di eventi cardiovascolari

GOLTOR ha mostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con cardiopatia coronarica e storia di un evento di ACS.

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

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

L'endpoint primario era un composito costituito da morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori (ECM; definiti come infarto del miocardio non fatale, angina instabile documentata che richiedeva il ricovero in ospedale o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione coronarica verificatasi almeno 30 giorni dopo l'assegnazione randomizzata del trattamento) e ictus non fatale. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con GOLTOR ha fornito un beneficio ulteriore nel ridurre l'endpoint primario composito di 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 2.572 su 9.067 pazienti (tasso di Kaplan-Meier [KM] a 7-anni del 32,72 %) nel gruppo GOLTOR e in 2.742 su 9.077 pazienti (tasso di KM a 7-anni del 34,67 %) nel gruppo con simvastatina da sola. (Vedere Figura 1 e Tabella 2.) La mortalità totale è rimasta invariata in questo gruppo ad alto rischio (vedere Tabella 2).

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

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

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

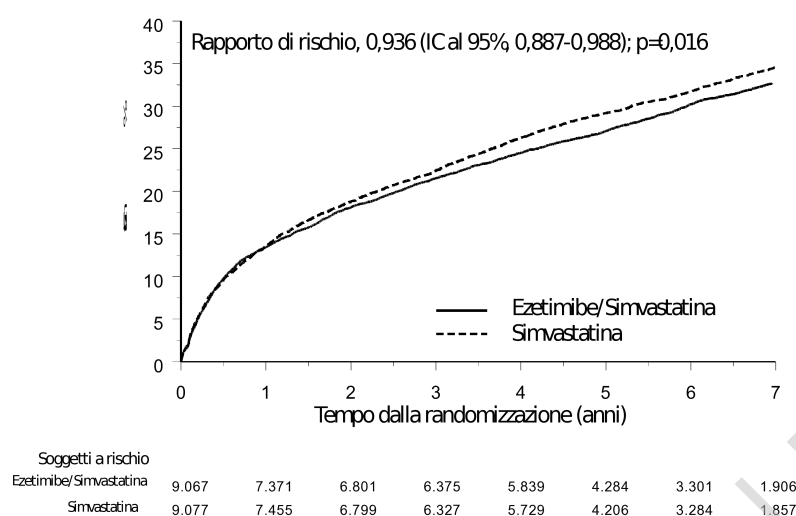


Tabella 2

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

Outcome	GOLTOR 10 mg/40 mg ^a (n=9.067)		Simvastatina 40 mg ^b (n=9.077)		Hazard Ratio (IC al 95%)	p-value
	N	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Endpoint primario composto di efficacia (Morte CV, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Endpoint secondario composto di efficacia						
Morte CHD, IM non fatale, rivascolarizzazione coronarica urgente dopo 30 giorni	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
ECM, ictus non fatale, morte (tutte le cause)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Morte CV, IM non fatale, angina instabile che richiedeva il ricovero in ospedale, qualsiasi tipo di rivascolarizzazione, ictus non fatale	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Componenti dell'endpoint primario composto e endpoint selezionati di efficacia (prima insorgenza dell'evento specificato ad ogni tempo)						
Morte cardiovascolare	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Evento coronarico maggiore:						

IM non fatale	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina instabile che richiedeva il ricovero in ospedale	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Rivascolarizzazione coronarica dopo 30 giorni	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ictus non fatale	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Tutti gli IM (fatali e non fatali)	977	13,13%	1.118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Tutti gli ictus (fatali e non fatali)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ictus non emorragico ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Ictus emorragico	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Morte per qualsiasi causa	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

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

^b 27% sono stati titolati a simvastatina 80 mg.

^c Stima di Kaplan-Meier a 7 anni.

^d Comprende ictus ischemico o ictus di tipo indeterminato.

Ipercolesterolemia primaria

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, di 8 settimane, 240 pazienti con ipercolesterolemia già in monoterapia con simvastatina 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 ezetimibe 10 mg o placebo in aggiunta alla loro preesistente terapia con simvastatina. Fra i pazienti trattati con simvastatina che non avevano raggiunto l'obiettivo di C-LDL al basale (~80%), un numero significativamente maggiore di pazienti randomizzati all'ezetimibe somministrato con simvastatina hanno raggiunto l'obiettivo di C-LDL all'endpoint dello studio rispetto ai pazienti randomizzati a placebo somministrato in concomitanza con simvastatina, 76 % e 21,5 %, rispettivamente.

Le riduzioni corrispondenti del C-LDL per ezetimibe o placebo somministrato in concomitanza a simvastatina sono state significativamente differenti (27 % e 3 %, rispettivamente). Inoltre ezetimibe, somministrato in concomitanza ad una terapia con simvastatina, ha diminuito in misura significativa il C-totale, l'Apo B, i TG rispetto al placebo somministrato in concomitanza a simvastatina.

In uno studio multicentrico in doppio cieco di 24 settimane, 214 pazienti con diabete mellito di tipo 2, trattati con tiazolidinedioni (rosiglitazone e pioglitazone) per un minimo di 3 mesi e simvastatina 20 mg per un minimo di 6 settimane con un C-LDL medio di 2,4 mmol/L (93 mg/dL), sono stati randomizzati a ricevere o simvastatina 40 mg o la somministrazione concomitante di principi attivi equivalenti a GOLTOR 10 mg/20 mg. GOLTOR 10 mg/20 mg è risultato significativamente più efficace rispetto al raddoppiamento della dose di simvastatina a 40 mg nel ridurre ulteriormente il C-LDL (-21 % e 0 %, rispettivamente), il C-totale (-14 % e -1 %, rispettivamente), l'ApoB (-14 % e -2 %, rispettivamente), e il C-non-HDL (-20 % e -2 %, rispettivamente) oltre le riduzioni osservate con simvastatina 20 mg. I risultati per il C-HDL e i TG fra i due gruppi di trattamento non sono stati significativamente differenti. I risultati non sono stati influenzati dal tipo di trattamento con tiazolidinedioni.

L'efficacia dei diversi dosaggi di GOLTOR (da 10 mg/10 mg a 10 mg/80 mg/die) è stata dimostrata in uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, di 12 settimane, che ha incluso tutti i dosaggi disponibili di GOLTOR e tutti i relativi dosaggi di simvastatina.

Nel confronto dei pazienti trattati con tutti i dosaggi di GOLTOR con i pazienti trattati con tutti i dosaggi di simvastatina, GOLTOR ha ridotto in misura significativa C-totale, C-LDL e TG (vedere Tabella 3) e anche Apo B (-42 % e -29 %, rispettivamente), C-non HDL (-49 % e -34 %, rispettivamente) e proteina C reattiva (-33 % e -9 %, rispettivamente). Gli effetti di GOLTOR sul C-HDL sono risultati simili agli effetti osservati con simvastatina. Un'ulteriore analisi ha mostrato che GOLTOR ha aumentato in misura significativa il C-HDL rispetto al placebo.

Tabella 3
Risposta a GOLTOR nei pazienti con ipercolesterolemia primaria
(variazione media^a % dal basale in assenza di trattamento^b)

Trattamento (Dose giornaliera)	N	C totale	C-LDL	C-HDL	TG ^a
Dati combinati (tutte le dosi di GOLTOR) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Dati combinati (tutte le dosi di simvastatina) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimibe 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
GOLTOR per dose					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatina per dose					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Per i trigliceridi, deviazione mediana % dal basale

^b Basale – non in trattamento farmacologico ipolipemizzante

^c Dosi combinate di GOLTOR (10/10-10/80) hanno ridotto significativamente C- totale, C-LDL e TG, rispetto a simvastatina, e hanno aumentato significativamente il C-HDL rispetto al placebo.

In uno studio con disegno simile, i risultati per tutti i parametri lipidici sono risultati generalmente coerenti. In una analisi combinata di questi due studi, la risposta lipidica a GOLTOR è stata simile in pazienti con livelli di TG maggiori o minori di 200 mg/dl.

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

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

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

GOLTOR contiene simvastatina. In due ampi studi clinici controllati con placebo, *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (20-40 mg; N=4.444 pazienti) e *Heart Protection Study* (40 mg; N=20.536 pazienti), è stato valutato l'effetto della terapia con simvastatina in pazienti ad alto rischio di eventi coronarici dovuti a cardiopatia coronarica in atto, diabete, vasculopatia periferica, anamnesi di ictus o di altre malattie cerebrovascolari. Il trattamento con simvastatina ha dato prova di ridurre: il rischio di mortalità globale attraverso la riduzione dei decessi dovuti a CHD; il rischio di infarto del miocardio non fatale e di ictus; e la necessità di intervento chirurgico con procedure di rivascolarizzazione coronarica e non-coronarica.

