

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ezetimibe Zentiva 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 79 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse bianche, oblunghe con lunghezza approssimativamente di 8 mm e spessore approssimativamente di 4 mm, piane su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria

Ezetimibe Zentiva, somministrato con un inibitore della HMG-CoA reduttasi (statina), è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare) che non sono controllati adeguatamente con la sola statina.

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

Prevenzione di eventi cardiovascolari

Ezetimibe Zentiva è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) in pazienti con malattia coronarica (CHD) e sindrome coronarica acuta (SCA) quando aggiunto ad una terapia con statine in corso o iniziato contemporaneamente alla statina.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

Ezetimibe Zentiva somministrato con una statina, è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il paziente può ricevere anche trattamenti aggiuntivi (per esempio, l'afèresi delle LDL).

Sitosterolemia omozigote (Fitosterolemia)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La dose raccomandata è di 1 compressa di Ezetimibe Zentiva 10 mg al giorno.

Quando si aggiunge Ezetimibe Zentiva ad una statina, si deve continuare la terapia con il comune dosaggio iniziale indicato per la specifica statina oppure si deve continuare ad utilizzare il dosaggio più elevato già prescritto in precedenza. In tale circostanza, deve essere consultata la scheda tecnica di quella particolare statina.

Pazienti con CHDe SCA

Per la riduzione incrementale dell'evento cardiovascolare nei pazienti con CHD e con eventi di **SCA nell'anamnesi**, Ezetimibe Zentiva 10 mg può essere somministrato con una statina con benefici cardiovascolari dimostrati.

Somministrazione concomitante con sequestranti degli acidi biliari

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

Anziani

Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

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

Bambini e adolescenti ≥ 6 anni:

la sicurezza e l'efficacia di ezetimibe in bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni non è stata stabilita. I dati attualmente disponibili sono descritti ai paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 ma non si può dare alcuna raccomandazione sulla posologia.

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

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

Compromissione epatica

Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nella compromissione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con Ezetimibe Zentiva 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).

Danno renale

Non è richiesto aggiustamento del dosaggio nella compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

La via di somministrazione è orale. Ezetimibe Zentiva può essere somministrato a qualunque ora del giorno, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Quando Ezetimibe Zentiva è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento alla scheda tecnica del medicinale.
- La terapia con Ezetimibe Zentiva somministrato insieme ad una statina è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento.
- Ezetimibe Zentiva somministrato insieme ad una statina è controindicato nei pazienti con patologia epatica attiva o con valori elevati, persistenti e di natura indeterminata delle transaminasi sieriche.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando Ezetimibe Zentiva è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento alla scheda tecnica di quel determinato medicinale.

Enzimi epatici

In studi clinici controllati in cui i pazienti venivano trattati con ezetimibe ed una statina, sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il Limite Superiore della Norma [LSN]). In caso di somministrazione concomitante di Ezetimibe Zentiva con una statina, devono essere eseguiti test di funzionalità epatica all'inizio del trattamento e secondo quanto raccomandato per la statina (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18.144 pazienti con CHD e eventi di SCA nell'anamnesi sono stati randomizzati per ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al giorno (n= 9067) o simvastatina 40 mg al giorno (n=9077).

Durante un follow up mediano di 6 anni, l'incidenza di innalzamenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times$ LSN) è stato del 2,5% per ezetimibe/simvastatina e 2,3% per simvastatina (vedere paragrafo 4.8).

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

Muscolo scheletrico

Sono stati segnalati casi di miopatia e rhabdomiolisi durante l'esperienza post-marketing con ezetimibe. La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato rhabdomiolisi era in terapia concomitante con ezetimibe ed una statina. La rhabdomiolisi è stata tuttavia segnalata molto raramente con la monoterapia con ezetimibe e molto raramente con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per essere associati ad un incremento del rischio di rhabdomiolisi. Se la miopatia viene sospettata sulla base dei sintomi muscolari o viene confermata da livelli di creatinfosfochinasi (CPK) $>10 \times$ LSN, l'assunzione di ezetimibe Zentiva, di qualsiasi statina e di un qualunque altro medicinale di questo tipo che il paziente sta assumendo in concomitanza, deve essere immediatamente interrotta. Tutti i pazienti che iniziano la terapia con Ezetimibe Zentiva devono essere informati del rischio di miopatia e devono essere avvisati di riferire prontamente qualsiasi

dolore, dolorabilità o debolezza muscolare non spiegabili altrimenti (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMPROVE-IT, 18.144 pazienti con CHD e eventi di SCA nell'anamnesi sono stati randomizzati per ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al giorno (n=9067) o simvastatina 40 mg al giorno (n=9077). Durante un follow up mediano di 6 anni, l'incidenza di miopia è stata dello 0,2% per ezetimibe/simvastatina e 0,1% per simvastatina, dove la miopia è stata definita come debolezza muscolare o dolore inspiegabili con un CK sierico $\geq 10 \times$ LSN o 2 osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e $< 10 \times$ LSN. L'incidenza di rhabdomiolisi è stata dello 0,1% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,2% per simvastatina, dove la rhabdomiolisi è stata definita come debolezza muscolare o dolore inspiegabili con un CK sierico $10 \times$ LSN con evidenza di danno renale, $\geq 5 \times$ LSN e $< 10 \times$ LSN in 2 occasioni 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 CKD sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg al giorno (n=4.650) o placebo (n=4.620) (periodo di follow-up mediano di 4,9 anni), l'incidenza di miopia/rhabdomiolisi 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 sconosciuti dell'aumento dell'esposizione all'ezetimibe in pazienti con compromissione epatica moderata o grave, Ezetimibe Zentiva non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe in pazienti da 6 a 10 anni di età con ipercolesterolemia eterozigote familiare o non familiare sono state valutate in uno studio clinico controllato con placebo della durata di 12 settimane. In questo gruppo di età non sono stati studiati gli effetti di ezetimibe per periodi di trattamento > 12 settimane (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

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

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con simvastatina in pazienti da 10 a 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote (IF eterozigote) sono state valutate in uno studio clinico controllato effettuato in ragazzi adolescenti (stadio di Tanner II e stadi superiori) e in ragazze in post-menarca da almeno 1 anno.

In questo studio limitato controllato, non è stato in genere individuato alcun effetto sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti ragazzi o ragazze, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze. Tuttavia, non sono stati studiati gli effetti di ezetimibe per un periodo di trattamento > 33 settimane sulla crescita o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

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

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici di età < 10 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

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

Fibrati

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

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

Ciclosporina

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

Anticoagulanti

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Antiacidi

La somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito il tasso di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione di assorbimento non è considerata significativa dal punto di vista clinico.

Colestiramina

La somministrazione concomitante di colestiramina ha diminuito la media dell'area sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) di circa il 55%. L'ulteriore riduzione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) dovuta all'aggiunta di ezetimibe alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Fibrati

In pazienti trattati con fenofibrato ed ezetimibe, i medici devono tenere in considerazione il possibile rischio di colelitiasi e di patologia della colecisti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se si sospetta colelitiasi in un paziente trattato con ezetimibe e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti ed il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato moderatamente le concentrazioni totali di ezetimibe (circa 1,5 ed 1,7 volte, rispettivamente).

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

I fibrati possono aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile, che porta alla colelitiasi. In studi sull'animale, l'ezetimibe ha talvolta aumentato il colesterolo nella bile della colecisti ma non in tutte le specie (vedere paragrafo 5.3). Un rischio di litogenicità associato all'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

Statine

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

Ciclosporina

In uno studio su 8 pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina >50 ml/min a dosaggi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe ha dato luogo ad un incremento di 3,4 volte (range 2,3 - 7,9 volte) della AUC media per l'ezetimibe totale rispetto ad una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio (n=17) trattata con ezetimibe da solo. In uno studio differente, un paziente con trapianto renale con compromissione renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali, ha mostrato una esposizione all'ezetimibe totale superiore di 12 volte a quella dei relativi controlli trattati con ezetimibe da solo. In uno studio di crossover a 2 periodi in 12 individui sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una dose singola di 100 mg di ciclosporina al 7° giorno ha dato luogo ad un aumento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso tra una diminuzione del 10% ed un aumento del 51%) rispetto a una dose singola di 100 mg di ciclosporina da sola. Non è stato condotto uno studio controllato sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina in pazienti con trapianto renale. E' necessario agire con cautela quando si instaura un trattamento con ezetimibe nel contesto di terapie che includono l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con ezetimibe e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg in monosomministrazione giornaliera) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina in uno studio su 12 uomini adulti sani. Vi sono state tuttavia segnalazioni post-marketing di incrementi della INR in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe al warfarin o al fluindione. Se si aggiunge ezetimibe al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La somministrazione concomitante di Ezetimibe Zentiva con una statina è controindicata in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3), fare riferimento alla scheda tecnica di quella specifica statina.

