

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EZETIMIB NOUCOR 10 mg comprimate

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 10 mg de ezetimib.

Excipienți: cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține 74 mg de lactoză monohidrat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de forma unei capsule de culoare albă până la aproape albă, marcate pe o față cu „E 10” și fără marcaj pe cealaltă față. Dimensiunile comprimatului sunt 8,1 x 4,1 mm.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară

Ezetimib, administrat împreună cu un inhibitor de HMG-CoA reductază (statină) este indicat ca tratament adjuvant al dietei la pacienți cu hipercolesterolemie primară (heterozigota familială și non-familială) care nu poate fi controlată în mod adecvat numai cu statină.

Monoterapia cu Ezetimib 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

Ezetimib Noucor este indicat pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare (vezi pct. 5.1) la pacienții cu boală coronariană (CHD) și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA), atunci când este asociat tratamentului cu statine în curs de desfășurare sau terapia este inițiată concomitent cu o statină.

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

Ezetimib administrat în asociere cu o statină este indicat ca terapie asociată dietei la pacienții cu HHoF. Pacienții pot, de asemenea, să primească și alte tratamente asociate (de exemplu LDL-afereză).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Calea de administrare este cea orală. Doza recomandată este de 1 comprimat Ezetimibe 10 mg zilnic. Ezetimibe poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

Atunci când Ezetimib este asociat unei statine, aceasta se administrează fie în doza inițială indicată, fie se continuă doza mărită anterior, stabilită pentru acea statină. În acest sens trebuie consultate instrucțiunile de dozare ale statinei respective.

Utilizarea la pacienții cu boală cardiacă coronariană și antecedente de SCA

Pentru reducerea progresivă a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală cardiacă coronariană și antecedente de SCA, Ezetimib Noucor 10 mg poate fi administrat în asociere cu o statină, cu beneficii cardiovasculare dovedite.

Administrarea împreună cu chelatori de acizi biliari

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

Administrarea la vârstnici

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

Copii și adolescenți

Inițierea tratamentului trebuie efectuată sub supravegherea unui specialist.

Copii și adolescenți ≥ 6 ani: siguranța și eficacitatea ezetimib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Atunci când Ezetimibe este administrat simultan cu o statină, trebuie consultate recomandările privind dozele la copii, în cazul statinei.

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). Tratamentul cu Ezetimib 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)

Pacienți cu insuficiență renală

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Atunci când Ezetimibe este administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentul respectiv.

Tratamentul cu Ezetimib administrat în asociere cu o statină este contraindicat în perioada de sarcină și alăptare.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când Ezetimibe este administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (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 Ezetimib este administrat în asociere cu o statină, trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice la inițierea tratamentului și în concordanță cu recomandările statinei respective (vezi pct. 4.8).

În cadrul studiului IMProved de reducere a rezultatelor - Studiul internațional de eficacitate Vytorin (IMPROVE-IT), 18144 de pacienți cu boală cardiacă coronariană și istoric de SCA au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib/simvastatină 10 mg/40 mg zilnic (n = 9067) sau simvastatină 40 mg zilnic (n = 9077). În timpul unei monitorizări medii de 6,0 ani, incidența creșterilor consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($\geq 3 \times$ LSVN) a fost de 2,5% pentru ezetimib/simvastatină și de 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 ($>3X$ 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) $>$ de 10 ori decât 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 cazul studiului IMPROVE-IT, 18144 de pacienți cu boală coronariană și antecedente de evenimente SCA au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib/simvastatină 10 mg/40 mg zilnic (n=9067) sau 40 mg simvastatină zilnic (n=9077). În timpul unei urmări medii de 6,0 ani, incidența miopatiei a fost de 0,2% pentru ezetimib/simvastatină și de 0,1% pentru simvastatină, unde miopatia a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 10 ori LSVN sau două observații consecutive de valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 5 și <10 ori LSVN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% pentru ezetimib/simvastatină și de 0,2% pentru simvastatină, unde rabdomioliză a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK \geq de 10 ori LSVN cu evidențierea leziunii renale, ≥ 5 ori LSVN și <10 ori LSVN în două evaluări consecutive, cu dovezi de leziuni renale sau valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 10000 UI / l, fără dovezi de leziuni renale. (Vezi pct. 4.8).

În cadrul unui studiu clinic, care a inclus peste 9000 pacienți cu boală renală cronică, selecția aleatorie 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, Ezetimib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța Ezetimib la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani cu hipercolesterolemie familială sau non-familială heterozigotă au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de 12 săptămâni. 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 Ezetimib 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 Ezetimib 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 Ezetimib 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 Ezetimib concomitent cu administrarea de ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții tratați concomitent cu Ezetimib și ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

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

Excipient

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la lactoză, deficitul de lactază Lapp sau malabsorbția glucozei și galactozei, nu trebuie să ia acest medicament.

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 dapsoniei, 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 ezetimibului. Această rată scăzută de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramină: Administrarea concomitentă de colestiramină a redus valorile medii ale ariei de sub curba (ASC) a ezetimibului total (ezetimib+ezetimib glucuroconjugat) cu aproximativ 55%. Reducerea progresivă a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului din lipoproteinele cu densitate mică (LDL-C) indusă de administrarea concomitentă de ezetimib și colestiramină poate fi mai scăzută din cauza acestei interacțiuni (vezi pct. 4.2).

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

Dacă se suspectează colelitiază la un pacient cărui i se administrează Ezetimib în asociere cu fenofibrat, 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 plasmatice 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 colelitiarei. În studiile la animale, ezetimib a determinat uneori creșterea cantității de colesterol în bila din vezica biliară, dar nu la toate speciile (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 la opt pacienți cu transplant renal, cu clearance al creatininei >50 ml/min tratați cu doză constantă de ciclosporină, administrarea 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), care a primit 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 de ciclosporină administrată în ziua a 7-a a dus la o creștere medie de 15% a ASC a ciclosporinei (un interval de scăderi de 10% și creșteri de 51%), față de administrarea în monoterapie a unei doze unice de 100 mg ciclosporină administrată în monoterapie. 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 cu Ezetimib concomitent cu administrarea de ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții tratați concomitent cu Ezetimib și ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche de ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Anticoagulate: Într-un studiu la doisprezece 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. Dacă Ezetimib este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă trebuie monitorizat adecvat INR, (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

Sarcina:

Ezetimib 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:

Ezetimib 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 tabelară a reacțiilor adverse (Studii clinice și 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 2.396 pacienți, fie în asociere cu o statină la 11.308 pacienți, fie 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 ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Ezetimib administrat în monoterapie		
Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Reacții adverse	Frecvență
Investigații	valori serice crescute ale ALAT și/sau ASAT; valori crescute ale concentrației plasmatică a CPK; valori crescute ale concentrației plasmatică a gamaglutamiltransferazei; valori anormale ale testelor funcției hepatice	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	dureri abdominale; diaree; flatulență	Frecvente
	dispepsie; boală de reflux gastro-esofagian; greață	Mai puțin frecvente
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie; spasme musculare; dureri cervicale	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	scăderea apetitului	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	bufeuri; hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală	Frecvente
	durere toracică; durere	Mai puțin frecvente
Reacții adverse suplimentare la Ezetimib administrat în asociere cu o statină		
Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Reacții adverse	Frecvență
Investigații	valori serice crescute ale ALAT și/sau ASAT	Frecvente

Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	Frecvente
	parestezie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	senzație de gură uscată; gastrită	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit; erupții; urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	mialgie	Frecvente
	dorsalgie; slăbiciune musculară; dureri la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie; edeme periferice	Mai puțin frecvente
Experiența de după punerea pe piață (cu sau fără asocierea cu statină)		
Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	trombocitopenie	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
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	eritem polimorf	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculoscheletice 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
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate, inclusiv erupții, urticarie, anafilaxie și angioedem	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	hepatită; colelitiază; colecistită	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	depresie	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 conceput pentru a compara grupurile de tratament în ceea ce privește reacțiile ocazionale. Ratele de incidență (Î 95%) pentru creșterile importante din punct de vedere clinic ($> 3 \times \text{LSVN}$, 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).

Pacienți 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 ($\geq 3 \times \text{LSVN}$, consecutiv), comparativ cu 0% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Nu au existat creșteri ale valorilor concentrației plasmatice a CPK ($\geq 10 \times \text{LSVN}$). 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 cardiacă coronariană și istoric de SCA

În studiul IMPROVE-IT (vezi pct. 5.1), la care au participat 18144 pacienți tratați fie cu ezetimib/simvastatină 10 mg /40 mg ($n = 9067$, din care la 6% a fost ajustată doza la ezetimib/simvastatină 10 mg/80 mg) fie cu simvastatină 40 mg ($n = 9077$, din care la 27% doza de simvastatină a fost crescută până la 80 mg), profilurile de siguranță au fost similare, în timpul unei perioade de monitorizare mediane de 6,0 ani. Ratele de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse au fost de 10,6% la pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 10,1% la pacienții tratați cu simvastatină. Incidența miopatiei a fost de 0,2% la pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 0,1% la pacienții tratați cu simvastatină, unde miopatia a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu valori ale concentrației plasmatice a CK ≥ 10 ori LSVN sau două evaluări consecutive de valori ale concentrației plasmatice a CK ≥ 5 și < 10 ori LSVN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% la pacienții tratați cu ezetimib/ simvastatină și de 0,2% la pacienții tratați cu simvastatină, unde rabdomioliză a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu valori ale concentrației plasmatice a CK ≥ 10 ori LSVN cu evidențierea leziunii renale, valori ale concentrație plasmatice a ≥ 5 ori LSVN și < 10 ori LSVN la două evaluări consecutive, cu dovezi de leziuni renale sau valori ale concentrație plasmatice a CK ≥ 10000 UI/l, fără dovezi de leziuni renale. Incidența creșterilor consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($\geq 3 \times \text{LSVN}$) a fost de 2,5% la pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 2,3% la pacienții tratați cu simvastatină (vezi pct. 4.4). Evenimentele adverse legate de vezica biliară au fost raportate la 3,1% dintre pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină, față de 3,5% dintre pacienții tratați cu simvastatină. Incidența spitalizărilor cu colecistectomie a fost de 1,5% în ambele grupuri de tratament. Cancerul

(definit ca orice malignitate nou apărută) a fost diagnosticat în timpul studiului la 9,4% dintre pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină, față de 9,5% dintre pacienții tratați cu simvastatină.

Pacienți cu 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 întreruperilor 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/rabdomiolizei 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 (>3X 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 statistic ale incidenței reacțiilor adverse pre-specificate, 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 $\geq 3X$ 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 statină în monoterapie. 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 1.674 (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 punerea pe piață a medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.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.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor.
Cod ATC: C10A X09.

Mecanism de acțiune

Ezetimib aparține unei clase noi de substanțe hipolipemiante 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 hipocolesterolemiante (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 1 (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 Ezetimibe cu o statină este eficientă în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală cardiacă coronariană și evenimente de SCA în antecedente.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice controlate, Ezetimib, administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină, a redus semnificativ concentrațiile plasmatice de colesterol total și LDL-C, apolipoproteină B (Apo B) și trigliceride (TG) și a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice de HDL-C 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 Național Educațional pentru Colesterol (NCEP) în ceea ce privește concentrația plasmatică de LDL-C (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-C 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-C 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-C 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-C, comparativ cu placebo. Administrarea de Ezetimib sau placebo în asocieră cu un tratament cu statină a dus la reducerea medie a proteinei C-reaktive 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 1.719 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-C (19%), a concentrației plasmatice a Apo B (14%) și a concentrației plasmatice a TG (8%) și la creșterea concentrației plasmatice a HDL-C (3%), comparativ cu placebo. În plus, Ezetimib 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 hipolipemice, 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 asocieră 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 asocieră 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 asocieră cu doza de simvastatină 80 mg a redus concentrațiile plasmatice ale LDL-C, C-total, Apo B și TG, în proporție semnificativ mai mare decât administrarea în monoterapie a dozei de simvastatină 80 mg. Creșterea procentuală a HDL-C a fost similară pentru cele două grupuri de tratament. Reacțiile adverse raportate pentru doza de ezetimib 10 mg administrată în asocieră 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 (HeFH), cu valori inițiale ale concentrației plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice 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 post-menarhă, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani (vârsta medie 14,2 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH), 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 criteriul 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.

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea Ezetimib 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 Ezetimib administrat simultan cu simvastatină. 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 IMProved de reducere a rezultatelor: Studiul internațional de eficacitate Vytorin (IMPROVE-IT) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, care a inclus 18144 de pacienți înscrși în 10 zile de la spitalizare pentru sindromul coronarian acut (SCA, fie infarct miocardic acut [IM] sau angină pectorală instabilă [API]). Pacienții au avut valori ale LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) la momentul prezentării cu SCA dacă nu utilizaseră terapie hipolipemiantă sau ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) dacă utilizaseră terapie hipolipemiantă. Toți pacienții au fost randomizați într-un raport 1: 1 pentru a li se administra ezetimib/simvastatin 10mg/40 mg (n = 9067) sau 40 mg simvastatină (n = 9077) și au fost monitorizați pe parcursul unei medii de 6,0 ani.

Pacienții au avut o vârstă medie de 63,6 ani; 76% au fost bărbați, 84% au fost caucazieni, iar 27% aveau diabet zaharat. Valoarea medie a LDL-C la momentul evenimentului calificativ al studiului a fost de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pentru cei care au utilizat terapie hipolipemiantă (n = 6390) și de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) pentru cei care nu au utilizat terapie hipolipemiantă (n=11594). Înainte de spitalizarea pentru evenimentul SCA calificat, 34% dintre pacienți au fost tratați cu statine. La un an, media LDL-C pentru pacienții care au continuat terapia a fost de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) pentru grupul tratat cu ezetimib/simvastatină și de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) pentru grupul cu monoterapie cu simvastatină. Valorile țintă ale lipidelor au fost obținute, în general, la pacienții care au rămas în terapia de studiu.

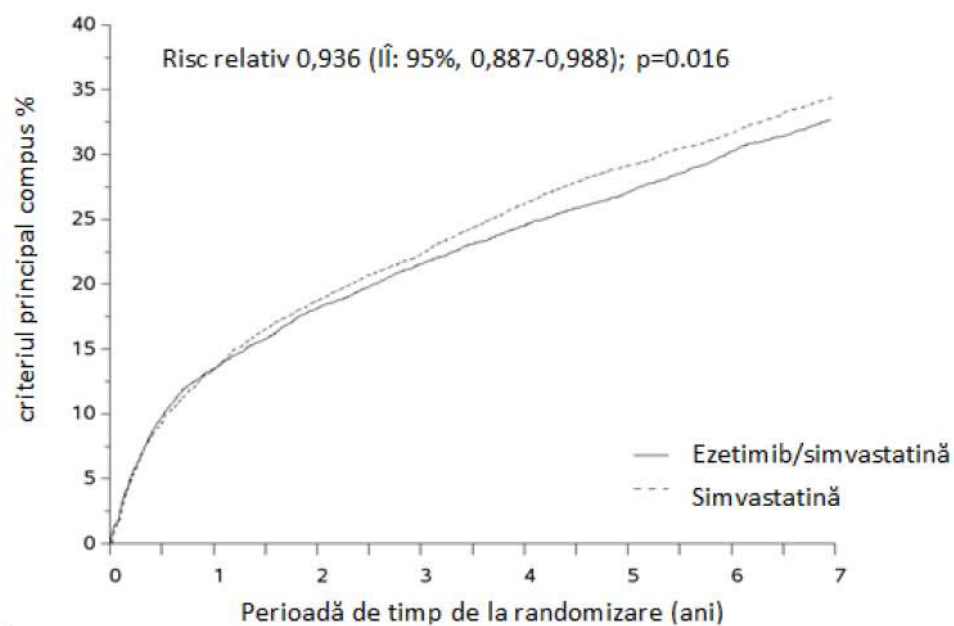
Criteriul final principal a fost compus din deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore (ECM, definit ca infarct miocardic non-letal, angină pectorală instabilă documentată care necesita spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană necesară în decurs de cel puțin 30 de zile după repartizarea randomizată a tratamentului) și accident vascular cerebral non-letal. Studiul a demonstrat că tratamentul cu ezetimib, atunci când acesta a fost adăugat la terapia cu simvastatină, a oferit un beneficiu incremental în ceea ce privește reducerea criteriului final principal compus de

mortalitate de cauză cardiacă, ECM și accident vascular cerebral non-letal, în comparație cu simvastatina în monoterapie (reducerea riscului relativ de 6,4%, $p = 0,016$). Criteriul final principal a fost atins la 2572 din 9067 pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] de 7 ani, 32,72%) în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină și la 2742 din 9077 pacienți (rata KM de 7 ani 34,67%) în grupul de tratament cu simvastatină (vezi figura 1 și tabelul 1). Acest beneficiu incremental este de așteptat să fie similar în cazul administrării concomitente cu alte statine dovedită a fi eficiente în reducerea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare. Mortalitatea totală a fost neschimbată în acest grup cu risc ridicat (a se vedea tabelul 1).

S-a constatat un beneficiu general pentru toate tipurile de accidente vasculare cerebrale; cu toate acestea, a existat o mică creștere, nesemnificativă, a incidenței accidentului vascular cerebral hemoragic în grupul pacienților tratați cu ezetimib/simvastatină, comparativ cu simvastatina în monoterapie (vezi tabelul 1). Riscul de accident vascular cerebral hemoragic pentru ezetimib administrat în asociere cu statine cu potențe mai mari în studiile de rezultate pe termen lung nu a fost evaluat.

Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastatină a fost, în general, în concordanță cu rezultatele generale din mai multe subgrupe, incluzând sexul, vârsta, rasa, antecedentele medicale de diabet zaharat, valorile inițiale ale lipidelor, terapia anterioară cu statine, accidentul vascular cerebral anterior și hipertensiunea arterială.

Figura 1: Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastă asupra criteriului final principal compus de mortalitate de cauză cardiovasculară, eveniment coronarian major sau accident vascular cerebral non-letal.



Pacienți cu risc	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimib/simvastatină	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatină	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabelul 1

Evenimente majore cardiovasculare în funcție de grupul de tratament, la toți pacienții randomizați din cadrul studiului IMPROVE-IT

Rezultat	Ezetimib/Simvastatină 10 mg/40 mg^a (N=9067)		Simvastatină 40 mg^b (N=9077)		Rata riscului (95% Î)	Valoarea p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Criteriul final principal compus 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 non-letal, angină pectorală instabilă care necesită spitalizare, orice procedură de revascularizare, accident vascular cerebral non-letal	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Componente ale criteriului final principal de evaluare și criterii selectate finale de evaluare a eficacității (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 pectorală 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 tipurile de infarct miocardic (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 a fost crescută până la ezetimib/simvastatină 10 mg/80 mg.

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

^c estimarea Kaplan-Meier la 7 ani.

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

Prevenirea evenimentelor vasculare majore în boala renală cronică (BRC)

Studiul privind protecția cardiacă și renală (SHARP) a fost un studiu multinațional randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 9.438 pacienți cu boală renală cronică, din care o treime urmau tratament prin hemodializă la începutul studiului. Un total de 4.650 pacienți au fost randomizați pentru a utiliza o combinație în doze fixe de Ezetimib 10 mg cu simvastatină 20 mg, iar 4.620 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 o analiză a 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 ne semnificative 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 simvastat ină 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	<u>Rată de risc (95% CI)</u>	<u>Valo are P</u>
Evenimente vasculare majore	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77- 0,94)	0,00 1
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)	0,03 8
Accident vascular cerebral Nonhemoragic	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60- 0,94)	0,01 1
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)	0,00 4
Evenimente aterosclerotice majore (EAM) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74- 0,94)	0,00 2

^aAnaliză 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.
^bEAM; 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.

Stenoză aortică

Studiul „Simvastatină și Ezetimib în tratamentul stenozei aortice” (SESA) a fost un studiu multicentric, dublu orb, placebo controlat, cu o durată medie de 4,4 ani, efectuat la 1.873 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 95%: 0,63-0,97; p=0,02), în principal datorită numărului mic de pacienți la care s-a efectuat by-pass aortocoronarian.

Cancerul a apărut mai frecvent în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină (105 față de 70, p = 0,01). Relevanța clinică a acestei observații este incertă, deoarece în studiul mai mare SHARP, numărul total de pacienți cu orice incidență a cancerului (438 în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină, față de 439 în grupul cu administrare de placebo) nu a fost diferit. În plus, în studiul IMPROVE-IT, numărul total de pacienți cu orice malignitate nouă (853 în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină, față de 863 în grupul de tratament cu simvastatină) nu a fost semnificativ diferit și, prin urmare, constatarea studiului SEAS nu a putut fi confirmată de 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-glucuronid) activ din punct de vedere farmacologic. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatiche maxime (C_{max}) se atinge în interval de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuronid și de 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată, deoarece substanța este practic insolubilă în mediul apos adecvat formei 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 și ezetimib-glucuronid se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 99,7% și respectiv 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-glucuronid, constituind aproximativ 10-20% și respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul, cât și ezetimib-glucuronid sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit enterohepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuronid este de aproximativ 22 de ore.

Eliminare: După administrarea orală de ezetimib ¹⁴C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% din radioactivitatea administrată 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 în plasmă.

Populații speciale:

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**.

Pacienți vârstnici

La vârstnici (≥ 65 ani), concentrațiile plasmatică de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Reducerea LDL-C 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 durată de 14 zile, în cadrul căruia s-au administrat doze repetate (10 mg zilnic) la pacienții 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. Deoarece nu se cunosc efectele expunerii prelungite la ezetimib a pacienților 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 de ezetimib la pacienți cu insuficiență renală severă (n=8; medie CrCl ≤ 30 ml/min/1,73m²), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 1,5-ori, comparativ cu subiecții sănătoși (n=9). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

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. Reducerea LDL-C și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile tratate 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 factor cuprins între 2,5-3,5. Totuși, într-un studiu cu durata de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/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 utilizarea terapeutică a Ezetimib.

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 la 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

Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Povidonă K30
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele de Ezetimib 10 mg sunt ambalate în blistere din oPA-Al-PVC/Al în cutii a câte 14, 28, 30, 56, 98 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noucor Health, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-Solità i Plegamans
(Barcelona)
Spania

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12853/2019/01-06

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Septembrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023