Lo Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) ha valutato l'effetto del trattamento con simvastatina 80 mg rispetto a 20 mg (follow-up mediano di 6,7 anni) sugli eventi vascolari maggiori (MVEs; definiti come cardiopatia ischemica fatale, infarto del miocardio non fatale, procedura di rivascolarizzazione coronarica, ictus non-fatale o fatale, o procedura di rivascolarizzazione periferica) in 12.064 pazienti con anamnesi di infarto del miocardio. Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di MVEs tra i 2 gruppi; simvastatina 20 mg (n = 1.553; 25,7 %) vs. simvastatina 80 mg (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94, IC 95 %: da 0,88 a 1,01. La differenza assoluta nel livello di C-LDL tra i due gruppi nel corso dello studio è stata di $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. I profili di sicurezza sono stati simili tra i due gruppi di trattamento ad eccezione dell'incidenza di miopatia che è stata approssimativamente dell'1,0 % per i pazienti trattati con simvastatina 80 mg rispetto allo 0,02 % per i pazienti trattati con 20 mg. Approssimativamente la metà di questi casi di miopatia si è verificata durante il primo anno di trattamento. L'incidenza di miopatia durante ogni anno successivo di trattamento è stata approssimativamente dello 0,1 %.

Popolazione pediatrica

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 142 ragazzi (stadio di Tanner II e stadi superiori) e 106 ragazze in post-menarca, dai 10 ai 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-somministrate o simvastatina 40 mg da sola per le successive 27 settimane, e successivamente ezetimibe e simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) co-somministrate in aperto per 20 settimane.

Alla settimana 6, ezetimibe co-somministrato con simvastatina (tutti i dosaggi) 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 (tutti i dosaggi). I risultati sono stati simili tra i due gruppi di trattamento per i TG e il C-HDL (-17 % vs -12 % e +7 % vs +6 %, rispettivamente). Alla settimana 33, i risultati sono stati coerenti con quelli della settimana 6 e significativamente più pazienti in trattamento con ezetimibe e simvastatina 40 mg (62 %) hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico ideale secondo NCEP AAP (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) per quanto riguarda i valori di C-LDL rispetto ai pazienti in trattamento con simvastatina 40 mg (25 %). Alla settimana 53, fine del periodo di estensione in aperto, sono stati mantenuti gli effetti sui parametri lipidici.

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

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con GOLTOR in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipercolesterolemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

È stato effettuato uno studio in doppio cieco, randomizzato, di 12 settimane, in pazienti con una diagnosi clinica e/o genotipica di IF omozigote. Sono stati analizzati i dati di un sottogruppo di pazienti (n=14) trattati con simvastatina 40 mg al basale. L'aumento del dosaggio di simvastatina da 40 mg a 80 mg (n=5) ha prodotto una riduzione del C-LDL del 13 % dal basale rispetto alla simvastatina 40 mg. La somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina equivalente a GOLTOR (10 mg/40 mg e 10 mg/80 mg combinate, n=9) ha prodotto una riduzione di C-LDL del 23 % dal basale rispetto alla simvastatina 40 mg. Nei pazienti in somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina equivalenti a GOLTOR (10 mg/80 mg, n=5), è stata prodotta una riduzione del C-LDL del 29 % dal basale rispetto a simvastatina 40 mg.

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 9.438 pazienti con malattia renale cronica, un terzo dei quali era in dialisi al basale. Un totale di 4.650 pazienti sono stati assegnati a GOLTOR 10/20 e 4.620 a placebo, e sono stati seguiti per un periodo mediano di 4,9 anni. I pazienti avevano un'età media di 62 anni e 63 % erano di sesso maschile, 72 % caucasici, 23 % diabetici e, per quelli non in dialisi, il tasso medio stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) era 26,5 ml/min/1,73 m². Non c'era alcun criterio d'inclusione nello studio basato sui lipidi. Il C-LDL medio al basale era 108 mg/dl. Dopo un anno, includendo i pazienti che non assumevano più il medicinale in studio, il C-LDL è stato ridotto del 26 % rispetto al placebo dalla simvastatina 20 mg da sola e del 38 % da GOLTOR 10 mg/20 mg.