Gravidanza

Ezetimibe Zentiva deve essere somministrato a donne in gravidanza solo in caso di evidente necessità. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe in gravidanza. Gli studi sugli animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno fornito alcuna evidenza di effetti nocivi diretti od indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embriofetale, la nascita o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Ezetimibe Zentiva non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Studi sui ratti hanno mostrato che ezetimibe viene secreto nel latte. Non è noto se ezetimibe è secreto nel latte umano.

Fertilità

Non sono disponibili dati di studi clinici sugli effetti di ezetimibe sulla fertilità umana. L'ezetimibe non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che sono stati segnalati casi di capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse (studi clinici ed esperienza post-marketing)

In studi clinici di durata fino a 112 settimane, ezetimibe 10 mg/die è stato somministrato a 2.396 pazienti da solo, con una statina a 11.308 pazienti, o con fenofibrato a 185 pazienti. Le reazioni avverse sono state di solito lievi e transitorie. L'incidenza globale degli effetti indesiderati fra ezetimibe e placebo è risultata simile. Allo stesso modo, il tasso di interruzioni dovute agli eventi avversi è stato paragonabile fra ezetimibe e placebo.

Ezetimibe somministrato da solo o in associazione con una statina:

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con ezetimibe (N=2.396) e con una incidenza maggiore rispetto al placebo (N=1.159) o in pazienti trattati con ezetimibe in associazione con una statina (N=11.308) e con una incidenza maggiore rispetto alla statina somministrata da sola (N=9.361). Le reazioni avverse post-marketing sono state derivate da segnalazioni che includono ezetimibe somministrato da solo o con una statina.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici di ezetimibe (in monoterapia o co-somministrato con una statina) o ezetimibe segnalate dall'uso post-marketing

somministrato da solo o con una statina sono elencate nella Tabella 1. Queste reazioni sono presentate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

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).

Tabella 1: Reazioni Avverse

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	ipersensibilità, incluso eritema, orticaria, anafilassi e angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	
Non nota	depressione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea
Non comune	parestesia
Non nota	capogiro
Patologie vascolari	
Non comune	vampate di calore; ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	tosse
Non nota	dispnea
Patologie gastrointestinali	
Comune	dolore addominale; diarrea; flatulenza
Non comune	dispepsia; malattia da reflusso gastroesofageo; nausea; bocca secca; gastrite
Non nota	pancreatite; costipazione
Patologie epatobiliari	
Non nota	epatite; colelitiasi; colecistite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	prurito, eritema, orticaria
Non nota	eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	mialgia
Non comune	artralgia; spasmi muscolari; dolore al collo; dolore dorsale; debolezza muscolare; dolore alle estremità
Non nota	mialgia; miopatia/rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	affaticamento
Non comune	dolore toracico; dolore; astenia; edema periferico
Esami diagnostici	
Comune	ALT e/o AST aumentate;
Non comune	CPK aumentata nel sangue; gamma-glutamilttransferasi aumentata; esami della funzionalità epatica anormali

Ezetimibe in somministrazione concomitante con fenofibrato:
Patologie gastrointestinali: dolore addominale (comune).

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con iperlipidemia mista, 625 pazienti sono stati trattati fino a 12 settimane e 576 pazienti fino ad 1 anno. In questo studio, 172 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato hanno completato le 12 settimane di terapia e 230 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato (inclusi 109 trattati con ezetimibe da solo per le prime 12 settimane) hanno completato 1 anno di terapia. Lo studio non era stato disegnato per confrontare i gruppi di trattamento per eventi non frequenti. I tassi di incidenza (IC 95%) per aumenti clinicamente rilevanti delle transaminasi sieriche ($> 3 \times \text{LSN}$, consecutivi) sono stati del 4,5% (1,9, 8,8) e del 2,7% (1,2, 5,4) per fenofibrato in monoterapia e per ezetimibe in somministrazione concomitante con fenofibrato, rispettivamente, aggiustati per l'esposizione al trattamento. I corrispondenti tassi di incidenza colecistectomia sono stati 0,6% (0,0, 3,1) e 1,7% (0,6, 4,0) per fenofibrato in monoterapia e per ezetimibe in somministrazione concomitante con fenofibrato, rispettivamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazione pediatrica (da 6 a 17 anni di età)

In uno studio effettuato in pazienti pediatrici (da 6 a 10 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare ($n = 138$), aumenti dei valori delle ALT e/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivi) sono stati osservati nell'1,1% (1 paziente) dei pazienti del gruppo ezetimibe rispetto allo 0% dei pazienti del gruppo placebo. Non ci sono stati aumenti dei valori di CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). Non sono stati riportati casi di miopatia.

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

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

Pazienti con CHD e eventi di SCA nell'anamnesi

Nello studio IMPROVE-IT (vedere paragrafo 5.1), che coinvolge 18.144 pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg ($n=9067$; di cui il 6% sono stati titolati a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg) o simvastatina 40 mg ($n=9077$ di cui il 27% sono stati titolati a simvastatina 80 mg, i profili di sicurezza sono stati simili durante un follow up mediano di 6 anni. I tassi di interruzione a causa di reazioni avverse sono stati del 10,6% per i pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina e del 10,1% per i pazienti trattati con simvastatina.

L'incidenza di miopatia è stata dello 0,2% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,1% per simvastatina, dove la miopatia è stata definita come debolezza muscolare o dolore inspiegabili con un CK sierico $\geq 10 \times \text{LSN}$ o due osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e $< 10 \times \text{LSN}$. L'incidenza di rhabdmiolisi è stata dello 0,1% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,2% per simvastatina, dove la rhabdmiolisi è stata definita come debolezza muscolare o dolore inspiegabili con un CK sierico $\geq 10 \times \text{LSN}$ con evidenza di danno renale, $\geq 5 \times \text{LSN}$ e $< 10 \times \text{LSN}$ in due occasioni consecutive con evidenza di danno renale o CK $\geq 10.000 \text{ UI/L}$ senza evidenza di danno renale.

L'incidenza di innalzamenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times \text{LSN}$) è stato del 2,5% per ezetimibe/simvastatina e 2,3% per simvastatina (vedere paragrafo 4.4). Effetti indesiderati alla cistifellea sono stati riportati nel 3,1% dei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina rispetto al 3,5% dei pazienti trattati con simvastatina. L'incidenza di ospedalizzazione per colecistectomia è stata del 1,5% in ambedue i gruppi di trattamento. E' stato diagnosticato cancro (definito come qualunque nuova forma maligna) durante lo studio nel 9,4% e 9,5% rispettivamente.

Pazienti con CKD

Nello Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto oltre 9.000 pazienti trattati con una combinazione a dose fissa di ezetimibe 10 mg con simvastatina 20 mg al giorno (n=4.650) o placebo (n=4.620), i profili di sicurezza sono stati comparabili durante un periodo di follow-up mediano di 4,9 anni. In questo studio sono stati registrati soltanto gli eventi avversi seri e le interruzioni dovute a qualsiasi evento avverso. I tassi di interruzione dovuta a eventi avversi sono stati comparabili (10,4% nei pazienti trattati con ezetimibe in associazione con simvastatina, 9,8% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia/rabdomiolisi è stata dello 0,2 % nei pazienti trattati con ezetimibe in associazione con simvastatina e dello 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 ezetimibe in associazione con simvastatina 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, tra cui cancro (9,4% per ezetimibe in associazione con simvastatina, 9,5% per il placebo), epatite, colecistectomia o complicazioni di calcolosi biliare o pancreatite.

Esami di laboratorio

In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza degli aumenti delle transaminasi sieriche importanti dal punto di vista clinico (ALT e/o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$, valori consecutivi) è risultata simile fra ezetimibe (0,5%) e placebo (0,3 %).

Negli studi clinici in somministrazione concomitante, l'incidenza è risultata dell'1,3% per i pazienti trattati con ezetimibe in associazione con una statina e dello 0,4% per i pazienti trattati con una statina da sola. Tali aumenti sono stati generalmente asintomatici, non associati a colestasi, e sono rientrati ai valori basali dopo interruzione della terapia o con trattamento continuato (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, valori di CPK $>10 \times \text{LSN}$ sono stati segnalati per 4 pazienti su 1.674 (0,2%) trattati con ezetimibe da solo rispetto a 1 paziente su 786 (0,1%) ai quali era stato somministrato placebo, e per 1 paziente su 917 (0,1%) in somministrazione concomitante con ezetimibe ed una statina rispetto a 4 pazienti su 929 (0,4%) trattati con una statina da sola. Non vi è stato alcun eccesso di miopatia o rabdomiolisi associato con ezetimibe al confronto con il 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/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe, 50 mg/die a 15 individui sani per un periodo fino a 14 giorni, o di 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni è stata generalmente ben tollerata. Negli animali non è stata osservata alcuna tossicità dopo dosi singole per via orale di 5.000 mg/Kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3.000 mg/Kg in cani. Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con ezetimibe; la maggioranza di essi non sono stati associati con esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state serie. In caso di sovradosaggio devono essere utilizzate misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altre sostanze modificatrici dei lipidi.
Codice ATC: C10A X09

Meccanismo d'azione

Ezetimibe fa parte di una nuova classe di sostanze ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali. Ezetimibe è attivo per via orale ed ha un meccanismo d'azione specifico che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (per es.: statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli.

L'ezetimibe si localizza sull'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo determinando una diminuzione del passaggio del colesterolo intestinale nel fegato;

Le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e questi meccanismi distinti producono insieme una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane su 18 pazienti ipercolesterolemici, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo intestinale del 54% rispetto al placebo.

Effetti farmacodinamici

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

Studi epidemiologici hanno stabilito che morbilità e mortalità cardiovascolare variano in misura diretta con i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL ed in misura inversa con i livelli di colesterolo HDL.

La somministrazione di ezetimibe con una statina è efficace nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con CHD e eventi di SCA nell'anamnesi.

Efficacia clinica e sicurezza

In studi clinici controllati, ezetimibe somministrato sia in monoterapia che in associazione ad una statina ha ridotto significativamente il colesterolo totale (C-totale), C-LDL, l'apolipoproteina B (Apo B) ed i trigliceridi (TG), e ha aumentato il colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) nei pazienti con ipercolesterolemia.

Ipercolesterolemia primaria

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, di 8 settimane, 769 pazienti con ipercolesterolemia già in monoterapia con statine e che non avevano raggiunto l'obiettivo per il C-LDL secondo il National Cholesterol Education Program (NCEP) (da 2,6 a 4,1 mmol/l [da 100 a 160 mg/dl] a seconda delle caratteristiche al basale) sono stati randomizzati a ricevere o ezetimibe 10 mg o placebo in aggiunta alla loro preesistente terapia con statine.

Fra i pazienti trattati con statine che non raggiungevano l'obiettivo di C-LDL al basale (~82%), un numero significativamente maggiore di pazienti randomizzati a ezetimibe hanno raggiunto l'obiettivo di C-LDL all'endpoint dello studio rispetto ai pazienti randomizzati a placebo, 72% e 19%, rispettivamente.

Le riduzioni corrispondenti del C-LDL sono state significativamente differenti (25% e 4% per ezetimibe vs placebo, rispettivamente). Inoltre ezetimibe, aggiunto ad una terapia con statine ha diminuito in misura significativa il C-totale, l'Apo B, i TG, ed ha aumentato il C-HDL rispetto al placebo.

Ezetimibe o il placebo aggiunti ad una terapia con statine hanno ridotto la proteina C-reattiva mediana del 10% o dello 0% dal basale, rispettivamente.

In due studi della durata di 12 settimane, controllati con placebo, randomizzati, a doppio cieco, su 1.719 pazienti con ipercolesterolemia primaria, ezetimibe 10 mg ha diminuito significativamente il C-totale (13%), il C-LDL (19%), l'Apo B (14%) e i TG (8%) ed ha aumentato il C-HDL (3%) rispetto al placebo. Ezetimibe non ha inoltre avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche delle vitamine liposolubili A, D ed E, sul tempo di protrombina e, come altri farmaci ipolipemizzanti, non ha alterato la produzione di adrenocorticosteroidi.

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato (ENHANCE), 720 pazienti con IF 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 6 segmenti della carotide, non è risultato significativamente differente ($p = 0,29$) tra i 2 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 2 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 erano coerenti 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 di 8,3 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare con valori basali di C-LDL compresi tra 3,74 e 9,92 mmol/l sono stati randomizzati a ezetimibe 10 mg o placebo per 12 settimane.

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

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 142 ragazzi (stadio di Tanner II e stadi superiori) e 106 ragazze in post-menarca, da 10 a 17 anni di età (età media di 14,2 anni) con 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, ezetimibe co-somministrato con simvastatina (tutti 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 2 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 coerenti con quelli della settimana 6 e significativamente più pazienti in trattamento con ezetimibe e simvastatina 40 mg (62%) hanno raggiunto il goal terapeutico ideale secondo NCEP AAP (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) per quanto riguarda i valori di C-LDL rispetto ai pazienti in trattamento con simvastatina 40 mg (25%). Alla settimana 53, fine del periodo di estensione in aperto, sono stati mantenuti gli effetti sui parametri lipidici.

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei pazienti pediatrici da 10 a 17 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici di età < 10 anni.

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 di eventi cardiovascolari

Il IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), è stato uno studio multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, controllo-attivo di 18.144 pazienti in 10 giorni di ospedalizzazione per SCA; o infarto miocardico acuto (IMA) o angina instabile (UA). I pazienti avevano un colesterolo LDL \leq 125 mg/dL (\leq 3,2 mmol/L) al tempo della presentazione con SCA se non avevano seguito terapia ipolipemizzante, o \leq 100 mg/dL (\leq 2,6 mmol/L) se avevano seguito una terapia ipolipemizzante.

Tutti i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1 : 1 per ricevere ezetimibe/simvastatina (n= 90/67) o simvastatina 40 mg al giorno (n=9077) e seguiti per un follow up mediano di 6 anni.

I pazienti avevano un'età media di 63,6 anni; il 76% erano maschi, l'84% erano caucasici e il 27% erano diabetici. Il valore medio di C-LDL al momento

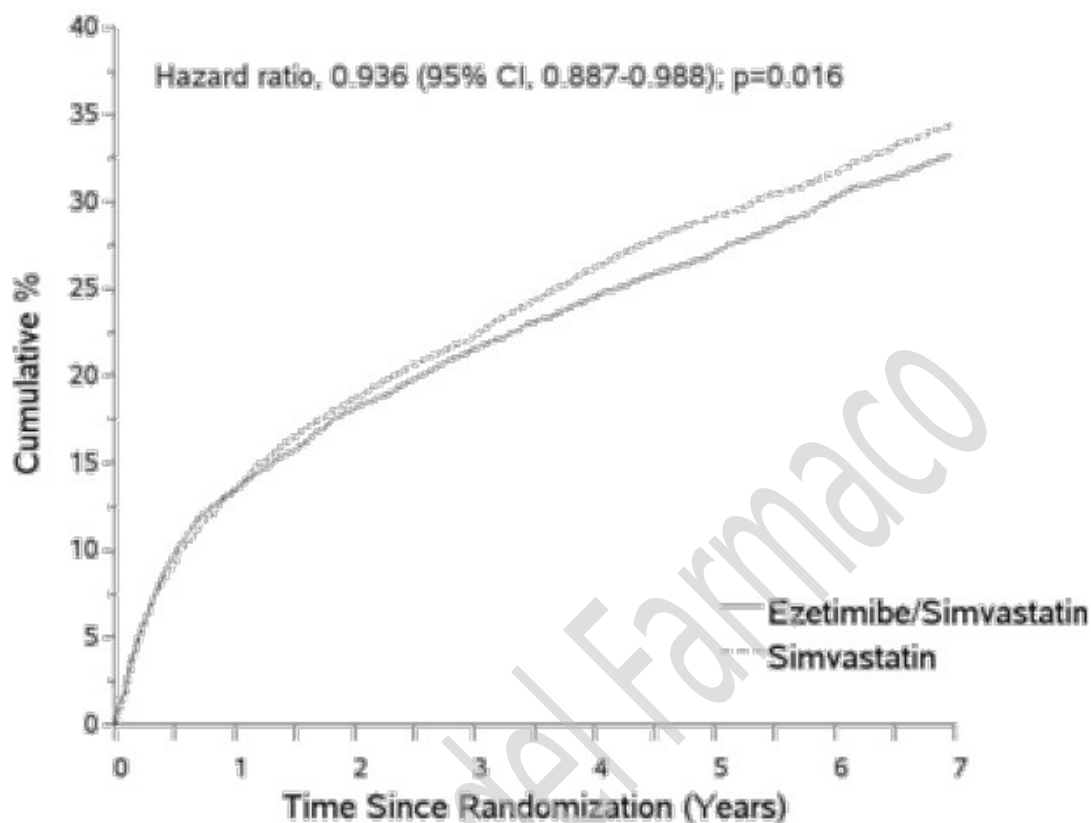
dell'evento che qualificava lo studio era di 80 mg/dL (2,1 mmol/L) per quelli in terapia ipolipemizzante (n=6390) e 101 mg/dL (2,6 mmol/L) per quelli non precedentemente trattati con ipolipemizzanti (n=11594). Prima dell'ospedalizzazione per l'evento SCA, il 34% dei pazienti erano in terapia con una statina. A 1 anno la media di C-LDL per i pazienti che hanno continuato la terapia è stata del 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 con la simvastatina in monoterapia. I valori lipidici sono stati in generale ottenuti per i pazienti rimasti in terapia durante lo studio.

L'endpoint primario era composto di morte cardiovascolare, eventi cardiovascolari maggiori (intesi come IM non fatale, UA documentata che ha richiesto ospedalizzazione, o qualunque procedura di rivascolarizzazione coronarica avvenuta almeno 30 giorni dopo il trattamento randomizzato assegnato) e ictus non fatale. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con ezetimibe quando aggiunto a simvastatina ha portato un beneficio incrementale nel ridurre l'endpoint primario costituito da morte cardiovascolare, principali eventi coronarici e ictus non fatale comparato con la simvastatina da sola (riduzione del rischio relativo del 6,4%, $p=0,016$). L'endpoint primario si è verificato in 2572 pazienti su 9067 (rapporto Kaplan-Meier [KM] a 7 anni del 32,72%) nel gruppo ezetimibe/simvastatina e in 2742 su 9077 pazienti (KM a 7 anni del 34,67%) nel gruppo con la simvastatina da sola (vedere Figura 1 e Tabella 2). E' previsto che il beneficio incrementale sia simile con la cosomministrazione di altre statine che hanno dimostrato essere efficaci nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. La mortalità totale è stata 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 non-significativo aumento nell'ictus emorragico nel gruppo ezetimibe-simvastatina comparato con la simvastatina da sola (vedere Tabella 2). Non è stato valutato il rischio di ictus emorragico per ezetimibe somministrata insieme a statine a più alta potenza in studi con risultati a lungo termine.

L'effetto del trattamento di ezetimibe/simvastatina è stato in generale consistente con i risultati complessivi in molti sottogruppi, inclusi sesso, età, razza, anamnesi di diabete mellito, livelli lipidici di base, precedente terapia con statina, precedente ictus e ipertensione.

Figura 1: Effetto di ezetimibe/simvastatina sull'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, MCE, 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 2
MCE dal gruppo di trattamento in tutti i pazienti randomizzati in IMPROVE-IT

Outcome	Ezetimibe/Simvastatina 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatina 40 mg ^b (N=9077)		Rapporto di rischio (95% CI)	Valore p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Endpoint primario composto di efficacia						
morte CV, MCE e ictus non fatale)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Endpoint secondario composto di efficacia						
Morte, per CHD 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
MCE, ictus non fatale, morte (tutte le cause)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035

Morte CV, IM non fatale, UA che richiede ospedalizzazione, qualsiasi tipo di rivascularizzazione, ictus non fatale	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Componenti di un endpoint primario composito ed endpoints selettivi di efficacia (prima insorgenza degli eventi specificati in qualsiasi momento)						
Morte cardiovascolare	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
MCE:						
Infarto miocardico non fatale	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
UA 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 IM (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
Infarto non emorragico ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Infarto emorragico	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Morte per qualunque causa	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

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

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

^c Kaplan-Meier valutato a 7 anni.

^d include ictus ischemico e ictus di tipo non determinato.

Prevenzione di eventi vascolari maggiori (MVE) nella 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 CKD, un terzo dei quali era in dialisi al basale. Un totale di 4.650 pazienti sono stati assegnati ad una combinazione a dose fissa di

Ezetimibe 10 mg con simvastatina 20 mg e 4.620 a placebo, e sono stati seguiti per un periodo mediano di 4,9 anni. I pazienti avevano un'età media di 62 anni e 63% erano di sesso maschile, 72% caucasici, 23% diabetici e, per quelli non in dialisi, la velocità media stimata di filtrazione glomerulare (eGFR) era 26,5 ml/min/1,73 m². Non c'era alcun criterio d'inclusione nello studio basato sui lipidi. Il C-LDL medio al basale era 108 mg/dl. Dopo 1 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 ezetimibe 10 mg in associazione con simvastatina 20 mg.

Il confronto primario specificato nel protocollo SHARP era un'analisi intent-to-treat degli EVM (definiti come infarto del miocardio non fatale o morte cardiaca, ictus o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione) solo in quei pazienti inizialmente randomizzati a ezetimibe in associazione con simvastatina (n=4.193) o placebo (n=4.191). Analisi secondarie comprendevano lo stesso composito analizzato per l'intera coorte randomizzata (al basale dello studio o a 1 anno) a ezetimibe in associazione con simvastatina (n=4.650) o placebo (n=4.620) così come i componenti di questo composito.

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

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

Le singole componenti degli EVM in tutti i pazienti randomizzati sono mostrate nella Tabella 3. Ezetimibe in associazione con simvastatina ha ridotto in modo significativo il rischio di ictus e di qualsiasi procedura di rivascolarizzazione, con differenze numeriche non significative in favore di ezetimibe in associazione con simvastatina per infarto del miocardio non fatale e morte cardiaca.

Tabella 3: EVM per gruppo di trattamento in tutti i pazienti randomizzati nello SHARP^a

Outcome	Ezetimibe/Simvastatina 10/20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Rapporto di rischio (95% IC)	Valore P
EVM	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM non fatale	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Morte cardiaca	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Qualsiasi tipo di ictus	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Ictus non emorragico	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Ictus emorragico	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Qualsiasi tipo di rivascolarizzazione	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Eventi aterosclerotici maggiori (MAE) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

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

La riduzione assoluta del colesterolo LDL ottenuta con ezetimibe in associazione con simvastatina è stata più bassa tra i pazienti con un C-LDL più basso al basale (<2,5 mmol/l) e i pazienti in dialisi al basale rispetto agli altri pazienti e le corrispondenti riduzioni del rischio in questi 2 gruppi sono state attenuate.

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. Ezetimibe somministrato con atorvastatina (40 o 80 mg) o simvastatina (40 o 80 mg), ha ridotto in maniera significativa il C-LDL del 15% rispetto all'aumento del dosaggio della monoterapia con simvastatina o atorvastatina da 40 ad 80 mg.

Sitosterolemia omozigote (fitosterolemia)

In uno studio, in doppio cieco, controllato con placebo di 8 settimane, 37 pazienti con sitosterolemia omozigote sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg (n=30) o placebo (n=7). Alcuni pazienti erano in corso di trattamento con altri farmaci (per es. statine, resine). Ezetimibe ha diminuito in maniera significativa i 2 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 (AS)

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 AS asintomatica (AS), documentata tramite una velocità di picco del flusso aortico misurata mediante Doppler compresa tra 2,5 e 4,0 m/s. Sono stati arruolati soltanto pazienti per i quali non si riteneva necessario il trattamento con statine al fine di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere placebo o ezetimibe 10 mg e simvastatina 40 mg al giorno in co-somministrazione.

L'endpoint primario era il composito di MCE consistente in morte cardiovascolare, sostituzione chirurgica della valvola aortica (AVR), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) risultante dalla progressione della AS, IM non-fatale, bypass aortocoronarico (CABG), intervento coronarico percutaneo (PCI), ospedalizzazione per UA, 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; 95% IC, 0,83, 1,12; p = 0,59). La AVR 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%, 0,84, 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%: 0,63,

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 vs. 70, $p = 0,01$). La rilevanza clinica di questa osservazione è incerta perché nello studio più grande SHARP il numero totale di pazienti con qualsiasi tipo di cancro incidente (438 nel gruppo ezetimibe/simvastatina vs. 439 nel gruppo placebo) non era differente.

In aggiunta, nello studio IMPROVE-IT il numero totale dei pazienti con nuove forme maligne (853 nel gruppo ezetimibe/simvastatina vs. 863 nel gruppo simvastatina) non è stato significativamente diverso e pertanto il risultato dello studio SEAS non è stato confermato dallo SHARP o dall'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 delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per ezetimibe. La biodisponibilità assoluta di ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto ad iniezione.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

A seguito di somministrazione orale di [^{14}C] 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 tra bambini ≥ 6 anni e adulti. I dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica < 6 anni di età non sono disponibili. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e in pazienti adolescenti comprende pazienti con IF omozigote, IF eterozigote, o sitosterolemia.

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 del dosaggio negli anziani.

Compromissione epatica

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

Danno 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 del dosaggio in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sulla tossicità cronica di ezetimibe sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. In cani trattati per 4 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 od altri effetti a livello epatobiliare. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di effetto litogenico associato all'uso terapeutico di 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 dosaggi di diverse volte maggiori rispetto al dosaggio terapeutico nell'uomo (circa 20 x AUC per le statine e da 500 a 2.000 x 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, ne ha avuto effetti sullo sviluppo prenatale o postnatale. L'ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in ratte gravide ed in conigli trattati con dosi multiple di 1.000 mg/Kg/die. La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è stata teratogenica nei ratti. In coniglie gravide, è stato osservato un piccolo numero di deformità scheletriche (fusione delle vertebre toraciche e caudali, ridotto numero delle vertebre caudali). La somministrazione di ezetimibe in associazione con lovastatina ha mostrato di avere effetti letali per l'embrione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Sodio laurilsolfato
Povidone K-30 (E1210)
Croscarmellosa Sodica (E468)
Magnesio Stearato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Aclar/PVC - foglio Al o blister PVC/PVDC - foglio Al o blister PVC/PE/PVDC - foglio Al.

Confezioni: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa, 7 20121 Milano

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

045008087 - 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008012 - 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008024 - 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008099 - 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008036 - 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008048 - 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008051 - 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008063 - 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008075- 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/PVC/AL
045008214 - 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045008125 - 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 05 Giugno 2017

Data dell'ultimo Rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO