

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ezetimib Accord 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ezetimib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 83 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de culoare albă până la aproape albă, cu formă asemănătoare unei capsule, plate, cu margini rotunjite, marcate pe o față cu „10” și netede pe cealaltă față.

Lungime: 8,2 mm

Lățime: 4,1 mm

Grosime: 2,6 mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară

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

Monoterapia cu Ezetimib Accord este indicată ca terapie adăugată la dietă 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 Accord este indicat pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare (vezi punctul 5.1) la pacienții cu boală cardiacă coronariană (BCC) și un istoric de sindrom coronarian acut (SCA), atunci când este adăugat la tratamentul cu statine în curs de desfășurare sau când terapia este inițiată concomitent cu tratamentul cu o statină.

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

Ezetimib Accord administrat în asociere cu o statină este indicat ca terapie adăugată la dietă la pacienții cu HHoF. De asemenea, pacienților li se pot administra și alte tratamente asociate (de exemplu, LDL-afereză).

Sitosterolemie homozigotă (Fitosterolemie)

Ezetimib Accord este indicat ca terapie adăugată la dietă la pacienții cu sitosterolemie homozigotă familială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Calea de administrare este cea orală. Doza recomandată este de un comprimat Ezetimib Accord zilnic. Ezetimib Accord poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

Atunci când Ezetimib Accord este adăugat la terapia cu o statină, aceasta se administrează fie în doza inițială indicată, fie se continuă cu doza mărită anterior, stabilită pentru acea statină. În acest sens trebuie consultate instrucțiunile cu privire la doze pentru statina respectivă.

Utilizarea la pacienții cu boală cardiacă coronariană și istoric de SCA

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

Administrare concomitentă cu chelatori de acizi biliari

Administrarea Ezetimib Accord trebuie făcută fie cu ≥ 2 ore înainte sau 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

Inițierea tratamentului trebuie realizată 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 punctele 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Atunci când Ezetimib Accord este administrat în asociere cu o statină, trebuie consultate instrucțiunile specifice pentru copii și adolescenți cu privire la dozele de statine.

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 Accord nu este recomandat la pacienții cu insuficiență 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 ezetimib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Atunci când ezetimib 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 ezetimibului în asociere cu o statină la pacienții cu boală hepatică activă sau cu persistență inexplicabilă a valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când ezetimib 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 tratați cu ezetimib și o statină, au fost observate creșteri consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor (≥ 3 ori decât limita superioară a valorilor normale [LSVN]). Când ezetimib este administrat în asociere cu o statină, la inițierea tratamentului și în concordanță cu recomandările pentru statina respectivă, trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice (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 urmări 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).

Într-un studiu clinic controlat în care peste 9000 pacienți cu boală renală cronică au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg zilnic ($n=4650$) sau placebo ($n=4620$) (perioada de urmărire mediană de 4,9 ani), incidența creșterilor consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor (>3 ori LSVN) a fost 0,7% pentru ezetimib în asociere cu simvastatină și de 0,6% pentru placebo (vezi pct. 4.8).

Musculatură scheletică

În experiența cu ezetimib de după punerea 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 concomitent 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) ce depășesc de 10 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN),

tratamentul cu ezetimib, cu orice statină sau cu oricare dintre celelalte medicamente pe care pacientul le utilizează în asociere cu terapia cu ezetimib trebuie imediat întrerupt. Toți pacienții care încep terapia cu ezetimib trebuie informați asupra riscului de miopatie și vor fi sfătuiți să anunțe imediat apariția oricărei dureri musculare inexplicabile, a sensibilității sau slăbiciunii musculare (vezi pct. 4.8).

În cazul studiului IMPROVE-IT, 18144 de pacienți cu boală cardiacă coronariană și istoric de evenimente 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 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 plasmaticice ale CK \geq 10 ori LSVN sau două observații consecutive de valori ale concentrațiilor plasmaticice ale CK \geq 5 și $<$ 10 ori LSVN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% pentru ezetimib/simvastatină și de 0,2% pentru simvastatină, unde rabdomioliza a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu valori ale concentrațiilor plasmaticice ale CK \geq de 10 ori LSVN cu evidențiere a afecțiunii renale, \geq 5 ori LSVN și $<$ 10 ori LSVN în două evaluări consecutive, cu dovezi de afecțiuni renale sau valori ale concentrațiilor plasmaticice ale CK \geq 10000 UI / l, fără dovezi de afecțiuni renale. (Vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic în care peste 9000 pacienți cu boală renală cronică au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg, zilnic (n=4650) sau placebo (n=4620) (perioada de urmărire mediană de 4,9 ani), incidența miopatiei/rabdomiolizei a fost de 0,2% pentru ezetimib în asociere cu simvastatină și de 0,1% pentru placebo (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Deoarece nu se cunosc efectele expunerii prelungite la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, ezetimib nu este recomandat acestora (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ezetimib la pacienți cu vârsta de 6 până la 10 ani cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială au fost evaluate într-un studiu clinic placebo controlat, cu durata de 12 săptămâni. Efectele ezetimibului pe perioade de tratament $>$ 12 săptămâni nu au fost studiate la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

Ezetimib nu a fost studiat la pacienți cu vârsta mai mică de 6 ani (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu simvastatină la pacienți cu vârsta de 10 până la 17 ani cu hipercolesterolemie heterozigotă familială au fost evaluate într-un studiu clinic controlat efectuat la băieți adolescenți (stadiul II sau peste pe scala Tanner) și la fete care erau la cel puțin un an după menarhă.

În acest studiu controlat limitat, în general, nu s-a observat niciun efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la adolescenții băieți sau fete, sau vreun efect asupra duratei ciclului menstrual la fete. Totuși, efectele ezetimibului asupra creșterii sau maturizării sexuale, pentru o perioadă de tratament $>$ 33 săptămâni, nu au fost studiate (vezi pct. 4.2. și 4.8).

Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu doze de simvastatină de peste 40 mg zilnic nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani.

Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu simvastatină nu au fost studiate la copii cu vârsta $<$ 10 ani. (vezi pct. 4.2. și 4.8).

Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ezetimib la pacienți cu vârsta sub 17 ani pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la vârsta adultă nu a fost studiată.

Fibrați

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării 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 ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții tratați cu ezetimib concomitent cu ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche 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 afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

În studii 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 ezetimib.

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 plasmatiche în funcție de timp (ASC) pentru ezetimib total (ezetimib+ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. Accentuarea reducerii lipoproteinelor cu densitate mică ce conțin colesterol (LDL-C) datorată adăugării de ezetimib la terapia cu colestiramină poate fi mai redusă 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 4.8).

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. 4.8).

Administrarea concomitentă de fenofibrat sau de gemfibrozil a dus la ușoara creștere 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 duce la creșterea excreției de colesterol în bilă, putând duce la apariția colelitiazei. În studiile la animale, ezetimib a dus uneori la 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 unei singure doze de ezetimib 10 mg 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 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 coresponzător la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu încrucișat cu două perioade, efectuat la doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică de ezetimib 20 mg, pentru o perioadă de 8 zile, concomitent cu o doză unică de ciclosporină 100 mg în ziua a 7-a a dus la o creștere medie de 15% a ASC a ciclosporinei (valori între 10% scădere și 51% creștere), față de administrarea unei doze unice de ciclosporină 100 mg 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 ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții tratați concomitent cu ezetimib și ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante

Într-un studiu efectuat 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 perioada de sarcină și alăptare (vezi pct. 4.3); vă rugăm să consultați și RCP al statinei respective.

Sarcina

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

Alăptarea

Ezetimib nu trebuie administrat în perioada de alăptare. Studiile la șobolani au arătat că ezetimib este excretat în laptele matern. Nu este cunoscut dacă ezetimib este excretat în laptele matern la om.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studii clinice cu privire la efectele ezetimibului asupra fertilității la om. Ezetimibul 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 a fost raportată amețeala.

4.8 Reacții adverse

Lista tabelară a reacțiilor adverse (studii clinice și experiența după punerea pe piață)

În studii clinice cu durata de până la 112 săptămâni, doza de ezetimib 10 mg a fost administrată zilnic în monoterapie la 2396 pacienți, în asociere cu o statină la 11308 pacienți sau în asociere 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 cărora li s-a administrat ezetimib (N=2396) și la o incidență mai mare comparativ cu placebo (N=1159) sau la pacienții cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu o statină (N=11308) și la o incidență mai mare comparativ cu statina administrată în monoterapie (N=9361). Reacțiile adverse după punerea pe piață au derivat din rapoarte cu privire la ezetimib administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină.

Frecvențele sunt definite ca: 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Ezetimib în monoterapie		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Investigații diagnostice	valori serice crescute ale ALAT și/sau ASAT; valori crescute ale concentrației plasmatică a CPK; valori crescute ale concentrației plasmatică a gama-glutamiltransferazei; 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 gastroesofagian; greață	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie; spasme musculare; durere la nivelul gâtului	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	apetit alimentar scăzut	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	bufeuri; hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	fatigabilitate	Frecvente
	durere toracică, dureri	Mai puțin frecvente
Reacții adverse suplimentare pentru ezetimib administrat în asociere cu o statină		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Investigații diagnostice	valori serice crescute ale ALAT și/sau ASAT	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	Frecvente
	parestezie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	xerostomie; gastrită	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit; erupție cutanată tranzitorie; urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mialgie	Frecvente
	dorsalgii; slăbiciune musculară; durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie; edem periferic	Mai puțin frecvente
Experiența de după punerea pe piață (cu sau fără o statină)		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	vertij; parestezie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	Cu frecvență necunoscută

Tulburări gastrointestinale	pancreatită; constipație	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
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, 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: dureri abdominale (frecvente)

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, placebo controlat, 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 în primele 12 săptămâni) au finalizat 1 an de tratament. Acest studiu nu a fost destinat comparării grupurilor de tratament în ceea ce privește reacțiile adverse ocazionale. Ratele de incidență (Î 95%) pentru creșterile importante din punct de vedere clinic (> 3 ori LSVN, evaluări consecutive) 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, 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 4.5).

Copii și adolescenți

Într-un studiu care a implicat pacienți copii (cu vârsta de 6 până la 10 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială (n = 138), creșteri ale valorilor serice ale ALAT și/sau ASAT (≥ 3 ori LSVN, evaluări consecutive) au fost observate la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib, comparativ cu 0% în grupul la care s-a administrat placebo. Nu au existat creșteri ale valorilor concentrație plasmatică a CPK (≥ 10 ori LSVN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Într-un studiu separat care a inclus pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială (n = 248), creșteri ale valorilor serice ale ALAT și/sau ASAT (≥ 3 ori LSVN, evaluări consecutive) au fost observate la 3% (4 pacienți) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib/simvastatină, comparativ cu 2% (2 pacienți) în grupul la care s-a administrat simvastatină în monoterapie; creșterile valorilor concentrației plasmatică a CPK (≥ 10 ori LSVN) au observate la fost 2% (2 pacienți) și, respectiv, 0%. Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Aceste studii nu au fost potrivite pentru compararea reacțiilor adverse rare legate de medicament.

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 urmărire mediane de 6,0 ani. Ratele de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor 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 miopia 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 rhabdomyolizei a fost de 0,1% la pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 0,2% la pacienții tratați cu simvastatină, unde rhabdomyoliza a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu valori ale concentrației plasmatice a CK ≥ 10 ori LSVN cu evidențiere a afecțiunii renale, valori ale concentrației plasmatice a ≥ 5 ori LSVN și <10 ori LSVN la două evaluări consecutive, cu dovezi de afecțiunii renale sau valori ale concentrației plasmatice a CK ≥ 10000 UI / l, fără dovezi de afecțiunii renale. Incidența creșterilor consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($\geq 3 \times$ 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). Efectele 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 cu privire la protecția cardiacă și renală (SHARP) (vezi pct. 5.1), care a implicat peste 9000 pacienți cărora li s-a administrat o asociere în doză fixă de ezetimib 10 mg cu simvastatină 20 mg zilnic (n = 4650) sau placebo (n = 4620), profilurile de siguranță au fost comparabile pe durata unei perioade de urmărire mediane de 4,9 ani.

În acest studiu, doar evenimentele adverse grave și întreruperile de tratament din cauza oricărui eveniment advers au fost înregistrate. Ratele de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse au fost comparabile (10,4 % la pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină, 9,8 % la pacienți cărora li s-a administrat placebo). Incidența miopatiei/rhabdomyolizei a fost de 0,2 % la pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină și de 0,1 % la pacienți cărora li s-a administrat placebo. Creșteri consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor (>3 ori LSVN) au apărut la 0,7 % dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină, comparativ cu 0,6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În acest studiu, nu au existat creșteri semnificative statistic ale incidenței evenimentelor adverse specificate anterior, inclusiv cancer (9,4 % pentru ezetimib în asociere cu simvastatină, 9,5 % pentru placebo), hepatită, colecistectomie sau complicații induse de prezența calculilor biliari sau pancreatită.

Valori ale testelor de laborator:

În studiile clinice controlate, cu monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor (ALAT și/sau ASAT ≥ 3 ori LSVN, consecutiv) a fost similară între ezetimib (0,5 %) și placebo (0,3 %). În studii cu administrare 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 și au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului sau chiar în condițiile continuării tratamentului (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, valori ale concentrației plasmatice a CPK > 10 ori 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 studii clinice administrarea de ezetimib în doze de 50 mg pe zi la 15 subiecți sănătoși, timp de până la 14 zile sau în doze de 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 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 însă 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: alte medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, codul ATC: C10A X09

Mecanism de acțiune

Ezetimib este un reprezentant dintr-o clasă nouă de substanțe hipolipemiante, care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimib este activ după administrare pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de substanțe hipocolesterolemiant (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 în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol 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 ezetimib 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.

Studii epidemiologice au stabilit că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară variază direct proporțional cu concentrația plasmatică a colesterolului total și a LDL-colesterolului și invers proporțional cu concentrația plasmatică a HDL-colesterolului.

Nu a fost încă demonstrat un efect benefic al ezetimibului asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

Eficacitate și siguranță clinică

În studii clinice controlate, ezetimib administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină a redus semnificativ colesterolul total și colesterolul de joasă densitate (LDL-colesterol), apolipoproteina B (Apo B) și trigliceridele (TG) și a dus la creșterea colesterolului de înaltă densitate (HDL-colesterolul) la pacienți cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară

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

Printre pacienții tratați cu statină care nu atinseseră valoarea țintă a LDL-colesterolului la începutul studiului (~82 %), un număr semnificativ mai mare de pacienți randomizați pentru a li se administra ezetimib au atins valoarea lor țintă a LDL-colesterolului la finalul studiului, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo, 72 % și respectiv 19 %. Reducerile corespunzătoare ale LDL-colesterolului au prezentat diferențe semnificative (25 % pentru ezetimib și, respectiv, 4 % pentru placebo). În plus, adăugarea de ezetimib la tratamentul cu statină în desfășurare a dus la scăderea semnificativă a colesterolului total, Apo B, TG și la creșterea HDL-colesterolului, comparativ cu placebo. Adăugarea de ezetimib la un tratament cu statină a dus la reducerea medie a proteinei C-reactive față de valoarea inițială cu 10 %, comparativ cu 0 % în cazul adăugării de placebo.

În două studii cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, randomizate, placebo controlate, ce au cuprins 1719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, administrarea dozei de ezetimib 10 mg a

duș la scăderea semnificativă a colesterolului total (13%), LDL-colesterolului (19%), Apo B (14%) și TG (8%) și la creșterea HDL-colesterolului (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 hipolipemiante, nu a influențat producerea de hormon steroidian adrenocortical.

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

Criteriul principal final de evaluare, modificarea mediei GIM la nivelul tuturor celor 6 segmente carotidiene, măsurat cu ultrasunete în modul-B, nu a fost semnificativ diferit (p= 0,29) între cele două grupuri de tratament. În cazul administrării de 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, cu 0,0058 mm, pe durata studiului de 2 ani (valoarea medie inițială a GIM carotidiene 0,68 mm și, respectiv, 0,69 mm).

Administrarea de ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg a scăzut LDL-colesterolul, colesterolul total, Apo B și TG, semnificativ mai mult decât monoterapia cu simvastatină 80 mg. Creșterea procentuală a HDL-colesterolului a fost asemănătoare pentru cele două grupuri de tratament. Reacțiile adverse raportate pentru ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg au fost în concordanță cu profilul său de siguranță cunoscut.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat, 138 pacienți (59 băieți și 79 fete), cu vârsta de 6 până la 10 ani (vârsta medie 8,3 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială (HHeF) cu valori inițiale ale LDL-colesterolului între 3,74 și 9,92 mmol/l au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib 10 mg, fie placebo, timp de 12 săptămâni.

La săptămâna 12, ezetimib a redus semnificativ colesterolul total (-21% față de 0%), LDL-colesterolul (-28 % față de -1 %), Apo-B (-22% față de -1 %), și non-HDL-colesterolul (- 26 % față de 0 %), comparativ cu placebo. Rezultatele pentru cele două grupuri de tratament au fost similare pentru TG și HDL-colesterol (- 6 % față de +8 % și, respectiv, +2 % față de +1 %).

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat, 142 băieți (stadiul II și peste pe scala Tanner) și 106 fete după menarhă, cu vârsta de 10 până la 17 ani (vârsta medie 14,2 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială (HHeF) cu valori inițiale ale LDL-colesterolului între 4,1 și 10,4 mmol/l au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib 10 mg administrat în asociere cu simvastatină (în doze de 10 mg, 20 mg sau 40 mg), fie simvastatină în monoterapie (în doze de 10 mg, 20 mg sau 40 mg) timp de 6 săptămâni, ezetimib în asociere cu simvastatină 40 mg sau simvastatină 40 mg în monoterapie pentru următoarele 27 săptămâni și, ulterior tratament în regim deschis cu ezetimib administrat în asociere cu simvastatină (10 mg, 20 mg sau 40 mg) timp de 20 săptămâni.

La săptămâna 6, ezetimib administrat în asociere cu simvastatină (toate dozele) a redus semnificativ colesterolul total (38 % față de 26 %), LDL-colesterolul (49 % față de 34 %), Apo B

(39 % față de 27 %) și non-HDL-colesterolul (47 % față de 33 %), comparativ cu simvastatina (toate dozele) în monoterapie. Rezultatele pentru cele două grupuri de tratament au fost similare pentru TG și HDL-colesterol (-17 % față de -12 % și, respectiv, +7 % față de +6 %). La săptămâna 33, rezultatele au fost concordante cu cele obținute la săptămâna 6 și semnificativ mai mulți pacienți cărora li s-a administrat ezetimib și simvastatină 40 mg (62 %) au atins valoarea țintă ideală a NCEP AAP ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) în ceea ce privește LDL-colesterolul, comparativ cu cei cărora li s-a administrat simvastatină 40 mg (25 %). La săptămâna 53, finalul extensiei deschise, efectele asupra parametrilor lipidici au fost menținute.

Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu doze de simvastatină de peste 40 mg zilnic nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 17 ani. Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu simvastatină nu au fost studiate la copii cu vârsta < 10 ani.

Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ezetimib la pacienți cu vârsta sub 17 ani pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la vârsta adultă nu a fost studiată.

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 înscriși 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/simvastatină 10 mg/40 mg ($n = 9067$) sau 40 mg simvastatină ($n = 9077$) și au fost urmăriți 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.

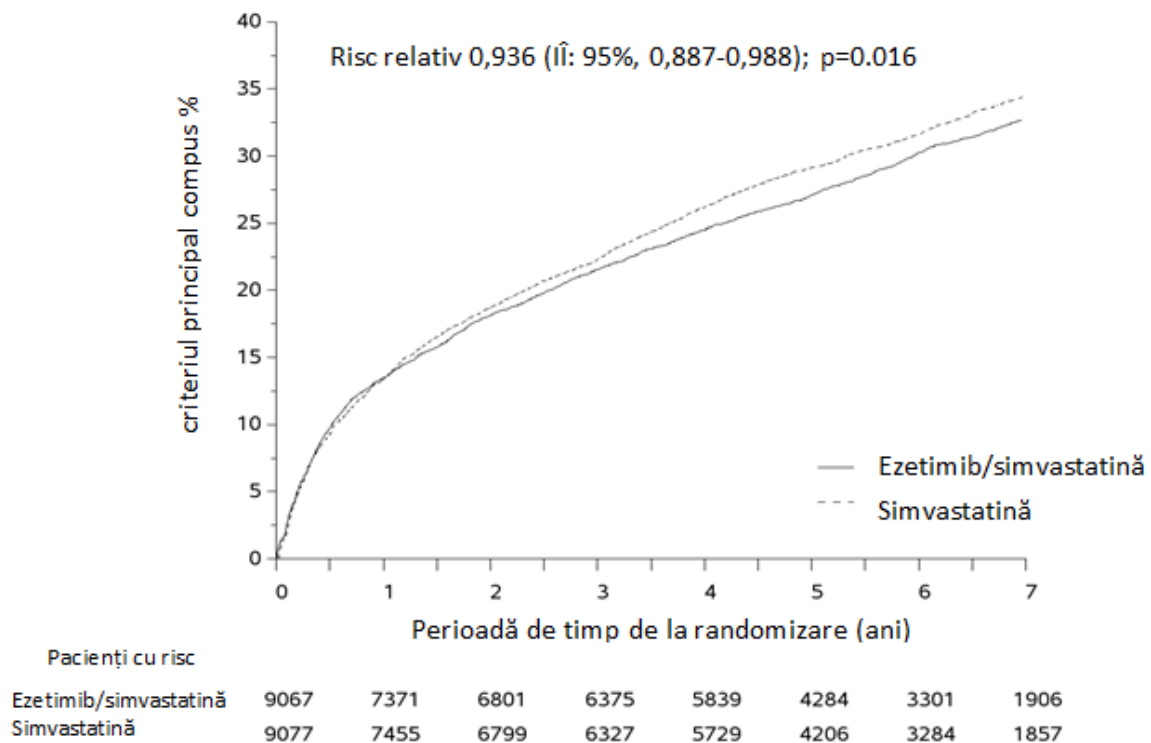
Criteriul final principal a fost compus din deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore (ECM, definit ca infarct miocardic non-letal, angină pectorală instabilă documentată care necesită spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană necesară în decurs de cel puțin 30 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/simvastatină asupra criteriului final principal compus de mortalitate de cauză cardiovasculară, eveniment coronarian major sau accident vascular cerebral non-letal.



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 (ÎÎ 95%)	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 protecției cardiace și renale (SHARP) a fost un studiu internațional, randomizat, placebo controlat, dublu orb, efectuat la 9438 pacienți cu boală renală cronică, dintre care o treime efectuau dializă la momentul inițial. Un număr total de 4650 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra asocierea în doză fixă de ezetimib 10 mg cu simvastatină 20 mg și 4620 pentru a li se administra placebo, și au fost urmăriți pentru o perioadă mediană de 4,9 ani. Pacienții au avut o medie a vârstei de 62 ani și 63 % au fost bărbați, 72 % caucazieni, 23 % aveau diabet zaharat și, pentru cei care nu efectuau dializă, rata medie de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) a fost 26,5 ml/min/1,73 m². Nu au existat criteriile de includere referitoare la valorile lipidelor. Valoarea medie a LDL-colesterolului la momentul inițial a fost 108 mg/dl. După un an, incluzând pacienții care nu mai luau medicația de studiu, LDL-colesterolul a fost redus cu 26 % față de placebo de către simvastatină 20 mg în monoterapie și cu 38 % de către ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg.

Principala comparație specificată în protocolul studiului SHARP a fost o analiză în intenție de tratament a „evenimentelor vasculare majore” (EVM; definite ca IM non-letal sau moarte cardiacă, accident vascular cerebral sau orice procedură de revascularizare) doar la acei pacienți randomizați inițial la ezetimib în asociere cu simvastatină (n=4193) sau placebo (n=4191).

Analizele secundare au inclus aceeași asociere analizată pentru întreaga cohortă randomizată (la momentul inițial al studiului sau la 1 an) la ezetimib în asociere cu simvastatină (n=4650) sau placebo (n=4620) precum și componentele acestei asocieri.

Analiza criteriului principal final de evaluare a arătat că 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, față de 639 în grupul de tratament cu ezetimib în asociere cu simvastatină), cu o reducere relativă a riscului de 16 % (p=0,001).

Cu toate acestea, acest protocol al studiului nu a permis studierea contribuției componenteii individuale ezetimib la eficacitate, în ceea ce privește reducerea semnificativă a riscului de evenimente vasculare majore la pacienții cu BRC.

Componentele individuale ale EVM la toți pacienții randomizați sunt prezentate în Tabelul 2. Ezetimib în asociere cu simvastatină a redus semnificativ riscul de accident vascular cerebral și orice revascularizare, cu diferențe numerice nesemnificative favorizând ezetimib în asociere cu simvastatină pentru IM non - letal și moarte cardiacă.

Tabel 2

Evenimente vasculare majore per grup de tratament la toți pacienții randomizați în SHARP^a

<u>Rezultat</u>	Ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	<u>Risc relativ (ÎI 95%)</u>	<u>Valoarea-p</u>
Evenimente vasculare majore	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM non-letal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Moarte cardiacă	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Orice tip de 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 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 Analiză în intenție de tratament la toți pacienții din studiul SHARP randomizați la ezetimib în asociere cu simvastatină sau placebo, fie la momentul inițial, fie la 1 an

^b EAM; definite ca și asociere de IM non-letal, moarte cardiacă, accident vascular cerebral non-hemoragic sau orice revascularizare

Reducerea absolută a LDL-colesterolului realizată cu ezetimib în asociere cu simvastatină a fost mai scăzută în rândul pacienților cu o valoare inițială mai scăzută a LDL-colesterolului (<2,5 mmol/l) și în rândul pacienților care efectuau dializă la momentul inițial, comparativ cu ceilalți pacienți și reducerile de risc corespunzătoare în aceste două grupuri au fost atenuate.

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

Un studiu dublu-orb, randomizat, 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 mg sau 80 mg) sau cu simvastatină (40 mg sau 80 mg), a redus semnificativ LDL-colesterolul 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 dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 8 săptămâni, 37 de pacienți cu sitosterolemie homozigotă au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib 10 mg (n = 30) sau placebo (n = 7). Unii pacienți urmau și alte tratamente (de exemplu, statine, rășini). Ezetimib a redus semnificativ cei doi steroli principali de origine vegetală, sitosterolul și campesterolul, cu 21 % și respectiv 24% față de valorile inițiale. Efectele scăderii sitosterolului asupra morbidității și mortalității la această populație nu sunt cunoscute.

Stenoza aortică

Studiul cu privire la administrarea de simvastatină și ezetimib pentru tratamentul stenozei aortice (SESA) a fost un studiu placebo controlat, dublu-orb, multicentric, cu o durată mediană de 4,4 ani, efectuat la 1873 pacienți cu stenoza aortică (SA) asimptomatică, documentată prin viteza de curgere maximă la nivelul aortei măsurată prin Doppler cuprinsă în intervalul 2,5 până la 4,0 m/s. Au fost înrolați doar pacienții pentru care nu s-a considerat necesar tratament cu statină pentru reducerea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra placebo sau ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 40 mg zilnic.

Criteriul principal final de evaluare a fost combinația de evenimente cardiovasculare majore (ECM) constând în moarte cardiovasculară, intervenție chirurgicală de înlocuire a valvei aortice (ÎVA), insuficiență cardiacă congestivă (ICC) ca urmare a progresiei SA, infarct miocardic non-letal, bypass aorto-coronarian (BAC), intervenție coronariană percutanată (PCI), spitalizare pentru angină pectorală instabilă și accident vascular cerebral non-hemoragic. Criteriile secundare finale de evaluare au fost combinații de subgrupuri de categorii de evenimente ale criteriului principal final de evaluare.

Comparativ cu placebo, ezetimib/simvastatină 10 mg/40 mg nu a redus semnificativ riscul de ECM.

Criteriul principal final a fost atins la 333 pacienți (35,3 %) din grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină și la 355 pacienți (38,2 %) din grupul cu administrare de placebo (risc relativ în grupul ezetimib/simvastatină, 0,96; interval de încredere 95 %, 0,83 până la 1,12; p = 0,59). Înlocuirea valvei aortice a fost efectuată la 267 pacienți (28,3 %) din grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină și la 278 pacienți (29,9 %) din grupul cu administrare de placebo (risc relativ, 1,00; Î 95 %, 0,84 până la 1,18; p = 0,97). Mai puțini pacienți au prezentat evenimente cardiovasculare ischemice în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină (n = 148) decât în grupul cu administrare de placebo (n = 187) (risc relativ, 0,78; Î 95 %, 0,63 până la 0,97; p = 0,02), în principal din cauza numărului mai mic de pacienți care au suferit o intervenție de bypass aorto-coronarian.

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, ezetimib este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuroconjugat fenolic farmacologic activ (ezetimib- glucuroconjugat). 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 compusul este practic insolubil în mediu apos adecvat formei injectabile.

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

Distribuție

La om, ezetimibul și ezetimib- glucuroconjugat sunt legate de proteinele plasmatice în proporție de 99,7 % și, respectiv, 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- glucuroconjugatul 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 substanța marcată radioactiv totală plasmatică. Din substanța marcată radioactiv administrată, aproximativ 78 % s-a regăsit în materiile fecale și 11 % în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore nu au mai fost valori detectabile de radioactivitate în plasmă.

Grupe speciale

Copii și adolescenți

Farmacocinetica ezetimibului este similară la copii ≥ 6 ani și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru populația pediatrică cu vârsta <6 ani. Experiența clinică în ceea ce privește pacienții copii și adolescenți include pacienții cu HhoF, HHeF sau sitosterolemie.

Pacienți 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 al LDL-colesterolului și profilul de siguranță

sunt comparabile între subiecții vârstnici și tineri 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 cu administrare de 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 în caz de expunere prelungită 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 ezetimib 10 mg administrată la pacienți cu boală 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 insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Suplimentar, în acest studiu, un pacient (pacient post-transplant renal tratat cu mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la cantitatea de ezetimib.

Sex

Concentrațiile plasmatiche pentru cantitatea totală de ezetimib sunt ușor mai crescute la femeii (cu aproximativ 20 %) decât la bărbați. Efectul de reducere 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 durata 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 de ezetimib în scop terapeutic.

În studiile cu administrare asociată de 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 doar cu statine. 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 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 cu privire la carcinogenitatea 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 femele gestante de iepure a fost observat un număr redus de deformări scheletale (fuziune a vertebrelor toracice și caudale, număr redus de vertebre codale). Administrarea asociată de ezetimib cu lovastatină a dus la apariția de efecte embrioletale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Povidonă K-30
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

Blistere:

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Flacoane:

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 sau 300 comprimate în blistere din aluminiu/aluminiu sau în blistere din aluminiu/PVC- Aclar.

Cutii cu flacoane din PEÎD: 30 și 100 comprimate în flacoane din PEÎD de culoare albă, opace, cu capac din polipropilenă prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14200/2021/01-22

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2017
Reînnoirea autorizației: Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021