

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CORINTUS 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 63 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse da bianco a bianco sporco, a forma di capsula, di dimensione 8mm x 4mm, con impresso "713" su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria

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

CORINTUS in monoterapia è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta nei pazienti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non-familiare) per i quali le statine sono considerate inappropriate o non sono tollerate.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

CORINTUS è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) in pazienti con patologie coronariche (CHD) e una storia di sindrome coronarica acuta (SCA), quando aggiunto ad una terapia in corso con statina o iniziato in concomitanza con una statina.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

CORINTUS somministrato con una statina, è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con IF omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche ad ulteriori misure terapeutiche (ad esempio aferesi delle LDL).

Sitosterolemia omozigote (Fitosterolemia)

CORINTUS è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta nei pazienti con sitosterolemia familiare omozigote.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il paziente deve essere sottoposto ad una regime alimentare a basso contenuto di lipidi e deve proseguire la dieta durante il trattamento con CORINTUS.

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

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

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

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

Co-somministrazione con sequestranti di acidi biliari

La somministrazione di CORINTUS deve essere ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di sequestranti di acidi biliari

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

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

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

Quando CORINTUS è somministrato con una statina, devono essere considerate le istruzioni di dosaggio della statina nei bambini.

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

Pazienti con compromissione epatica

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

Pazienti con danno renale

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

4.3 Controindicazioni

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

Quando si somministra CORINTUS in concomitanza con una statina, si deve far riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di quel particolare medicinale.

La terapia concomitante con CORINTUS e una statina è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento.

CORINTUS, somministrato in concomitanza con una statina, è controindicato nei pazienti con malattie del fegato attive o un persistente e inspiegabile aumento delle transaminasi sieriche.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando CORINTUS è somministrato in concomitanza con una statina, si deve far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di quel particolare medicinale.

Enzimi del fegato

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

Nello studio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18,144 pazienti con patologie coronariche e una storia di SCA sono stati randomizzati a ricevere 10/40 mg di ezetimibe/simvastatina al giorno (n=9067) o 40 mg di simvastatina al giorno (n=9077). Durante un follow-up mediano di 6 anni, l'incidenza dell'aumento consecutivo delle transaminasi (≥ 3 XLSN) è stata del 2.5% per ezetimibe/simvastatina e del 2.3% per la simvastatina. (Vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico controllato in cui più di 9000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere 10 mg di ezetimibe in combinazione con 20 mg di simvastatina al giorno (n=4650) o con placebo (n=4620), (periodo di follow-up mediano di 4.9 anni), l'incidenza dell'aumento consecutivo delle transaminasi (>3 XLSN) era dello 0.7% per ezetimibe in associazione con la simvastatina e dello 0.6% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Muscolo scheletrico

Nell'esperienza post marketing con ezetimibe sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi. Molti pazienti che hanno sviluppato rabdomiolisi stavano assumendo una statina in concomitanza con ezetimibe. Tuttavia, molto raramente è stata segnalata rabdomiolisi con ezetimibe in monoterapia e molto raramente con l'aggiunta dell'ezetimibe ad altri agenti noti per essere associati con un aumento del rischio di rabdomiolisi. Se si sospetta miopatia sulla base di sintomi muscolari, o è confermata da livelli di creatinfosfochinasi (CPK) >10 volte il limite superiore della norma, l'ezetimibe, ogni statina, e ognuno degli altri agenti che il paziente sta assumendo in concomitanza, deve essere immediatamente sospeso. Tutti i pazienti che iniziano la terapia con ezetimibe devono essere informati del rischio di miopatia e deve essere detto loro di riportare immediatamente ogni dolore muscolare inspiegabile, dolorabilità o debolezza (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMPROVE-IT, 18,144 pazienti con patologia coronarica e storia di SCA sono stati randomizzati a ricevere 10/40 mg al giorno di ezetimibe/simvastatina (n=9067) o 40 mg al giorno di simvastatina (n=9077). Durante un follow-up mediano di 6 anni, l'incidenza di miopatia era dello 0.2% per ezetimibe/simvastatina e dello 0.1% per simvastatina, dove la miopatia era definita come debolezza muscolare inspiegabile o dolore con un valore di CK sierica ≥ 10 volte l'LSN o in due osservazioni consecutive con CK ≥ 5 e <10 volte il LSN. L'incidenza della rabdomiolisi era dello 0.1% per ezetimibe/simvastatina e dello 0.2% per la simvastatina, dove la rabdomiolisi era definita come inspiegabile debolezza muscolare o dolore con valori sierici di CK ≥ 10 volte l'LSN con evidenza di danno renale, ≥ 5 volte l'LSN e <10 volte l'LSN in due occasioni consecutive con evidenza di danno renale o CK $\geq 10,000$ IU/L senza evidenza di danno renale. (Vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico in cui sono stati randomizzati più di 9000 pazienti con malattia renale cronica per ricevere 10 mg di ezetimibe in associazione con 20 mg al giorno di simvastatina (n=4650) o placebo (n=4620) (media del follow-up 4.9 anni), l'incidenza della mioptia/rabdomiolisi è stata dello 0.2% per ezetimibe in associazione con simvastatina e dello 0.1% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di ezetimibe nei pazienti dai 6 ai 10 anni di età affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o non-familiare, sono state valutate in uno studio clinico controllato di 12 settimane. Gli effetti dell'ezetimibe per periodi di trattamento > di 12 settimane non sono stati studiati in questo gruppo di età (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Ezetimibe non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). L'efficacia e la sicurezza dell'ezetimibe somministrato in concomitanza con la simvastatina, in pazienti dai 10 ai 17 anni, con ipercolesterolemia familiare eterozigote, sono stati valutati in uno studio clinico controllato in ragazzi adolescenti (Tanner stage II o superiore) e in ragazze almeno nel primo anno dopo il menarca.

In questo studio limitato controllato, generalmente non c'erano effetti individuabili sulla crescita o sulla maturazione sessuale, in ragazzi e ragazze adolescenti o effetti sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze. Tuttavia, gli effetti dell'ezetimibe per un periodo di trattamento > 33 settimane, sulla crescita e sulla maturazione sessuale non sono stati studiati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe, somministrato in concomitanza a dosi di simvastatina superiori ai 40 mg al giorno, non sono state studiate in pazienti pediatriche dai 10 ai 17 anni.

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrato in concomitanza con la simvastatina non sono stati studiati in pazienti pediatriche di età <10 anni (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

L'efficacia della terapia a lungo termine con ezetimibe nei pazienti al di sotto dei 17 anni, per indurre la morbilità e la mortalità negli adulti, non è stata studiata.

Fibrati

La sicurezza e l'efficacia di CORINTUS somministrato con fibrati, non è stata stabilita.

Se si sospetta una coletiasi in un paziente che sta assumendo CORINTUS e fenofibrato, è indicato un esame della cistifellea e la terapia deve essere sospesa. (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

Ciclosporina

Si deve usare cautela quando si inizia ad assumere CORINTUS in contesti terapeutici che includono la terapia con ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti che ricevono CORINTUS e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti

Se CORINTUS è aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o a fluindione, l'International Normalized Ratio (INR) deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Negli studi preclinici è stato dimostrato che l'ezetimibe non induce il citocromo P450, enzima coinvolto nel metabolismo dei farmaci. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative

tra ezetimibe e medicinali noti per essere metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, e 3A4, o N-acetiltransferasi.

In studi clinici di interazione, ezetimibe non ha effetti sulla farmacocinetica del dapsona, destrometorfano, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), glipizide, tolbutamide o midazolam, durante la somministrazione concomitante. La cimetidina, somministrata in concomitanza con ezetimibe, non ha effetti sulla biodisponibilità dell'ezetimibe.

Antiacidi

La somministrazione concomitante di antiacidi riduce il tasso di assorbimento dell'ezetimibe ma non ha effetti sulla biodisponibilità dell'ezetimibe. Questa riduzione del tasso di assorbimento non è considerato clinicamente significativo.

Colestiramina

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

Fibrati

In pazienti che ricevono fenofibrati e CORINTUS, i medici devono essere consapevoli del possibile rischio di colelitiasi e patologie della cistifellea (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Se si sospetta colelitiasi, in pazienti che ricevono CORINTUS e fenofibrati, sono indicati esami della cistifellea e questa terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

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

La somministrazione concomitante di CORINTUS con altri fibrati non è stata studiata.

I fibrati possono aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile, portando a colelitiasi. Negli studi sugli animali, l'ezetimibe ha talvolta aumentato il colesterolo nella bile prodotta dalla cistifellea, ma non in tutte le specie (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere il rischio litogenico associato all'uso terapeutico di CORINTUS.

Statine

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

Ciclosporina

In un studio con 8 pazienti che hanno subito trapianto renale, con clearance della creatinina >50 ml/min, trattati con una dose stabile di ciclosporina, una singola dose di 10 mg di ezetimibe ha determinato un aumento di 3.4-volte (da 2.3 a 7.9-volte) nella AUC media dell'ezetimibe totale confrontata con la popolazione di controllo sana, proveniente da un altro studio, che ha ricevuto solo ezetimibe (n=17). In uno studio differente, un paziente con trapianto renale, con grave insufficienza renale, che riceveva ciclosporina più altri farmaci, ha dimostrato un'esposizione 12 volte maggiore all'ezetimibe totale rispetto ai controlli che ricevevano ezetimibe da solo. In uno studio crossover a due periodi con 12 soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni, con una singola dose di 100 mg di ciclosporina al giorno 7, ha determinato un aumento medio del 15% nell'AUC della ciclosporina (da una diminuzione del 10% ad un aumento del 51%) comparato ad una singola dose da 100 mg di ciclosporina da sola.

Non è stato condotto alcuno studio controllato sull'effetto della co-somministrazione dell'ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina, in pazienti con trapianto renale. Si deve usare cautela nel settare il trattamento con ciclosporina quando si inizia una terapia con ezetimibe. La concentrazione della ciclosporina deve essere monitorata nei pazienti che ricevono ezetimibe e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

In studi clinici di durata fino a 112 settimane, sono stati somministrati 10 mg al giorno di ezetimibe in monoterapia a 2396 pazienti, o in associazione ad una statina a 11,308 pazienti o in associazione a fenofibrati a 185 pazienti. Le reazioni avverse sono state normalmente lievi e momentanee.

L'incidenza complessiva degli effetti indesiderati è stata simile tra ezetimibe e placebo. Analogamente, il tasso di interruzione dovuto agli eventi avversi è stato comparabile tra ezetimibe e placebo.

Ezetimibe somministrato da solo o in associazione con una statina:

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con ezetimibe (N=2396) e con un'incidenza maggiore rispetto al placebo (N=1159), o in pazienti trattati con ezetimibe somministrato in concomitanza con una statina (N=11308) e con un'incidenza maggiore rispetto alla statina in monoterapia (N=9361). Reazioni avverse post-marketing sono derivate da segnalazioni riguardanti ezetimibe sia somministrato in monoterapia che in associazione con una statina.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), molto raro ($< 1/10,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ezetimibe in monoterapia		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Non comune
Patologie vascolari	Vampate; Ipertensione	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea, flatulenza	Comune
	Dispepsia, reflusso gastroesofageo, nausea	Non comune
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo.	Artralgia; spasmi muscolari; dolori al collo	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	fatica	Comune
	Dolore al petto, dolore	Non comune
Esami diagnostici	Aumento delle ALT e/o delle AST; aumento della CPK ematica; aumento delle gamma-glutamilttransferasi; valori anomali dei test della funzionalità epatica	Non comune
Reazioni avverse addizionali dovuti all'ezetimibe co-somministrato con una statina		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Comune
	parestesia	Non comune
Patologie gastrointestinali	Bocca secca; gastrite	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito; eruzione cutanea; orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo.	mialgia	Comune
	Mal di schiena; debolezza muscolare; dolore alle estremità	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia; edema periferico	Non comune
Esami diagnostici	Aumento delle ALT e/o delle AST	Comune
Esperienza post-marketing (con o senza statine)		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	trombocitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, inclusa eruzione cutanea, orticaria, anafilassi ed angioedema	Non nota
Disturbi psichiatrici	depressione	Non nota
Patologie del sistema nervoso	vertigini; parestesia	Non nota

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	pancreatite; costipazione	Non nota
Patologie epatobiliari	epatite, colelitiasi, colecistite	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eritema multiforme	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, miopatia/rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia	Non nota

Ezetimibe co-somministrato con fenofibrati:

Patologie gastrointestinali: dolore addominale (comune).

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti con iperlipidemia mista, 625 pazienti sono stati trattati fino a 12 settimane e 576 pazienti fino ad 1 anno. In questo studio, 172 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrati hanno completato le 12 settimane di terapia e 230 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato (inclusi i 109 che hanno ricevuto ezetimibe da sola per le prime 12 settimane), hanno completato un anno di terapia. Questo studio non è stato disegnato per confrontare i gruppi di trattamento per eventi poco frequenti. Il tasso di incidenza (95% CI) per importanti aumenti ($>3 \times$ LSN, consecutivi) delle transaminasi sieriche era del 4.5% (1.9, 8.8) e del 2.7% (1.2, 5.4) per fenofibrato in monoterapia ed ezetimibe somministrato in concomitanza con fenofibrato, rispettivamente, aggiustati per l'esposizione al trattamento. I corrispondenti tassi di incidenza per la colecistectomia erano rispettivamente dello 0.6% (0.0, 3.1) e del 1.7% (0.6, 4.0) per fenofibrato in monoterapia e per l'ezetimibe somministrato in concomitanza con fenofibrato, (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Popolazione pediatrica (da 6 a 17 anni)

In uno studio che ha coinvolto pazienti in età pediatrica (da 6 a 10 anni di età) con ipercolesterolemia eterozigote familiare o non familiare (n=138), un aumento delle ALT e/o delle AST ($\geq 3 \times$ LSN, consecutivi) è stato osservato nel 1.1% (1 paziente) dei pazienti trattati con ezetimibe rispetto allo 0% nel gruppo placebo. Non ci sono stati aumenti della CPK ($\geq 10 \times$ LSN). Non sono stati segnalati casi di miopatia.

In uno studio separato che ha coinvolto pazienti adolescenti (da 10 a 17 anni), con ipercolesterolemia eterozigote familiare (n = 248), sono stati osservati aumenti delle ALT e/o delle AST ($\geq 3 \times$ LSN, consecutivo) nel 3% (4 pazienti) dei pazienti del gruppo ezetimibe/simvastatina comparato al 2% (2 pazienti) del gruppo trattato con simvastatina in monoterapia; questi valori erano rispettivamente il 2% (2 pazienti) e lo 0% per l'aumento della CPK ($\geq 10 \times$ LSN). Non è stato segnalato nessun caso di miopatia.

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

Pazienti con patologia coronarica e storia di eventi di SCA

In uno studio IMPROVE-IT (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto 18,144 pazienti trattati con 10/40 mg di ezetimibe/simvastatina (n=9067; di cui il 6% sono stati sovratitolati con 10/80 mg ezetimibe/simvastatina) o trattati con 40 mg di simvastatina (n=9077; di cui il 27% sono stati sovratitolati con 80 mg di simvastatina), il profilo di sicurezza è stato simile durante un follow-up mediano di 6 anni. Il tasso di interruzione dovuto a reazioni avverse è stato del 10.6% per pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina e del 10.1% per pazienti trattati con simvastatina. L'incidenza di miopatia è stata dello 0.2% per il gruppo ezetimibe/simvastatina e dello 0.1% per il gruppo simvastatina, dove la miopatia era definita come debolezza muscolare inspiegabile o dolore con CK sierica ≥ 10 volte l'LSN o due osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e < 10 volte l'LSN. L'incidenza di rabdomiolisi è stata dello 0.1% per il gruppo ezetimibe/simvastatina e dello 0.2% per il gruppo simvastatina, dove la rabdomiolisi era definita come dolore muscolare inspiegabile o dolore con CK sierica ≥ 10 volte l'LSN con evidenza di danno renale, oppure ≥ 5 volte l'LSN e < 10 volte l'LSN in due misurazioni consecutive con evidenza di danno renale o con CK $\geq 10,000$ IU/L senza evidenza di danno renale. L'incidenza degli aumenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times$ LSN) è stata del 2.5% per il gruppo ezetimibe/simvastatina e del 2.3% per il gruppo simvastatina (vedere paragrafo 4.4). Eventi avversi correlati alla cistifellea sono state segnalate nel 3.1% dei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina rispetto al 3.5%

dei pazienti trattati con simvastatina, rispettivamente. L'incidenza dell'ospedalizzazione per colecistectomia era del 1.5% in entrambe i gruppi di trattamento. Tumore (definito come ogni nuova formazione maligna) è stato diagnosticato durante lo studio nel 9.4% rispetto al 9.5% dei pazienti, rispettivamente.

Pazienti con malattia renale cronica

Nello Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto oltre 9000 pazienti trattati con una combinazione a dose fissa di 10 mg di ezetimibe con 20 mg di simvastatina al giorno (n=4650) o con placebo (n=4620), il profilo di sicurezza era comparabile durante un follow-up mediano di 4.9 anni. In questo studio, sono stati registrati solamente gli eventi avversi gravi e le interruzioni dovute ad ogni evento avverso. Il tasso di interruzione dovuto agli eventi avversi era comparabile (10.4% in pazienti trattati con ezetimibe co-somministrato con la simvastatina, 9.8% in pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia/rabdomiolisi era dello 0.2% in pazienti trattati con ezetimibe in associazione con simvastatina e dello 0.1% nei pazienti trattati con placebo.

Aumenti consecutivi delle transaminasi (>3X LSN) si sono verificati nello 0.7% dei pazienti trattati con ezetimibe in combinazione con la simvastatina rispetto al 0.6% dei pazienti trattati con placebo. In questo studio, non ci sono stati aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di eventi avversi pre-specificati, incluso tumore (9.4% per ezetimibe in combinazione con simvastatina, 9.5% per il gruppo placebo), epatite, colecistectomia o complicazioni di calcoli biliari o pancreatite.

Valori di laboratorio

In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza dell'aumento delle transaminasi sieriche clinicamente rilevante (ALT e/o AST ≥ 3 X LSN, consecutivi) è stata simile tra ezetimibe (0.5%) e placebo (0.3%). In studi clinici di co-somministrazione, l'incidenza è stata dell'1.3% per pazienti trattati con ezetimibe somministrato in concomitanza con una statina e dello 0.4% per pazienti trattati con una statina da sola. Questi aumenti erano generalmente asintomatici, non associati a colestasi e tornavano ai livelli basali dopo l'interruzione della terapia o con l'interruzione del trattamento. (Vedere paragrafo 4.4.).

Negli studi clinici, è stato riportato un valore di CPK >10 X LSN per 4 su 1,674 (0.2%) pazienti trattati con ezetimibe da solo rispetto ad 1 su 786 (0.1%) pazienti trattati con placebo, e per 1 su 917 (0.1%) pazienti trattati con ezetimibe ed una statina rispetto a 4 su 929 (0.4%) pazienti trattati con una statina da sola. Non ci sono stati eccessi di miopatia o rabdomiolisi associati ad ezetimibe rispetto al relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola). (Vedere paragrafo 4.4.)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici, la somministrazione di 50 mg al giorno di ezetimibe, a 15 soggetti sani fino a 14 giorni, o di 40 mg al giorno a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni, è stata generalmente ben tollerata. Negli animali, non è stata osservata tossicità dopo una singola dose orale di 5,000 mg/kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3,000 mg/kg nei cani.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti modificanti i lipidi, comune; Altri agenti modificanti lipidi Codice ATC: C10A X09

Meccanismo di azione

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

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

Effetti farmacodinamici

Sono stati condotti una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibire l'assorbimento del colesterolo. Ezetimibe inibisce l'assorbimento di [¹⁴C]-colesterolo senza effetti sull'assorbimento dei trigliceridi, degli acidi grassi, degli acidi biliari, del progesterone, dell'etinilestradiolo o delle vitamine liposolubili A e D.

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

La somministrazione dell'ezetimibe con una statina è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con patologie coronariche e con una storia di SCA.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici controllati, l'ezetimibe, sia in monoterapia o in somministrazione concomitante con una statina, ha significativamente ridotto il colesterolo totale (C-totale), il colesterolo associato a lipoproteine a bassa densità (C-LDL), l'apolipoproteina B (Apo B) e i trigliceridi (TG) ed ha aumentato il colesterolo associato a lipoproteine ad alta densità (C-HDL) in pazienti con ipercolesterolemia.

Ipercolesterolemia primaria

In uno studio in doppio-cieco, controllato con placebo, di 8 settimane, 769 pazienti con ipercolesterolemia, che stavano già ricevendo una statina in monoterapia e non avevano raggiunto l'obiettivo per il C-LDL secondo il National Cholesterol Education Program (NCEP) (da 2.6 a 4.1 mmol/l [da 100 a 160 mg/dl], a seconda delle caratteristiche basali) sono stati randomizzati per ricevere 10 mg di ezetimibe o placebo in aggiunta alla loro terapia con statina già in corso.

Tra i pazienti trattati con statina che non avevano raggiunto l'obiettivo del C-LDL a livello basale (~82%), un numero significativamente maggiore di pazienti randomizzati per l'ezetimibe ha raggiunto il loro obiettivo C-LDL all'endpoint dello studio rispetto ai pazienti randomizzati per il placebo, 72% e 19% rispettivamente. La corrispondente riduzione del C-LDL era significativamente differente (25% e 4% per l'ezetimibe versus placebo, rispettivamente). Inoltre, l'ezetimibe, aggiunto ad una terapia già in corso con una statina, riduce significativamente i valori di C-totale, Apo B, TG e l'aumento di HDL-C, rispetto al placebo. Ezetimibe o il placebo, aggiunti alla terapia con una statina, riducono la media della proteina C-reattiva del 10% o dello 0% rispetto al basale, rispettivamente.

In due studi in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo, di 12 settimane, condotti su 1719 pazienti con ipercolesterolemia primaria, ezetimibe 10 mg ha significativamente ridotto C-totale (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%), e TG (8%) e aumentavano HDL-C (3%) rispetto al placebo. In aggiunta, l'ezetimibe non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica delle vitamine liposolubili A, D ed E, sul tempo di protrombina e, come altri agenti che riducono i lipidi, non compromette la produzione di adrenocorticosteroidi.

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

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

Popolazione pediatrica

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 138 pazienti (59 ragazzi e 79 ragazze) da 6 a 10 anni di età (età media 8,3 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote e non familiare (HeFH) con livelli basali di C-LDL tra 3.74 e 9.92 mmol/l sono stati randomizzati a ezetimibe 10 mg o placebo per 12 settimane.

Alla settimana 12, l'ezetimibe ha ridotto significativamente il C-totale (-21% vs 0%), il C-LDL (-28% rispetto al -1%), l'Apo-B (-22% rispetto al -1%), e non il C-HDL (-26% vs 0%) rispetto al placebo. I risultati per i due gruppi di trattamento sono stati simili per i TG e C-HDL (-6% rispetto al +8% e +2% rispetto al +1%, rispettivamente).

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 142 ragazzi (stadio di Tanner II e stadi superiori) e 106 ragazze in post-menarca, da 10 a 17 anni di età (età media di 14,2 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (IF eterozigote) con valori basali di C-LDL compresi tra 4,1 e 10,4 mmol/l sono stati randomizzati a ezetimibe 10 mg co-somministrato con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) da sola per 6 settimane, ezetimibe e simvastatina 40 mg co-somministrati o simvastatina 40 mg da sola per le successive 27 settimane, e successivamente ezetimibe e simvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) co-somministrati in aperto per 20 settimane.

Alla settimana 6, l'ezetimibe co-somministrato con la simvastatina (tutte le dosi) ha diminuito significativamente il C-totale (38 % vs 26 %), il C-LDL (49 % vs 34 %), l'Apo B (39 % vs 27 %) ed il C-non-HDL (47 % vs 33 %) rispetto alla simvastatina da sola (tutte le dosi). I risultati sono stati simili tra i due gruppi di trattamento per i TG ed il C-HDL (-17 % vs -12 % e +7% vs +6 %, rispettivamente). Alla settimana 33, i risultati sono stati consistenti con quelli della settimana 6 e significativamente più pazienti in trattamento con ezetimibe e 40 mg di simvastatina (62 %) hanno raggiunto 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 40 mg di simvastatina (25 %).

Alla settimana 53, fine del periodo di estensione in aperto, sono stati mantenuti gli effetti sui parametri lipidici. La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei pazienti pediatrici da 10 a 17 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici <10 anni di età. In pazienti di età inferiore a 17 anni non è stata studiata l'efficacia a lungo termine della terapia con ezetimibe nel ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari

Lo studio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) era uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, con controllo attivo su 18144 pazienti arruolati entro 10 giorni di ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta (SCA; sia infarto acuto del miocardio [MI] o

angina instabile [UA]). I pazienti avevano un C-LDL ≤ 125 mg/dL (≤ 3.2 mmol/L) al momento della presentazione con SCA se non stavano effettuando una terapia ipolipemizzante, o ≤ 100 mg/dL (≤ 2.6 mmol/L) se stavano ricevendo una terapia ipolipemizzante. Tutti i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere la combinazione ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9067) o la simvastatina 40 mg (n=9077) e monitorati per un periodo medio di 6.0 anni.

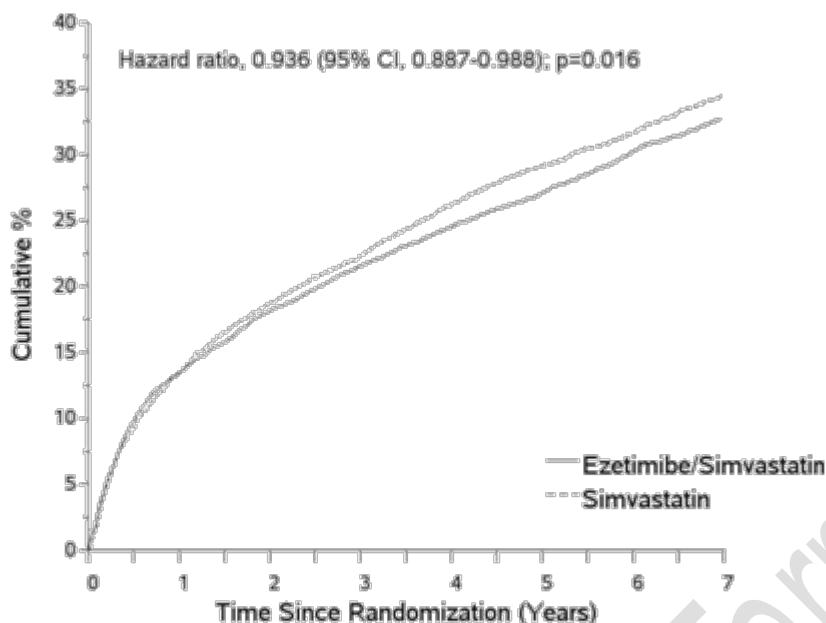
I pazienti avevano un'età media di 63.6 anni; 76% erano maschi, 84% erano Caucasici, e il 27% erano diabetici. Il valore medio di C-LDL al momento dell'evento qualificante lo studio era 80 mg/dL (2.1 mmol/L) per i pazienti in terapia ipolipemizzante (n=6390) e 101 mg/dL (2.6 mmol/L) per quelli non precedentemente sottoposti a terapia ipolipemizzante (n=11594). Prima dell'ospedalizzazione per l'evento SCA qualificante, il 34% dei pazienti erano in terapia con statine. In un anno, la media del C-LDL, per i pazienti che stavano continuando la terapia, era di 53.2 mg/dL (1.4 mmol/L) per il gruppo ezetimibe/simvastatina e 69.9 mg/dL (1.8 mmol/L) per il gruppo che assumeva simvastatina in monoterapia. I valori dei lipidi sono stati generalmente ottenuti per i pazienti che rimanevano all'interno dello studio.

L'endpoint primario è stato composito e riguardava morte cardiovascolare, eventi coronarici maggiori (MCE; definita come infarto del miocardio non fatale, documentata angina instabile che richiede ospedalizzazione o ogni procedura di rivascolarizzazione coronarica che si verifica almeno 30 giorni dopo assegnazione randomizzata del trattamento) e ictus non fatale. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con ezetimibe, quando aggiunto alla simvastatina, determinava un aumento del beneficio nel ridurre l'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, MCE e ictus non fatale, rispetto alla simvastatina da sola (riduzione del rischio relativo del 6.4%, $p=0.016$). L'endpoint primario si è verificato in 2572 pazienti su 9067 (Kaplan-Meier [KM] 7-anni grado 32.72%) nel gruppo ezetimibe/simvastatina e in 2742 pazienti su 9077 (7-anni KM grado 34.67%) nel gruppo della simvastatina da sola (vedere figura 1 e tabella 1). Ci si aspetta che questo beneficio incrementale sia simile con la co-somministrazione di altre statine che hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. La mortalità totale non era cambiata in questo gruppo ad alto rischio (vedere tabella 1).

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

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

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



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

Tabella 1

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

Risultato	Ezetimibe/Simvastatina 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatina 40 mg ^b (N=9077)		Rapporto di rischio (95% CI)	p-value
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Endpoint Composito Primario di efficacia						
(morte cerebrovascolare, Eventi coronarici maggiori e ictus non fatale)	2572	32.72%	2742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0.016
Endpoint Composito Secondario di efficacia						
Morte per patologie cardiache coronariche, Infarto del miocardio non fatale, rivascolarizzazione coronarica urgente dopo 30 giorni	1322	17.52%	1448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0.016
Eventi cardiovascolari maggiori, ictus non fatale, morte (tutte le cause)	3089	38.65%	3246	40.25%	0.948 (0.903, 0.996)	0.035
Morte cerebrovascolare,	2716	34.49%	2869	36.20%	0.945 (0.897, 0.996)	0.035

Infarto del miocardio non fatale, angina instabile che richiede ospedalizzazione, ogni rivascularizzazione, ictus non fatale						
Componenti dell'Endpoint Composito Primario e Endpoints di efficacia selettiva (primo verificarsi di specifici eventi in qualsiasi momento)						
Morte cardiovascolare	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887, 1.127)	0.997
Eventi coronarici maggiori:						
Infarto del miocardio non fatale	945	12.77%	1083	14.41%	0.871 (0.798, 0.950)	0.002
Angina instabile che richiede ospedalizzazione	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618
Rivascolarizzazione coronarica dopo 30 giorni	1690	21.84%	1793	23.36%	0.947 (0.886, 1.012)	0.107
Ictus non fatale	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678, 0.949)	0.010
Tutti gli infarti del miocardio (fatali e non fatali)	977	13.13%	1118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002
Tutti gli ictus (fatali e non fatali)	296	4.16%	345	4.77%	0.857 (0.734, 1.001)	0.052
Ictus non emorragico ^d	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670, 0.939)	0.007
Ictus emorragico	59	0.77%	43	0.59%	1.377 (0.930, 2.040)	0.110
Morte per ogni causa	1215	15.36%	1231	15.28%	0.989 (0.914, 1.070)	0.782

^a 6% sono stati sovratitolati con 10/80 mg di ezetimibe/simvastatina

^b 27% sono stati sovratitolati con 80 mg di simvastatina.

^c Kaplan-Meier stimata a 7 anni.

^d incluso ictus ischemico o ictus di tipo indeterminato.

Prevenzione di eventi vascolari maggiori nella malattia renale cronica (CKD)

Lo Study of Heart and Renal Protection (SHARP) è uno studio multinazionale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, condotto su 9438 pazienti con malattia renale cronica, un terzo dei quali erano in dialisi al momento dell'arruolamento. Un totale di 4.650 pazienti sono stati assegnati a una combinazione a dose fissa di ezetimibe 10 mg con simvastatina 20 mg e 4620 al braccio placebo, e seguiti per una mediana di 4,9 anni. I pazienti avevano un'età media di 62 anni e 63 % erano maschi, 72 % caucasici, 23% diabetici e, per quelli non in dialisi, la velocità media di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è stata 26.5 ml/min/1.73 m². Non ci sono stati criteri di ammissione relativi ai parametri dei lipidi. Il valore medio di C-LDL al basale era 108 mg/dL. Dopo un anno, considerando anche i pazienti che non assumevano più i farmaci in studio, il valore di C-LDL è risultato ridotto del 26% rispetto al placebo per simvastatina 20 mg da sola e del 38 % per ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg.

Il confronto primario specificato nel protocollo dello studio SHARP è stata un'analisi intention-to-treat degli "eventi vascolari maggiori" (MVE, definito come infarto miocardico non fatale o morte cardiaca, ictus, o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione) solo in quei pazienti inizialmente randomizzati nei gruppi ezetimibe in combinazione con simvastatina (n = 4193) o placebo (n = 4191). Le analisi secondarie includevano lo stesso composito analizzato per l'intera coorte randomizzata (al basale dello studio o a 1 anno) a ezetimibe combinata con simvastatina (n = 4650) o placebo (n = 4620) così come i componenti di questo composito.

L'analisi dell'endpoint primario ha mostrato che ezetimibe in combinazione con simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori (749 pazienti con eventi nel gruppo placebo vs 639 nel gruppo ezetimibe in combinazione con simvastatina), con una riduzione del rischio relativo del 16% (p = 0,001). Tuttavia, il disegno di questo studio non ha consentito di valutare il contributo separato del monocomponente ezetimibe sull'efficacia nella riduzione significativa del rischio di eventi vascolari maggiori nei pazienti con insufficienza renale cronica. I singoli componenti di MVE in tutti i pazienti randomizzati sono presentati nella Tabella 2. Ezetimibe in combinazione con simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di ictus e di qualsiasi rivascolarizzazione, con differenze numeriche non-significative che favoriscono ezetimibe in combinazione con simvastatina per infarto miocardico non fatale e morte cardiaca.

Tabella 2

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

Risultato	Ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Risk Ratio (95% CI)	P-value
Eventi vascolari maggiori	701 (15.1%)	814 (17.6%)	0.85 (0.77-0.94)	0.001
MI non fatale	134 (2.9%)	159 (3.4%)	0.84 (0.66-1.05)	0.12
Morte cardiaca	253 (5.4%)	272 (5.9%)	0.93 (0.78-1.10)	0.38
Qualsiasi tipo di ictus	171 (3.7%)	210 (4.5%)	0.81 (0.66-0.99)	0.038
Ictus non emorragico	131 (2.8%)	174 (3.8%)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
Ictus emorragico	45 (1.0%)	37 (0.8%)	1.21 (0.78-1.86)	0.40
Qualsiasi tipo di rivascolarizzazione	284 (6.1%)	352 (7.6%)	0.79 (0.68-0.93)	0.004
Eventi aterosclerotici maggiori (MAE) ^b	526 (11.3%)	619 (13.4%)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

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

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

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

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di 12 settimane, ha arruolato 50 pazienti con una diagnosi clinica e/o genotipica di IF omozigote che sono stati trattati con atorvastatina o simvastatina (40 mg) con o senza concomitante aferesi delle LDL. L'ezetimibe somministrato con atorvastatina (40 o 80 mg) o simvastatina (40 o 80 mg), ha ridotto in maniera significativa il C-LDL del 15% rispetto all'aumento del dosaggio della monoterapia con simvastatina o atorvastatina da 40 ad 80 mg.

Sitosterolemia omozigote (fitosterolemia)

In uno studio, in doppio cieco, controllato con placebo di 8 settimane, 37 pazienti con sitosterolemia omozigote sono stati randomizzati a ricevere 10 mg di ezetimibe (n=30) o placebo (n=7). Alcuni pazienti erano in corso di trattamento con altri farmaci (per es., statine, resine). Ezetimibe ha diminuito in maniera significativa i due principali steroli vegetali, sitosterolo e campesterolo, del 21% e del 24% dal basale, rispettivamente. Gli effetti della riduzione dei livelli di sitosterolo sulla morbilità e la mortalità in questa popolazione non sono noti.

Stenosi aortica

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

L'endpoint primario era il composito di eventi cardiovascolari maggiori (MCE) consistente in morte cardiovascolare, sostituzione chirurgica della valvola aortica (AVR), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) risultante dalla progressione della AS, infarto del miocardio non-fatale, bypass aortocoronarico (CABG), intervento coronarico percutaneo (PCI), ospedalizzazione per angina instabile, e ictus non-emorragico. Gli endpoint secondari chiave erano compositi di sottoinsiemi delle categorie di evento dell'endpoint primario.

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

Il cancro si è verificato più frequentemente nel gruppo ezetimibe/simvastatina (105 versus 70, p = 0,01). La rilevanza clinica di questa osservazione è incerta dal momento che nello studio SHARP, più grande, il numero totale di pazienti con qualsiasi tipo di cancro incidente (438 nel gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto al 439 nel gruppo placebo) non differiva. In aggiunta, nello studio IMPROVE-IT il numero totale di pazienti con ogni tipo di tumore (853 nel gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto a 863 nel gruppo simvastatina) non differisce significativamente e perciò i risultati dello studio SEAS non possono essere confermati dagli studi SHARP o IMPROVE-IT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ezetimibe è simile nei bambini ≥ 6 anni e negli adulti. I dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica < 6 anni di età non sono disponibili. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e in pazienti adolescenti comprende pazienti con IF omozigote, IF eterozigote, o sitosterolemia.

Anziani

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

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave ($n=8$; CrCl media ≤ 30 ml/min/1,73 m²), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani ($n=9$). Tale risultato non viene considerato significativo dal punto di vista clinico. Non è necessario l'aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Un ulteriore paziente in questo studio (post trapianto del rene e trattato con terapia farmacologica multipla comprendente ciclosporina) ha avuto un'esposizione all'ezetimibe totale maggiore di 12 volte.

Sesso

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente maggiori (circa 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra uomini e donne trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e statine gli effetti tossici sono stati essenzialmente quelli associati tipicamente con le statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella somministrazione concomitante. Interazioni di questo genere non si sono verificate negli studi clinici. Episodi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a dosi di diverse volte maggiori rispetto alla dose terapeutica nell'uomo (circa 20 volte il livello di AUC per le statine e da 500 a 2000 volte il livello di AUC per i metaboliti attivi).

In una serie di saggi *in vivo* ed *in vitro* l'ezetimibe, somministrato da solo o in somministrazione concomitante con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico. I test di carcinogenesi a lungo termine sull'ezetimibe sono stati negativi.

L'ezetimibe non ha avuto effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina, non è risultato teratogenico nei ratti o nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo prenatale o postnatale. L'ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in ratte gravide ed in conigli trattati con dosi multiple di 1000 mg/Kg/die. La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è stata teratogenica nei ratti. In coniglie gravide, è stato osservato un piccolo numero di deformità scheletriche (fusione delle vertebre toraciche e caudali, ridotto numero delle vertebre caudali). La somministrazione di ezetimibe in associazione con lovastatina ha mostrato di avere effetti letali per l'embrione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Croscarmellosa sodica
Lattosio Monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa Microcristallina
Sodio lauril solfato
Ipromellosa (3 mPa.s.)
Crospovidone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento:

- Blister trasparente PVC/Aclar/Al a pressione
- Blisters trasparente PVC/Aclar/carta/Al pelabile.

Scatola con blister: 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento < e la manipolazione >

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SF Group S.r.l.,
Via Tiburtina, 1143
00156 Roma,
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044596017 - "10 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
044596029 - "10 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/PAP/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Data di prima autorizzazione:
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO