

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COLTOWAN 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține ezetimib 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 55 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate plate, rotunde, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 6 mm, gravate pe o față cu „CB3”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară

Coltowan administrat în asociere cu un inhibitor de HMG-CoA reductază (statină) este indicat ca tratament asociat dietei la pacienții cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) la care monoterapia cu o statină nu a oferit rezultate satisfăcătoare.

Monoterapia cu Coltowan este indicată ca terapie adjuvantă a dietei la pacienții cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) la care tratamentul cu statină este considerat neadecvat sau nu este tolerat.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Tratamentul cu Coltowan este indicat pentru reducerea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 5.1) la pacienții cu boală coronariană (BC) și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA) atunci când este adăugat la tratamentul cu statine sau inițiat concomitent cu o statină.

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

Coltowan administrat în asociere cu o statină este indicat ca terapie asociată dietei la pacienții cu HHoF. Pacienților li se pot administra, de asemenea, alte tratamente asociate (de exemplu afereză LDL).

Sitosterolemie homozigotă (Fitosterolemie)

Coltowan este indicat ca terapie asociată dietei la pacienții cu sitosterolemie homozigotă familială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacientul trebuie să urmeze o dietă hipolipemiantă adecvată, iar aceasta trebuie continuată pe durata tratamentului cu Coltoan.

Doza recomandată este de 1 comprimat Coltoan 10 mg zilnic.

Atunci când terapia cu Coltoan este adăugată la tratamentul cu o statină, aceasta se administrează fie în doza inițială uzuală recomandată, fie se continuă administrarea statinei la doza cea mai mare stabilită anterior. În acest sens trebuie consultate instrucțiunile cu privire la doze ale statinei respective.

Utilizarea la pacienți cu boală coronariană și antecedente de evenimente ale sindromului coronarian acut

Pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare în creștere la pacienții cu boală coronariană și antecedente de sindrom coronarian acut, Coltoan poate fi administrat în asociere cu o statină cu efecte benefice dovedite asupra aparatului cardiovascular.

Asocierea cu chelatori de acizi biliari

Administrarea Coltoan trebuie făcută fie cu ≥ 2 ore înainte, fie la ≥ 4 ore după administrarea unui chelator de acizi biliari.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea medicului.

Copii și adolescenți cu vârste ≥ 6 ani: Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării ezetimib la copii cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Atunci când Coltoan este administrat simultan cu o statină, trebuie consultate recomandările privind schemele terapeutice la copii, în cazul statinei.

Copii cu vârsta < 6 ani: Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării ezetimib la copii cu vârsta < 6 ani. Nu sunt date disponibile.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). Tratamentul cu Coltoan nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) sau severă (scor Child-Pugh > 9) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Calea de administrare este cea orală.

Coltoan poate fi administrat în orice moment al zilei, împreună sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Atunci când Coltoan este administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentul respectiv.
- Tratamentul cu Coltoan administrat în asociere cu o statină este contraindicat în perioada de sarcină și alăptare.

- Este contraindicată administrarea Coltovan în asociere cu o statină la pacienții cu boală hepatică activă sau cu persistență inexplicabilă a valorilor crescute ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când Coltovan este administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să consultați RCP pentru medicamentul respectiv.

Enzime hepatice

În studii controlate, în cadrul cărora s-a utilizat administrarea asociată, efectuate la pacienți la care s-a administrat asocierea dintre ezetimib și o statină, au fost observate creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori decât limita superioară a valorilor normale [LSVN]). Când Coltovan este administrat în asociere cu o statină, la inițierea tratamentului și în concordanță cu recomandările statinei respective, trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice (vezi pct. 4.8).

În cadrul studiului privind reducerea îmbunătățită a rezultatelor (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, IMPROVE-IT), 18.144 pacienți cu boală coronariană și antecedente de sindrom coronarian acut au fost repartizați aleatoriu pentru a li se administra asocierea ezetimib/simvastatină în doze de 10/40 mg pe zi (n=9067) sau simvastatină în doze de 40 mg pe zi (n=9077).

Pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 6 ani, incidența creșterilor consecutive ale transaminazelor ≥ 3 X LSVN a fost de 2,5% pentru asocierea ezetimib/simvastatină și 2,3% pentru simvastatină (vezi pct. 4.8).

În cadrul unui studiu clinic controlat, care a inclus peste 9000 pacienți cu boală renală cronică, selectați aleatoriu pentru a li se administra ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg pe zi (n=4650) sau placebo (n=4620), (cu o perioadă mediană de urmărire de 4,9 ani), incidența creșterilor consecutive ale transaminazelor (> 3 x LSVN) a fost de 0,7% în grupul la care s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină și de 0,6% în grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8).

Musculatură scheletică

În experiența cu ezetimib, ulterior punerii pe piață au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Cei mai mulți pacienți care au dezvoltat rabdomioliză utilizau o statină în asociere cu ezetimib. Totuși, rabdomioliza a fost raportată foarte rar atunci când ezetimib a fost administrat în monoterapie sau atunci când ezetimib a fost administrat în asociere cu alte medicamente cunoscute a prezenta risc crescut de rabdomioliză. Dacă pe baza simptomelor musculare este suspectată miopatie sau dacă aceasta este confirmată prin valori ale creatinfosfokinazei (CPK) > 10 x LSVN, tratamentul cu ezetimib, orice statină sau oricare dintre celelalte medicamente pe care le utilizează pacientul în asociere cu ezetimib trebuie întrerupt imediat. Toți pacienții care încep tratamentul cu ezetimib trebuie informați asupra riscului de miopatie și vor fi sfătuiți să anunțe imediat apariția oricărei dureri, sensibilități sau slăbiciuni musculare inexplicabile (vezi pct. 4.8).

În cadrul studiului IMPROVE-IT, 18.144 pacienți cu boală coronariană și antecedente de sindrom coronarian acut au fost repartizați aleatoriu pentru a li se administra asocierea ezetimib/simvastatină în doze de 10/40 mg pe zi (n=9067) sau simvastatină în doze de 40 mg pe zi (n=9077). Pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 6 ani, incidența miopatiei a fost de 0,2% pentru asocierea ezetimib/simvastatină și 0,1% pentru simvastatină, unde miopatia a fost definită ca slăbiciune sau durere musculară inexplicabilă, cu valori serice ale creatinkinazei (CK) ≥ 10 X LSVN sau observarea a două valori consecutive ale CK ≥ 5 și < 10 X LSVN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% pentru asocierea ezetimib/simvastatină și 0,2% pentru simvastatină, unde rabdomioliza a fost definită ca slăbiciune sau durere musculară inexplicabilă, cu valori serice ale creatinkinazei (CK) ≥ 10 X LSVN cu dovezi ale leziunilor renale, două valori consecutive ale CK ≥ 5 și < 10 X LSVN cu dovezi ale leziunilor renale sau cu valori serice ale creatinkinazei (CK) ≥ 10000 UI/l fără dovezi ale leziunilor renale (vezi pct. 4.8).

În cadrul unui studiu clinic controlat, care a inclus peste 9000 pacienți cu boală renală cronică, selectați aleatoriu pentru a li se administra ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg pe zi (n=4650) sau placebo (n=4620), (cu o perioadă mediană de urmărire de 4,9 ani), incidența miopatiei/rabdomiolizei a fost de 0,2% în grupul la care s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină și de 0,1% în grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Deoarece nu se cunosc efectele expunerii prelungite la ezetimib a pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă, Coltowan nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo, cu durata a 12 săptămâni, au fost evaluate siguranța și eficacitatea ezetimibului la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 10 ani cu hipercolesterolemie familială sau non-familială heterozigotă. La această grupă de vârstă nu au fost studiate efectele ezetimibului în cazul perioadelor de tratament >12 săptămâni (vezi pct. 4,2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Nu au fost efectuate studii privind utilizarea ezetimib la pacienții cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În cadrul unui studiu clinic controlat, efectuat la băieți adolescenți (stadiu Tanner II și peste) și fete care erau la cel puțin un an de la menarhă au fost evaluate siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat simultan cu simvastatină la pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă.

În general, în cadrul acestui studiu controlat limitat, nu a existat niciun efect detectabil asupra creșterii sau maturării sexuale la adolescenți, băieți și fete, sau vreun efect asupra duratei ciclului menstrual la fete. Totuși, nu au fost studiate efectele ezetimibului în cazul unui tratament cu durata >33 săptămâni asupra creșterii și maturării sexuale (vezi pct. 4,2 și 4.8).

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat simultan cu simvastatină în doze zilnice mai mari de 40 mg.

La copii și adolescenți cu vârsta <10 ani nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat simultan cu simvastatină (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienți cu vârsta sub 17 ani nu a fost studiată eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ezetimib în reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă.

Fibrați

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării de ezetimib în asociere cu fibrați.

Dacă la un pacient căruia i se administrează Coltowan în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiaza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Ciclosporină

Inițierea tratamentului cu Coltowan concomitent cu administrarea de ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții tratați concomitent cu Coltowan și ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă Coltowan este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă trebuie monitorizat adecvat INR (International Normalised Ratio), (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține lactoză monohidrat 55 mg per comprimat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimib nu are efect inductor asupra enzimelor citocromului P450, implicate în procesul de metabolizare a medicamentelor. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și medicamente cunoscute ca fiind metabolizate de izoenzimele 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 ale citocromului P450 sau de N-acetiltransferază.

În studiile de interacțiuni clinice, ezetimib nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsonei, dextrometorfanului, digoxinei, contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel), glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului, atunci când a fost administrat concomitent cu acestea. Cimetidina administrată concomitent cu ezetimib nu a avut efect asupra biodisponibilității ezetimibului.

Antiacide

Administrarea concomitentă de antiacide a scăzut rata absorbției de ezetimib, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității acestuia. Această rată scăzută de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramină

Administrarea concomitentă de colestiramină a redus valorile medii ale ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) pentru ezetimib total (ezetimib+ezetimib glucuroconjugat) cu aproximativ 55%. Accentuarea reducerii concentrațiilor plasmatiche ale lipoproteinelor cu densitate mică ce conțin colesterol (LDL-C) indusă de administrarea concomitentă de ezetimib și colestiramină poate fi mai redusă din cauza acestei interacțiuni (vezi pct. 4.2).

Fibrați

La pacienții cărora li se administrează fenofibrat în asociere cu Coltovan, medicii trebuie să fie conștienți asupra riscului posibil de colelitiază și afectare a vezicii biliare (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Dacă la un pacient căruia i se administrează Coltovan în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiaza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă de fenofibrat sau de gemfibrozil a determinat o creștere ușoară a concentrațiilor plasmatiche de ezetimib total (aproximativ de 1,5 și, respectiv de 1,7 ori).

Nu a fost studiată administrarea de ezetimib în asociere cu alți fibrați.

Fibrații pot determina creșterea excreției de colesterol în bilă, ducând la apariția colelitiazei. În studiile la animale, ezetimib a determinat uneori creșterea cantității de colesterol în bila din vezica biliară, dar nu la toate speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimib.

Statine

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic atunci când ezetimib a fost administrat în asociere cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină.

Ciclosporină

Într-un studiu efectuat la opt pacienți cu transplant renal, cu clearance al creatininei >50 ml/min, tratați cu doză constantă de ciclosporină, administrarea concomitentă a unei singure doze de 10 mg ezetimib a dus la creșterea de 3,4 ori (valori între 2,3-7,9 ori) a ASC medii a ezetimib, față de o populație de control sănătoasă dintr-un alt studiu (n=17), la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu diferit de acesta, un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă tratat concomitent cu ciclosporină și mai multe alte medicamente, a prezentat o expunere la ezetimib total de 12 ori mai

mare, în comparație cu grupul de control corespunzător la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu încrucișat cu două faze, efectuat la 12 subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib pentru o perioadă de 8 zile concomitent cu o doză unică de 100 mg ciclosporină administrată în ziua a 7-a a dus la o creștere medie de 15% a ASC a ciclosporinei (valori care au prezentat scăderi de 10% și creșteri de 51%), față de administrarea în monoterapie a unei doze unice de 100 mg ciclosporină. La pacienții cu transplant renal nu a fost inițiat niciun studiu controlat care să urmărească efectul expunerii la administrarea concomitentă de ezetimib și ciclosporină. Inițierea tratamentului concomitent cu Coltovan și ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții tratați concomitent cu Coltovan și ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante

Într-un studiu efectuat la 12 bărbați adulți sănătoși, administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei sau asupra timpului de protrombină. Totuși, în experiența de după punerea pe piață, la pacienții care au utilizat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă au fost raportate creșteri ale INR. În cazul în care Coltovan este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, trebuie monitorizat adecvat INR (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunea au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Administrarea asociată de Coltovan cu o statină este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3); vă rugăm să consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului al statinei respective.

Sarcina

Coltovan trebuie administrat gravidelor doar dacă este absolut necesar. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la utilizarea de ezetimib în timpul sarcinii. Studiile efectuate la animale privind utilizarea ezetimib în monoterapie nu au adus dovezi asupra unor efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Coltovan nu trebuie administrat în timpul alăptării. Studiile efectuate la șobolani au arătat că ezetimib este excretat în laptele matern. Nu se știe dacă ezetimib este excretat în laptele matern la om.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice privind efectele ezetimibului asupra fertilității la om. Ezetimib nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie luat în considerare faptul că au fost raportate amețeli.

4.8 Reacții adverse

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel (date provenite din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață)

În studiile clinice cu durata până la 112 săptămâni, doza de 10 mg ezetimib a fost administrată zilnic fie în monoterapie la 2396 pacienți, fie în asociere cu o statină la 11308 pacienți sau cu fenofibrat la 185 pacienți. Reacțiile adverse au fost în general ușoare și tranzitorii. Incidența globală a reacțiilor adverse a fost similară între ezetimib și placebo. În mod similar, rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost comparabilă între ezetimib și placebo.

Ezetimib administrat în monoterapie sau în asociere cu o statină

Următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții tratați cu ezetimib (N=2396) și cu o incidență mai mare comparativ cu placebo (N=1159) sau la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu o statină (N=11308) și cu o incidență mai mare comparativ cu statina administrată în monoterapie (N=9361). Reacțiile adverse de după punerea pe piață au provenit din raportări privind ezetimib administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Ezetimib administrat în monoterapie		
Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Reacții adverse	Frecvența
Tulburări metabolice și de nutriție	apetit alimentar redus	mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	bufeuri hipertensiune arterială	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	dureri abdominale diaree flatulență	frecvente
	dispepsie boală de reflux gastro-esofagian greață	mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie spasme musculare dureri cervicale	mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	fatigabilitate	frecvente
	durere toracică durere	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	valori serice crescute ale ALAT valori serice crescute ale ASAT valori serice crescute ale concentrației CPK valori serice crescute ale concentrației gamaglutamiltransferazei valori anormale ale testelor funcției hepatice	mai puțin frecvente
Ezetimib administrat în asociere cu o statină		
Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Reacții adverse	Frecvența
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	frecvente
	parestezie	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	xerostomie gastrită	mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit erupții cutanate tranzitorii urticarie	mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mialgie	frecvente
	dorsalgie slăbiciune musculară	mai puțin frecvente

	dureri la nivelul extremităților	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie edeme periferice	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	valori serice crescute ale ALAT valori serice crescute ale ASAT	frecvente
Experiența de după punerea pe piață (cu sau fără asocierea cu statină)		
Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Reacții adverse	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatice	trombocitopenie	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii, urticarie, anafilaxie și angioedem	cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	depresie	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli parestezie	cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	pancreatită constipație	cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	hepatită colelitiază colecistită	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	eritem polimorf	cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mialgie miopatie/rabdomioliză (vezi pct. 4.4)	cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie	cu frecvență necunoscută

Ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat

Tulburări gastro-intestinale: durere abdominală (frecvente).

Într-un studiu clinic multicentric, în dublu-orb, controlat cu placebo, ce a inclus pacienți cu hiperlipidemie mixtă, 625 pacienți au fost tratați pentru o perioadă de până la 12 săptămâni, iar 576 pacienți pentru o perioadă de până la 1 an. În acest studiu clinic, 172 pacienți tratați cu ezetimib în asociere cu fenofibrat au finalizat 12 săptămâni de tratament, iar 230 pacienți tratați cu ezetimib în asociere cu fenofibrat (incluzând 109 pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în monoterapie pentru primele 12 săptămâni) au finalizat 1 an de tratament. Acest studiu nu a fost destinat comparării grupurilor de tratament în ceea ce privește reacțiile ocazionale. Ratele de incidență (Î 95%) pentru creșterile importante din punct de vedere clinic (> 3 X LSVN, consecutiv) ale valorilor serice ale transaminazelor au fost de 4,5% (1,9; 8,8) și de 2,7% (1,2; 5,4) pentru fenofibrat administrat în monoterapie și, respectiv, ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat, valorile fiind ajustate în funcție de expunerea la tratament. Ratele de incidență corespunzătoare colecistectomiei au fost de 0,6% (0,0; 3,1) și de 1,7% (0,6; 4,0) pentru fenofibrat administrat în monoterapie și, respectiv, ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani)

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani) cu hipercolesterolemie familială sau non-familială heterozigotă (n=138), la 1,1% (1 pacient) din pacienții tratați cu ezetimib au fost observate creșteri ale valorilor serice ale ALAT și/sau ASAT (≥3xLSVN, consecutiv), comparativ cu 0% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Nu au existat creșteri ale valorilor concentrației plasmatică a CPK (≥10xLSVN). Nu a fost raportat niciun caz de miopatie.

Într-un studiu diferit, care a inclus pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n=248), la 3% (4 pacienți) din pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină au fost observate creșteri ale valorilor serice ale ALAT și/sau ASAT ($\geq 3 \times \text{LSVN}$, consecutiv), comparativ cu 2% (2 pacienți) din pacienții din grupul la care s-a administrat simvastatină în monoterapie; aceste valori au fost de 2% (2 pacienți) și, respectiv, 0% pentru creșterea concentrației plasmatice a CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). Nu a fost raportat niciun caz de miopatie.

Aceste studii nu au îndeplinit criteriile necesare pentru compararea reacțiilor adverse rare.

Pacienți cu boală coronariană și antecedente de evenimente ale sindromului coronarian acut

În cadrul studiului IMPROVE-IT (vezi pct. 5.1), care a inclus 18.144 pacienți cărora li s-a administrat asocierea ezetimib/simvastatină în doze de 10/40 mg pe zi (n=9067, din care la 6% s-a crescut doza la 10 mg/80 mg) sau simvastatină în doze de 40 mg pe zi (n=9077, din care la 27% s-a crescut doza la 80 mg), profilele de siguranță au fost similare pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 6 ani. Ratele de întrerupere din cauza reacțiilor adverse au fost de 10,6% la pacienții cărora li s-a administrat asocierea ezetimib/simvastatină și 1,1% la pacienții cărora li s-a administrat simvastatină. Incidența miopatiei a fost de 0,2% pentru asocierea ezetimib/simvastatină și 0,1% pentru simvastatină, unde miopia a fost definită ca slăbiciune sau durere musculară inexplicabilă, cu valori serice ale creatinkinazei (CK) $\geq 10 \times \text{LSVN}$ sau observarea a două valori consecutive ale CK ≥ 5 și $< 10 \times \text{LSVN}$. Incidența rabdmiolizei a fost de 0,1% pentru asocierea ezetimib/simvastatină și 0,2% pentru simvastatină, unde rabdmioliza a fost definită ca slăbiciune sau durere musculară inexplicabilă, cu valori serice ale creatinkinazei (CK) $\geq 10 \times \text{LSVN}$ cu dovezi ale leziunilor renale, două valori consecutive ale CK ≥ 5 și $< 10 \times \text{LSVN}$ cu dovezi ale leziunilor renale sau cu valori serice ale creatinkinazei (CK) $\geq 10000 \text{ UI/l}$ fără dovezi ale leziunilor renale. Incidența creșterilor consecutive ale transaminazelor $\geq 3 \times \text{LSVN}$ a fost de 2,5% pentru asocierea ezetimib/simvastatină și 2,3% pentru simvastatină (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse legate de colecist au fost raportate la 3,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat asocierea ezetimib/simvastatină și 3,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat simvastatină. Incidența spitalizărilor pentru colecistectomie a fost de 1,5% în ambele grupuri de tratament. Neoplasmul (definit ca malignități nou apărute) a fost diagnosticat în timpul studiului la 9,4% și, respectiv, 9,5%.

Boală renală cronică

În Studiul privind protecția cardiacă și renală (Study of Heart and Renal Protection, SHARP), (vezi pct. 5.1), care a inclus peste 9000 pacienți cărora li s-a administrat o combinație de doze fixe de ezetimib 10 mg și simvastatină 20 mg zilnic (n=4650) sau placebo (n=4620), profilurile de siguranță au fost comparabile pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 4,9 ani. În cadrul acestui studiu au fost înregistrate doar reacțiile adverse severe și întreruperile de tratament din cauza oricărei reacții adverse. Ratele de întreruperi din cauza reacțiilor adverse au fost comparabile (10,4% din pacienții tratați cu ezetimib combinat cu simvastatină și 9,8% din pacienții la care s-a administrat placebo). Incidența miopatiei/rabdmiolizei a fost de 0,2% la pacienții tratați cu ezetimib combinat cu simvastatină și de 0,1% la pacienții la care s-a administrat placebo. Creșteri consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($> 3 \times \text{LSVN}$) au apărut la 0,7% din pacienții tratați cu ezetimib combinat cu simvastatină, comparativ cu 0,6% din pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). În cadrul acestui studiu nu au existat creșteri semnificative statistice ale incidenței reacțiilor adverse pre-specifiede, incluzând cancer (9,4% pentru ezetimib combinat cu simvastatină și 9,5% pentru placebo), hepatită, colecistectomie sau complicații ale litiazei biliare sau pancreatită.

Valori ale testelor de laborator

În studiile clinice controlate, în cadrul cărora s-a utilizat administrarea în monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor plasmatice (ALAT și/sau ASAT $\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutiv) a fost similară între ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studiile în cadrul cărora s-a utilizat administrarea asociată, incidența a fost de 1,3% la pacienții tratați cu ezetimib administrat în asociere cu o statină și de 0,4% la pacienții tratați doar cu o statină. Aceste creșteri au fost, în general, asimptomatice, nu au fost asociate cu colestază iar valorile au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului sau chiar în condițiile continuării tratamentului (vezi pct. 4.4).

În studii clinice, creșteri ale concentrațiilor plasmatice de CPK > 10 X LSVN au fost raportate la 4 din 1674 (0,2%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în monoterapie, comparativ cu 1 din 786 (0,1%) pacienți la care s-a administrat placebo și la 1 din 917 (0,1%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în asociere cu statină comparativ cu 4 din 929 (0,4%) pacienți la care s-a administrat statină în monoterapie. Nu s-au înregistrat mai frecvent miopatie sau rabdomioliză asociate cu administrarea de ezetimib, comparativ cu brațul de control corespunzător (administrare de placebo sau statină în monoterapie) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, administrarea de ezetimib în doză de 50 mg pe zi la 15 subiecți sănătoși, timp de până la 14 zile sau în doză de 40 mg pe zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară, timp de până la 56 de zile, a fost în general bine tolerată. La animale nu a fost observată toxicitate după administrarea orală de doze unice de ezetimib de 5000 mg/kg la șobolani și șoareci și de 3000 mg/kg la câini.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib; majoritatea nu au fost asociate cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost severe. În caz de supradozaj trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, alte medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, codul ATC: C10AX09

Mecanism de acțiune

Ezetimib aparține unei clase noi de substanțe hipolipemice care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimib este activ după administrarea pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de substanțe hipocolesterolemice (de exemplu: statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli de origine vegetală). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterol Niemann-Pick C1-Like (NPC1L1), care este responsabil de absorbția intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Ezetimib se localizează la nivelul marginii țesutului vilos al intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol absorbit la nivel intestinal către ficat; statinele reduc sinteza hepatică de colesterol și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic desfășurat pe o perioadă de 2 săptămâni la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimib a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

Efecte farmacodinamice

O serie de studii preclinice au fost efectuate pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimib a inhibat absorbția de colesterol marcat cu ¹⁴C, fără a avea niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau vitaminelor liposolubile A și D.

Studiile epidemiologice au stabilit că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară variază direct proporțional cu concentrația plasmatică a colesterolului total (C total) și a LDL-colesterolului (LDL-C) și invers proporțional cu concentrația plasmatică a HDL-colesterolului (HDL-C). Administrarea de ezetimib în asociere cu o statină este eficientă în reducerea riscului de apariție a reacțiilor adverse cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și antecedente de evenimente ale sindromului coronarian acut.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice controlate, ezetimibul administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină a redus semnificativ concentrațiile plasmatice de colesterol total și LDL-colesterol, apolipoproteină B (Apo B) și trigliceride (TG) și a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice de HDL-colesterol la pacienții cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 8 săptămâni, 769 pacienți cu hipercolesterolemie tratați deja cu statină administrată în monoterapie și care nu atinseseră valoarea țintă a Programului Educațional pentru Colesterol (CEP) în ceea ce privește concentrația plasmatică de LDL-colesterol (2,6-4,1 mmol/l [100-160 mg/dl], în funcție de caracteristicile inițiale) au fost randomizați pentru a li se administra fie doza de 10 mg ezetimib, fie placebo, în asociere la tratamentul cu statină în desfășurare.

Printre pacienții tratați cu statină care nu atinseseră valoarea țintă a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului la începutul studiului (~82%), un număr semnificativ mai mare de pacienți randomizați în grupul de tratament cu ezetimib au atins valoarea țintă a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului la finalul studiului, comparativ cu pacienții randomizați în grupul la care s-a administrat placebo, procentele fiind de 72% și, respectiv, 19%. Reducerile corespunzătoare ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-colesterolului au prezentat diferențe semnificative (25 % și respectiv 4% pentru ezetimib, față de placebo). În plus, ezetimib adăugat tratamentului cu statină în desfășurare a dus la scăderea semnificativă a concentrației plasmatice a colesterolului total, a Apo B, a TG și la creșterea concentrației plasmatice a HDL-colesterolului, comparativ cu placebo. Administrarea de ezetimib sau placebo în asociere cu un tratament cu statină a dus la reducerea medie a proteinei C-reactive cu 10% sau respectiv 0% față de valoarea inițială.

În două studii dublu-orb, randomizate, placebo controlate, cu durata de 12 săptămâni, ce au inclus 1719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, administrarea dozei de 10 mg ezetimib a dus la scăderea semnificativă a concentrației plasmatice a colesterolului total (13%), a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului (19%), a concentrației plasmatice a Apo B (14%) și a concentrației plasmatice a TG (8%) și la creșterea concentrației plasmatice a HDL-colesterolului (3%), comparativ cu placebo. În plus, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale vitaminelor liposolubile A, D și E, niciun efect asupra timpului de protrombină și, la fel ca și alte substanțe hipolipemiante, nu a influențat sinteza de hormon steroidian adrenocortical.

Într-un studiu clinic multicentric, dublu orb, controlat (ENHANCE), 720 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost randomizați să li se administreze doze de 10 mg ezetimib în asociere cu doza de 80 mg simvastatină (n = 357) sau doza de 80 mg simvastatină în monoterapie (n = 363), timp de 2 ani. Criteriul final principal al studiului a fost de a investiga efectul tratamentului asociat ezetimib/simvastatină asupra grosimii tunicilor intima-media (GIM) la nivelul arterei carotide, comparativ cu efectul tratamentului cu simvastatină utilizată în monoterapie. Încă nu a fost demonstrat impactul acestui marker surogat asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

Criteriul final principal, modificarea medie a GIM din toate cele șase segmente carotidiene, nu a prezentat diferențe semnificative ($p=0,29$) între cele două grupuri de tratament, așa cum reiese din folosirea metodei de măsurare cu ultrasunete B-mode. La pacienții tratați cu ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg sau simvastatină 80 mg în monoterapie, grosimea tunicilor intima-media a crescut cu 0,0111 mm și respectiv 0,0058 mm, pe parcursul celor 2 ani de studiu (valoarea inițială medie a GIM la nivelul arterei carotidiene 0,68 mm și respectiv 0,69 mm).

Administrarea dozei de ezetimib 10 mg în asociere cu doza de simvastatină 80 mg a redus concentrațiile plasmatică ale LDL-C, C-total, Apo B și TG, în proporție mai mare decât administrarea în monoterapie a dozei de simvastatină 80 mg. Creșterea procentuală a concentrației plasmatică a HDL-C a fost similară pentru cele două grupuri de tratament. Reacțiile adverse raportate pentru doza de ezetimib 10 mg administrată în asociere cu doza de simvastatină 80 mg au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu controlat, dublu-orb, multicentric, 138 pacienți (59 băieți și 79 fete) cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani (vârsta medie 8,3 ani) cu hipercolesterolemie familială sau non-familială heterozigotă, cu valori inițiale ale concentrației plasmatică a LDL-C între 3,74 și 9,92 mmol/l, au fost randomizați să li se administreze fie doza de ezetimib 10 mg, fie placebo, timp de 12 săptămâni.

În săptămâna 12, administrarea de ezetimib a redus semnificativ concentrațiile plasmatică ale colesterolului total (-21% comparativ cu 0%), LDL-C (-28% comparativ cu -1%), Apo B (-22% comparativ cu -1%), și colesterolului non-HDL-C (-26% comparativ cu 0%), comparativ cu placebo. Rezultatele pentru cele două grupuri de tratament au fost similare în privința concentrațiilor plasmatică ale TG și HDL-C (-6% comparativ cu +8% și, respectiv, +2% comparativ cu +1%).

În cadrul unui studiu clinic controlat, dublu-orb, multicentric, 142 băieți (stadiu Tanner II și mai mare) și 106 fete care erau la cel puțin un an de la menarhă, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (vârsta medie 14,2 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, având valori inițiale ale concentrației plasmatică a LDL-C cuprinse între 4,1 și 10,4 mmol/l, au fost randomizați să li se administreze fie doza de ezetimib 10 mg în asociere cu doze diferite de simvastatină (10 mg, 20 mg sau 40 mg), fie doze diferite de simvastatină (10 mg, 20 mg sau 40 mg) în monoterapie, timp de 6 săptămâni, în următoarele 27 săptămâni ezetimib în asociere cu simvastatină 40 mg sau simvastatină 40 mg în monoterapie, iar în următoarele 20 săptămâni administrare deschisă de ezetimib în asociere cu diferite doze de simvastatină (10 mg, 20 mg sau 40 mg).

În săptămâna 6, administrarea de ezetimib în asociere cu simvastatină (toate dozele) a redus semnificativ concentrațiile plasmatică ale colesterolului total (38% comparativ cu 26%), LDL-C (49% comparativ cu 34%), Apo B (39% comparativ cu 27%), și colesterolului non-HDL-C (47% comparativ cu 33%), comparativ cu utilizarea de simvastatină (toate dozele) în monoterapie. Rezultatele pentru cele două grupuri de tratament au fost similare în privința concentrațiilor plasmatică ale TG și HDL-C (-17% comparativ cu -12% și, respectiv, +7% comparativ cu +6%). Rezultatele înregistrate în săptămâna 33 au fost similare celor din săptămâna 6, iar la un procent semnificativ mai mare de pacienți din grupul la care s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină 40 mg (62%) s-a obținut scopul ideal NCEP AAP ($<2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) pentru concentrația plasmatică a LDL-C, comparativ cu cei din grupul la care s-a administrat doza de simvastatină 40 mg (25%). În săptămâna 53, finalul extensiei deschise, s-au menținut efectele asupra parametrilor lipidici.

Siguranța și eficacitatea administrării ezetimib în asociere cu simvastatină în doze mai mari de 40 mg zilnic nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani. Siguranța și eficacitatea administrării ezetimib în asociere cu simvastatină nu au fost studiate la copii cu vârsta <10 ani. La pacienți cu vârsta sub 17 ani nu a fost studiată eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ezetimib în reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Studiul privind reducerea îmbunătățită a rezultatelor (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, IMPROVE-IT), a fost un studiu multicentric, randomizat, în dublu-orb,

controlat cu substanță activă, care a inclus 18.144 pacienți în decursul a 10 zile de spitalizare pentru sindrom coronarian acut (SCA; fie infarct miocardic acut [IMA], fie angină instabilă [AI]). În momentul prezentării cu SCA, pacienții prezentau valori ale LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) dacă nu li s-a administrat tratament hipolipemiant, sau ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) dacă li s-a administrat tratament hipolipemiant. Toți pacienții au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 1:1 pentru a li se administra asocierea ezetimib/simvastatină în doze de 10/40 mg pe zi (n=9067) sau simvastatină în doze de 40 mg pe zi (n=9077) și au fost urmăriți pe parcursul unei perioade mediane de 6 ani.

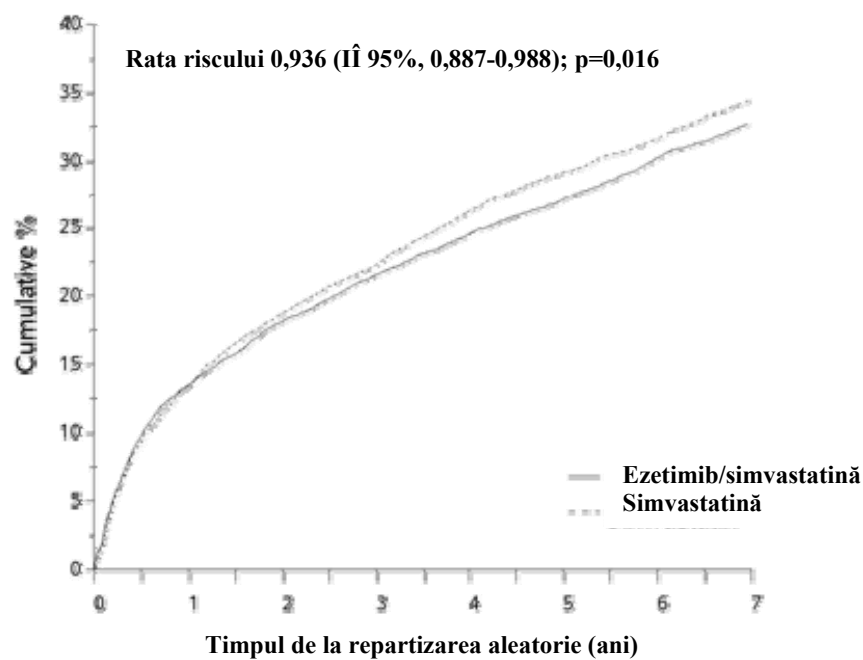
Vârsta medie a pacienților a fost de 63,6 ani; 76% au fost de sex masculin, 84% au fost caucazieni, iar 27% au prezentat diabet zaharat. Valoarea medie a LDL-C în momentul producerii evenimentului care a făcut pacientul eligibil pentru includerea în studiu a fost de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) la cei cărora li s-a administrat tratament hipolipemiant (n=6390) și de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) la cei cărora nu li s-a administrat anterior tratament hipolipemiant (n=11594). Înainte de spitalizarea pentru evenimentul SCA, la 34% dintre pacienți s-a administrat tratament cu statine. La un an, valoarea medie a LDL-C la pacienții care au continuat tratamentul a fost de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) în grupul la care s-a administrat asocierea ezetimib/simvastatină și de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) în grupul la care s-a administrat simvastatină în monoterapie. Valorile lipidelor au fost, în general, obținute la pacienții care au rămas pe tratamentul de studiu.

Principalul criteriu final de evaluare a fost o combinație care a inclus: deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore (ECM; definite ca infarct miocardic non-letal, angină instabilă documentată care a necesitat spitalizare, sau orice procedură de revascularizare coronariană efectuată la cel puțin 30 zile după primirea aleatorie a tratamentului) și accident vascular cerebral non-letal. Studiul a demonstrat că, atunci când a fost asociat tratamentul cu simvastatină, tratamentul cu ezetimib a adus un beneficiu crescut în reducerea principalului criteriu final de evaluare combinat de deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-letal comparativ cu simvastatina administrată în monoterapie (reducere a riscului relativ cu 6,4%, $p=0,016$). Principalul criteriu final de evaluare a apărut la 2572 din 9067 pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] la 7 ani 32,72%) din grupul la care s-a administrat asocierea ezetimib/simvastatină și 2742 din 9077 pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] la 7 ani 34,67%) din grupul la care s-a administrat simvastatină în monoterapie (vezi Figura 1 și Tabelul 1). Este de așteptat ca acest beneficiu crescut să fie similar cu administrarea concomitentă a altor statine care s-a demonstrat că sunt eficiente în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Mortalitatea totală nu s-a modificat în acest grup cu risc crescut (vezi Tabelul 1).

A existat un beneficiu global pentru toate accidentele vasculare cerebrale; cu toate acestea, a existat o ușoară creștere nesemnificativă a accidentului vascular cerebral hemoragic în grupul la care s-a administrat asocierea ezetimib/simvastatină comparativ cu grupul la care s-a administrat simvastatină în monoterapie (vezi Tabelul 1). Nu a fost evaluat riscul de apariție a accidentului vascular cerebral hemoragic în cazul administrării de ezetimib în asociere cu statine cu potență mai mare, în studii cu rezultate pe termen lung.

Efectul tratamentului cu asocierea ezetimib/simvastatină a fost, în general, în concordanță cu rezultatele globale din multe sub-grupuri, în funcție de sex, vârstă, rasă, antecedente de diabet zaharat, valorile inițiale ale lipidelor, tratament anterior cu statine, accident vascular cerebral în antecedente și hipertensiune arterială.

Figura 1: Efectul asocierii ezetimib/simvastatină asupra principalului criteriu final de evaluare combinat de deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-letal



Subiecți supuși riscului	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Ezetimib/sivastatină								
Sivastatină	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabelul 1
Evenimente cardiovasculare majore în funcție de grupul de tratament la toți pacienții repartizați aleatoriu în cadrul studiului IMPROVE-IT

Rezultat	Ezetimib/Simvastatină 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatină 40 mg ^b (N=9077)		Rata riscului (95% CI)	Valoarea p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Principalul criteriu final combinat de evaluare a eficacității						
(deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-letal)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Criteriile secundare finale de evaluare a eficacității combinate						
Deces de cauză coronariană, IM non-letal, revascularizare coronariană de urgență după 30 de zile	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
ECM, accident vascular cerebral non-letal, deces (de toate cauzele)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Deces de cauză cardiovasculară, IM	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035

non-letal, angină instabilă care necesită spitalizare, orice revascularizare, accident vascular cerebral non-letal

Componente ale principalului criteriu final de evaluare și criteriile finale de evaluare a eficacității selectate (apariția pentru prima dată a evenimentului specificat în orice moment)

Deces de cauză cardiovasculară	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Eveniment coronarian major:						
IM non-letal	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angină instabilă care necesită spitalizare	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularizare coronariană după 30 de zile	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Accident vascular cerebral non-letal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Toate IM (letal și non-letal)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Toate accidentele vasculare cerebrale (letal și non-letal)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Accident vascular cerebral non-hemoragic ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Accident vascular cerebral hemoragic	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Deces de orice cauză	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a la 6% doza de ezetimib/simvastatină a fost crescută la 10/80 mg.

^b la 27% doza de simvastatină a fost crescută la 80 mg.

^c Kaplan-Meier estimat la 7 ani.

^d include accident vascular ischemic sau accident vascular de tip nedeterminat.

Prevenirea evenimentelor vasculare majore în boala renală cronică (BRC)

Studiul privind protecția cardiacă și renală (SHARP) a fost un studiu internațional randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 9438 pacienți cu boală renală cronică, din care o treime urmau tratament prin hemodializă la începutul studiului. Un total de 4650 pacienți au fost randomizați pentru a utiliza o combinație în doze fixe de ezetimib 10 mg cu simvastatină 20 mg, iar 4620 pentru a li se administra placebo, și au fost urmăriți pentru o perioadă mediană de 4,9 ani. Media de vârstă a pacienților a fost de 62 de ani, 63% erau bărbați, 72% caucazieni, 23% cu diabet zaharat, iar rata de filtrare glomerulară medie estimată (RFG_e) la pacienții care nu efectuau hemodializă a fost de 26,5 ml/min/1,73 m². Nu au existat criterii pentru includerea în studiu în funcție de valorile lipidemiei. Valoarea medie inițială a concentrației plasmatice a LDL-C a fost de 108 mg/dl. După un an, inclusiv

la pacienții care nu mai utilizau medicația de studiu, concentrația plasmatică a LDL-C a fost redusă cu 26% în grupul tratat cu doza de simvastatină 20 mg în monoterapie comparativ cu grupul la care se administra placebo și cu 38% în grupul tratat cu ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg. Principala comparație specificată în protocolul SHARP a fost analiza conform intenției de a trata „evenimentele vasculare majore” (EVM, definite ca: infarct miocardic neletal sau deces de cauză cardiacă, accident vascular cerebral sau orice procedură de revascularizare) doar la acei pacienți care au fost randomizați la începutul studiului în grupurile la care s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină (n=4193) sau placebo (n=4191). Analiza secundară a inclus aceeași combinație, evaluată pentru întreaga cohortă randomizată (la începutul studiului și după 1 an) în grupul de tratament cu ezetimib în asociere cu simvastatină (n=4650) sau grupul la care s-a administrat placebo (n=4620), precum și în grupul de tratament cu componentele acestei combinații.

Analiza criteriului principal de evaluare a arătat că administrarea de ezetimib în asociere cu simvastatină a redus semnificativ riscul de evenimente vasculare majore (749 pacienți cu evenimente în grupul la care s-a administrat placebo, comparativ cu 639 în grupul tratat cu ezetimib în asociere cu simvastatină), cu o reducere a riscului relativ de 16% (p=0,001).

Cu toate acestea, proiectul studiului nu a permis evaluarea contribuției separate a componentei ezetimib în ceea ce privește eficacitatea și reducerea semnificativă a riscului de evenimente vasculare majore la pacienții cu BRC.

În tabelul 2 sunt prezentate componentele EVM la toți pacienții randomizați. Administrarea de ezetimib în asociere cu simvastatină a redus semnificativ riscul de accident vascular cerebral și orice revascularizare, cu diferențe numerice nesemnificative în favoarea utilizării de ezetimib în asociere cu simvastatină în privința infarctului miocardic neletal și a decesului de cauză cardiacă.

Tabelul 2. Evenimente vasculare majore în funcție de grupul de tratament la toți pacienții randomizați în cadrul studiului SHARP^a

<u>Rezultat</u>	Ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg (N=4650)	<u>Placebo</u> (N=4620)	<u>Risc relativ</u> (ÎI 95%)	<u>Valoarea p</u>
Evenimente vasculare majore	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarct miocardic neletal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Deces de cauză cardiacă	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Orice accident vascular cerebral	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Accident vascular cerebral non-hemoragic	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Accident vascular cerebral hemoragic	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Orice procedură de revascularizare	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Evenimente aterosclerotice majore (EAM) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analiza conform intenției de a trata la toți pacienți incluși în studiul SHARP, randomizați pentru a utiliza fie ezetimib în asociere cu simvastatină, fie placebo la începutul tratamentului sau la 1 an

^b EAM; definite ca o combinație de: infarct miocardic neletal, deces de cauză coronariană, accident vascular cerebral non-hemoragic sau orice revascularizare

Reducerea absolută a concentrației plasmatice a LDL-C obținută prin administrarea ezetimib în asociere cu simvastatină a fost mai mică la pacienții cu valori inițiale ale concentrației plasmatice a

LDL-C mai mici (<2,5 mmol/l) și la pacienții care efectuau hemodializă la începutul studiului, comparativ cu ceilalți pacienți, iar reducerile riscurilor corespunzătoare în aceste două grupuri au fost atenuate.

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

Un studiu randomizat, în dublu-orb, cu durata de 12 săptămâni a cuprins 50 de pacienți cu diagnostic clinic și/sau genotipic de HHoF, tratați cu atorvastatină sau simvastatină (40 mg) cu sau fără LDL-afereză concomitentă. Ezetimib administrat în asociere cu atorvastatină (40 sau 80 mg) sau cu simvastatină (40 sau 80 mg), a redus semnificativ concentrația plasmatică de LDL-colesterol cu 15% comparativ cu creșterea dozei de simvastatină sau de atorvastatină, administrate în monoterapie, de la 40 la 80 mg.

Sitosterolemie homozigotă (Fitosterolemie)

Într-un studiu în dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, 37 de pacienți cu sitosterolemie homozigotă au fost randomizați să li se administreze ezetimib 10 mg (n=30) sau placebo (n=7). Unii pacienți utilizau și alte tratamente (de exemplu: statine, rășini). Ezetimib a redus semnificativ concentrațiile plasmatiche ale celor doi steroli principali de origine vegetală, sitosterol și campesterol, cu 21% și, respectiv, 24% față de valorile inițiale. Efectele scăderii concentrațiilor plasmatiche ale sitosterolului asupra morbidității și mortalității la această populație nu sunt cunoscute.

Stenoză aortică

Studiul “Simvastatină și Ezetimib în Tratatamentul Stenozei Aortice” (SESA) a fost un studiu multicentric, dublu orb, placebo controlat, cu o durată medie de 4,4 ani, efectuat la 1873 pacienți cu stenoză aortică asimptomatică (SA), caracterizată prin măsurarea Doppler a vitezei debitului maxim aortic în intervalul 2,5 – 4,0 m/s. Au fost incluși doar pacienții care au fost considerați a nu necesita tratament cu statine în scopul de a reduce riscul de boli cardiovasculare aterosclerotice. Pacienții au fost randomizați 1:1 să li se administreze placebo sau asocierea de ezetimib 10 mg și simvastatină 40 mg pe zi.

Criteriul final principal a fost compus din evenimente cardiovasculare majore (ECM), constând în deces de cauză cardiovasculară, intervenție chirurgicală de înlocuire a valvei aortice (IVA), insuficiență cardiacă congestivă (ICC) ca urmare a evoluției SA, infarct miocardic non-letal, by-pass aorto-coronarian (BAC), intervenție coronariană percutanată (ICP), spitalizare pentru angină pectorală instabilă și accident vascular cerebral non-hemoragic. Criteriile de evaluare secundare cheie au fost compuse din subcategoriile ale criteriului final principal.

Comparativ cu placebo, asocierea ezetimib 10 mg/simvastatină 40 mg nu a redus semnificativ riscul de ECM. Criteriul final principal a fost atins la 333 pacienți (35,3%) din grupul tratat cu asocierea ezetimib/simvastatină și la 355 pacienți (38,2%) din grupul la care s-a administrat placebo (risc relativ în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină 0,96; interval de încredere de 95%: 0,83-1,12; p=0,59). Înlocuirea valvei aortice a fost efectuată la 267 pacienți (28,3%) din grupul tratat cu asocierea ezetimib/simvastatină și la 278 pacienți (29,9%) din grupul la care s-a administrat placebo (risc relativ 1,00; interval de încredere 95%: 0,84-1,18; p=0,97). Mai puțini pacienți au prezentat evenimente cardiovasculare ischemice în grupul tratat cu asocierea ezetimib/simvastatină (n=148), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (n=187), (risc relativ 0,78; interval de încredere de 95%: 0,63-0,97; p=0,02), în principal datorită numărului mic de pacienți la care s-a efectuat by-pass aorto-coronarian.

Cancerul a apărut mai frecvent în grupul la care s-a administrat combinația ezetimib/simvastatină (105 comparativ cu 70, p=0,01). Relevanța clinică a acestei observații nu este certă, deoarece în cadrul studiului mai mare SHARP, numărul total de pacienți cu orice incident de cancer (438 în grupul la care s-a administrat combinația ezetimib/simvastatină, comparativ cu 439 în grupul la care s-a administrat placebo) nu a fost diferit. În plus, în cadrul studiului IMPROVE-IT, numărul total al pacienților cu neoplasme noi (853 în grupul la care s-a administrat asocierea ezetimib/simvastatină comparativ cu 863 în grupul la care s-a administrat simvastatină) nu a fost semnificativ diferit și, ca urmare, rezultatele studiului SEAS nu au putut fi confirmate de studiul SHARP sau IMPROVE-IT.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuroconjugat fenolic (ezetimib-glucuroconjugat) activ din punct de vedere farmacologic. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) se atinge în interval de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuroconjugat și de 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată, deoarece substanța este practic insolubilă în mediul apos adecvat forme injectabile.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese cu conținut bogat în grăsimi sau mese fără grăsimi) nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității orale a ezetimibului, atunci când a fost administrat sub formă de comprimate 10 mg. Ezetimib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

La om, ezetimib se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 99,7%, iar ezetimib-glucuroconjugat în proporție cuprinsă între 88-92%.

Metabolizare

Ezetimib este metabolizat în primul rând la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuroconjugare (o reacție de fază II) și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate s-a observat metabolizare oxidativă minimă (o reacție de fază I). Principalii compuși derivați din medicament detectați în plasmă sunt ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat, constituind aproximativ 10-20% și respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul, cât și ezetimib-glucuroconjugat sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Eliminare

După administrarea orală de ezetimib- ^{14}C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Din doza de medicament marcat radioactiv administrată, aproximativ 78% s-a regăsit în materiile fecale și 11% s-a regăsit în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore nu au mai fost valori de radioactivitate detectabile în plasmă.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale ezetimibului sunt similare la copii cu vârsta ≥ 6 ani, adolescenți și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind copiii cu vârsta < 6 ani. Experiența clinică în ceea ce privește pacienții copii și adolescenți include pacienți cu HHoF, HHeF sau sitosterolemie.

Vârstnici

La vârstnici (≥ 65 ani), concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Efectul de scădere a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnicii și tinerii tratați cu ezetimib. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de ezetimib 10 mg, ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu cu durata de 14 zile, în cadrul căruia s-au administrat doze repetate (10 mg zilnic) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și în ziua 14, în comparație cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică

moderată sau severă (scor Child-Pugh >9), ezetimib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

După o singură doză de 10 mg ezetimib administrată la pacienți cu insuficiență renală severă (n=8; clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min/1,73 m²), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 1,5 ori, în comparație cu subiecții sănătoși (n=9). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. La pacienții cu disfuncție renală nu este necesară ajustarea dozei. Un pacient inclus suplimentar în acest studiu (pacient post-transplant renal care a utilizat mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la cantitatea totală de ezetimib.

Sex

Concentrațiile plasmatice pentru cantitatea totală de ezetimib sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20%) decât la bărbați. Efectul de reducere a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile la femeile și bărbații tratați cu ezetimib. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cronică a ezetimibului efectuate la animale nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg și zi) concentrațiile colesterolului în bila din canalul cistic au crescut cu un indice cuprins între 2,5-3,5. Totuși, într-un studiu cu durată de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg și zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepato-biliare. Semnificația acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a ezetimibului.

În studiile în care s-a administrat concomitent ezetimib și statine, efectele toxice observate au fost mai ales cele asociate în mod tipic cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai intense decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest fapt este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolani doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20 de ori valoarea ASC pentru statine și de 500 la 2000 de ori valoarea ASC pentru metaboliții activi).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimib, administrat în monoterapie sau asociat cu statine, nu a prezentat potențial genotoxic. Testele pe termen lung asupra carcinogenității ezetimibului au fost negative.

Ezetimib nu a avut efect asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan și nici nu s-a demonstrat că ar avea efect teratogen la șobolani sau iepuri, de asemenea, nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg și zi. Administrarea asociată de ezetimib cu statine nu a fost teratogenă la șobolan. La femelele gestante de iepure a fost observat un număr redus de malformații scheletale (fuziune a vertebrelor toracice și caudale, număr redus de vertebre caudale). Administrarea asociată de ezetimib cu lovastatină a dus la apariția de efecte embrioretale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (tip 102)
Stearat de magneziu
Povidonă (K29/32)

Laurilsulfat de sodiu
Croscarmeloză sodică.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Coltowan 10 mg comprimate sunt ambalate în blistere albe, opace, din PVC-PE-PVdC-PE-PVC/Al. Blisterele sunt ambalate în cutii, împreună cu prospectul.

Mărimi de ambalaj:
30 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11509/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021