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

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

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

Le componenti individuali degli MVE in tutti i pazienti randomizzati sono riportate nella Tabella 4. GOLTOR ha ridotto significativamente il rischio di ictus e di qualsiasi rivascularizzazione, con differenze numeriche non significative in favore di GOLTOR per infarto del miocardio non fatale e morte cardiaca.

Tabella 4
Eventi vascolari maggiori per gruppo di trattamento in tutti i pazienti randomizzati nello SHARP^a

<u>Outcome</u>	<u>GOLTOR</u> <u>10/20</u> (N=4.650)	<u>Placebo</u> (N=4.620)	<u>Rapporto di</u> <u>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 per intenzione di trattamento su tutti i pazienti dello SHARP randomizzati a GOLTOR o placebo al basale o a 1 anno

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

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

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 media di 4,4 anni condotto su 1.873 pazienti con stenosi aortica asintomatica (AS), documentata tramite 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 (ECM) 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 mg/40 mg non ha ridotto in modo significativo il rischio di ECM. L'outcome primario si è verificato in 333 pazienti (35,3 %) nel gruppo ezetimibe/simvastatina e 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 non è certa in quanto nello studio più grande SHARP il numero totale di pazienti con qualsiasi tipo di cancro incidente (438 nel gruppo ezetimibe/simvastatina versus 439 nel gruppo placebo) non era diverso. Inoltre, nello studio IMPROVE-IT il numero totale di pazienti con qualsiasi nuovo tumore maligno (853 nel gruppo ezetimibe/simvastatina versus 863 nel gruppo simvastatina) non differiva significativamente e pertanto il risultato dello studio SEAS non poteva essere confermato dallo SHARP o dall'IMPROVE-IT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative durante la somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina.

Assorbimento

GOLTOR

GOLTOR è bioequivalente alla somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina.

Ezetimibe

A seguito di somministrazione orale, l'ezetimibe viene assorbito rapidamente ed estensivamente coniugato al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per ezetimibe. La biodisponibilità assoluta di ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto per un'iniezione.

La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o non grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale di ezetimibe somministrato in compresse da 10 mg.

Simvastatina

La disponibilità del β -idrossiacido attivo per la circolazione sistemica dopo una dose orale di simvastatina è risultata essere inferiore al 5 % della dose, in linea con l'estesa estrazione epatica di primo passaggio. I metaboliti principali della simvastatina presenti nel plasma umano sono il β -idrossiacido e quattro altri metaboliti attivi.

I profili plasmatici di entrambi gli inibitori totali e attivi non sono stati modificati dalla somministrazione di simvastatina subito prima di un pasto standard rispetto al digiuno.

Distribuzione

Ezetimibe

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

Simvastatina

Sia la simvastatina che il β -idrossiacido sono legati alle proteine plasmatiche umane (95 %).

Le farmacocinetiche delle dosi singole e multiple di simvastatina hanno mostrato che non si è verificato accumulo del farmaco dopo dosi multiple. In tutti gli studi di farmacocinetica di cui sopra, la massima concentrazione plasmatica degli inibitori si è verificata da 1,3 a 2,4 ore post-dose.

Biotrasformazione

Ezetimibe

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

Simvastatina

La simvastatina è un lattone inattivo che è rapidamente idrolizzato *in vivo* nel corrispondente β -idrossiacido, un potente inibitore dell'HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene principalmente a livello epatico; il tasso di idrolisi nel plasma umano è molto lento.

Nell'uomo la simvastatina è ben assorbita e va incontro a una pronta estrazione di primo passaggio a livello epatico. L'estrazione nel fegato è dipendente dal flusso ematico epatico. Il fegato è il suo sito primario di azione, con successiva escrezione di sostanze equivalenti nella bile. La disponibilità del farmaco attivo nella circolazione sistemica è pertanto bassa.

Dopo somministrazione endovenosa del metabolita β -idrossiacido, l'emivita media di esso è stata di 1,9 ore.

Eliminazione

Ezetimibe

A seguito di somministrazione orale di ^{14}C ezetimibe (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale rendeva conto 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.

Simvastatina

La simvastatina acida è attivamente trasportata negli epatociti tramite il carrier OATP1B1.

La simvastatina è un substrato della proteina BCRP trasportatrice di efflusso.

Dopo somministrazione di una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13 % della radioattività è stata escreta nelle urine ed il 60 % nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta le sostanze equivalenti escrete nella bile così come il farmaco non assorbito. Dopo la somministrazione endovenosa del metabolita β -idrossiacido, solo una media dello 0,3 % della dose endovenosa è stata escreta nelle urine come inibitori.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

L'assorbimento e il metabolismo dell'ezetimibe sono simili nei bambini e negli adolescenti (dai 10 ai 18 anni) e negli adulti. Sulla base dell'ezetimibe totale non vi sono differenze farmacocinetiche fra adolescenti e adulti. I dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica < 10 anni di età non sono disponibili. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e adolescenti comprende pazienti con IF omozigote, IF eterozigote o sitosterolemia. (Vedere paragrafo 4.2)

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 e il profilo di sicurezza sono paragonabili fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe. (Vedere paragrafo 4.2)

Compromissione epatica

A seguito della somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe, l'area media sotto la curva (AUC) 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 e al giorno 14 rispetto ai soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione ad ezetimibe in pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio di Child Pugh > 9), l'ezetimibe non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

Compromissione renale

Ezetimibe

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (n=8; CrCl media ≤ 30 ml/min), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n=9). (Vedere paragrafo 4.2)

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.

Simvastatina

In uno studio con pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), le concentrazioni plasmatiche degli inibitori totali dopo una dose singola di un inibitore della HMG-CoA riduttasi correlato sono risultate di circa due volte superiori rispetto a quelle di volontari sani.

Sesso

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente maggiori (circa 20 %) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili fra uomini e donne trattati con ezetimibe.

Polimorfismo SLCO1B1

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 hanno una attività di OATP1B1 ridotta. L'esposizione media (AUC) al principale metabolita attivo, la simvastatina acida, è del 120 % nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e del 221 % negli omozigoti (CC) rispetto a quella dei pazienti che hanno il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18 % nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione alla simvastatina acida, che può determinare un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

GOLTOR

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e simvastatina gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli associati tipicamente con le statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e/o 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 al dosaggio terapeutico nell'uomo (circa 20 volte il livello di AUC per la simvastatina e 1.800 volte il livello di AUC per il metabolita attivo). Non vi è stata evidenza che la somministrazione concomitante di ezetimibe abbia avuto effetti sul potenziale miotossico della simvastatina.

In cani in somministrazione concomitante con ezetimibe e statine, a basse esposizioni (≤ 1 volta l'AUC nell'uomo) sono stati osservati alcuni effetti epatici. Sono stati osservati aumenti marcati degli enzimi epatici (ALT, AST) in assenza di necrosi tissutale. In cani in somministrazione concomitante con ezetimibe e simvastatina sono state osservate alterazioni patologiche dei reperti istologici (iperplasia dei dotti biliari,

accumulo di pigmento, infiltrazione di cellule mononucleate ed epatociti piccoli). Queste alterazioni non sono andate incontro ad evoluzione con esposizioni a dosi prolungate fino a 14 mesi. Dopo l'interruzione dell'esposizione è stato osservato un recupero globale dei risultati dei test epatici. Si tratta di dati in linea con quelli descritti con gli inibitori del HMG-CoA o attribuiti ai livelli molto limitati di colesterolo raggiunti nei cani in studio.

La somministrazione concomitante di ezetimibe e simvastatina non è risultata teratogena nei ratti. In conigli femmina in gravidanza è stato osservato un limitato numero di deformità scheletriche (fusione delle vertebre caudali, ridotto numero delle vertebre caudali).

In una serie di saggi *in vivo* e *in vitro* l'ezetimibe, somministrato da solo o in somministrazione concomitante con simvastatina, non ha mostrato potenziale genotossico.

Ezetimibe

Studi su animali di tossicità cronica con ezetimibe non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. Nel cane trattato per 4 settimane con ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/die) la concentrazione di colesterolo nella bile è aumentata da un fattore di 2,5 a 3,5. Tuttavia, in uno studio di un anno sul cane trattato con dosi fino a 300 mg/kg/die non è stato osservato un aumento di incidenza di colelitiasi o altri effetti epatobiliari. Il valore clinico di questi dati per l'uomo non è noto. Non può essere escluso un rischio di litogenesi associato con l'uso terapeutico dell'ezetimibe.

I test di carcinogenesi a lungo termine sull'ezetimibe sono risultati negativi.

L'ezetimibe non ha alcun effetto sulla fertilità in entrambi i sessi nel ratto, non è stata rilevata teratogenicità nel ratto o nel coniglio, né è stato alterato lo sviluppo pre o postnatale. L'ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in femmine di ratto e coniglio gravide che avevano ricevuto dosi multiple di 1.000 mg/kg/die.

Simvastatina

Sulla base di studi animali convenzionali di farmacodinamica, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e carcinogenesi, non vi sono per il paziente altri rischi oltre a quelli attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate sia nel ratto che nel coniglio, la simvastatina non ha dato luogo a malformazioni fetali e non ha prodotto effetti su fertilità, funzione riproduttiva o sviluppo neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Butilidrossianisolo
Acido citrico monoidrato
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Propile gallato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

GOLTOR 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg e 10 mg/40 mg

Flaconi di colore bianco in polietilene ad alta densità (HDPE), con sigillo in alluminio, chiusura a prova di bambino in polipropilene e gel di silice come essiccante, contenenti 100 compresse.

GOLTOR 10 mg/10 mg

Blister in PVC/alluminio/poliammide orientata saldato ad un foglio di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, confezione multipla contenente 98 (2 scatole da 49), 100 o 300 compresse.

Blister monodose in PVC/alluminio/poliammide orientata saldato ad un foglio di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 30, 50, 100 o 300 compresse.

GOLTOR 10 mg/20 mg e 10 mg/40 mg

Blister opaco in policlorotrifluoroetilene/PVC saldato ad un foglio di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezione da 90 compresse.

GOLTOR 10 mg/20 mg

Blister opaco in policlorotrifluoroetilene/PVC saldato ad un foglio di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 o 300 compresse.

Blister monodose in policlorotrifluoroetilene/PVC saldato ad un foglio di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 30, 50, 100 o 300 compresse.

GOLTOR 10 mg/40 mg e 10 mg/80 mg

Blister opaco in policlorotrifluoroetilene/PVC saldato ad un foglio di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, confezione multipla contenente 98 (2 scatole da 49), 100 o 300 compresse.

Blister monodose in policlorotrifluoroetilene/PVC saldato ad un foglio di alluminio mediante resina vinilica. Le compresse possono essere estratte mediante pressione sull'alveolo in materiale plastico. Confezioni da 30, 50, 100 o 300 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ADDENDA PHARMA Srl
Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO)

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

100 compresse in flacone da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678011
7 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678023
10 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678035
14 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678047
28 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678050
30 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678100
50 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678062
56 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678074
84 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678605
98 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678086
2 x 49 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678643
100 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678098
300 compresse in blister da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678112
30 compresse in blister monodose da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678124
50 compresse in blister monodose da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678136
100 compresse in blister monodose da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678148
300 compresse in blister monodose da 10 mg/10 mg	AIC n. 036678163
100 compresse in flacone da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678151
7 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678175
10 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678187
14 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678199
28 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678201
30 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678213
50 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678225
56 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678237
84 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678617
98 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678249
100 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678252
300 compresse in blister da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678264
30 compresse in blister monodose da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678276
50 compresse in blister monodose da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678288
100 compresse in blister monodose da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678290
300 compresse in blister monodose da 10 mg/20 mg	AIC n. 036678302
100 compresse in flacone da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678314
7 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678326
10 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678338
14 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678340
28 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678353

30 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678365
50 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678377
56 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678389
84 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678629
2x49 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678391
98 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678656
100 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678403
300 compresse in blister da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678415

30 compresse in blister monodose da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678427
50 compresse in blister monodose da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678439
100 compresse in blister monodose da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678441
300 compresse in blister monodose da 10 mg/40 mg	AIC n. 036678454

7 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678466
10 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678478
14 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678480
28 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678492
30 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678504
50 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678516
56 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678528
84 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678631
98 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678668
2x49 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678530
100 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678542
300 compresse in blister da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678555

30 compresse in blister monodose da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678567
50 compresse in blister monodose da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678579
100 compresse in blister monodose da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678581
300 compresse in blister monodose da 10 mg/80 mg	AIC n. 036678593

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 agosto 2005

Data del rinnovo più recente: 24 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO