

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ezoleta 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ezetimib 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate în formă de capsulă, cu margini teșite, de culoare albă până la aproape albă. Dimensiuni: 8 x 4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară

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

Monoterapia cu Ezoleta este indicată ca terapie asociată la dietă la pacienții cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) la care tratamentul cu statine este considerat neadecvat sau nu este tolerat.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Ezoleta este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare (vezi pct 5.1), la pacienții cu boală coronariană (BC) și cu antecedente de sindrom coronarian acut (SCA), atunci când este adăugat la terapia cu statine deja administrată sau se inițiază terapia concomitent cu o statină.

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

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

Sitosterolemie homozigotă (Fitosterolemie)

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Doza recomandată este de 1 comprimat Ezoleta (10 mg) zilnic. Ezoleta poate fi administrat în orice moment al zilei, nefiind influențat de alimentație.

Atunci când Ezoleta este adăugat la terapia cu o statină, aceasta se administrează fie în doza uzuală inițială indicată, fie se continuă cu doza deja mărită, stabilită pentru acea statină. În acest sens trebuie luate în considerare instrucțiunile cu privire la modul de administrare și dozele pentru statina respectivă.

Utilizarea la pacienții cu boală coronariană (BC) și cu antecedente de sindrom coronarian acut (SCA)

Pentru reducerea progresivă a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și cu antecedente de evenimente de tip SCA, Ezoleta poate fi administrat în asociere cu o statină, cu beneficii cardiovasculare dovedite.

Asocierea cu chelatori de acizi biliari

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții 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 pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Atunci când Ezoleta este administrat în asociere cu o statină, trebuie luate în considerare instrucțiunile cu privire la modul de administrare și dozele recomandate la copii, pentru statina respectivă.

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

Utilizarea în insuficiența hepatică

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

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală

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

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții prezentați la punctul 6.1.

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

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

Este contraindicată administrarea Ezoleta 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 Ezoleta este administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentul respectiv.

Enzime hepatice

În studii controlate, folosind administrare asociată, efectuate la pacienți cărora li s-a administrat ezetimib și o statină, au fost observate creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori decât limita superioară a valorilor normale [LSN]). Când Ezoleta 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 studiul clinic IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18144 pacienți cu boală coronariană și cu antecedente de sindrom coronarian acut (SCA) au fost randomizați pentru a li se administra combinația ezetimib/ simvastatină 10/40 mg pe zi ($n = 9067$) sau simvastatină 40 mg pe zi ($n = 9077$). În perioada de urmărire mediană de 6 ani, incidența creșterilor consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($\geq 3 \times$ LSN) 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 combinație 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 ($>3 \times$ LSN) a fost de 0,7% pentru ezetimib în combinație 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 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) ce depășesc de >10 ori limita superioară a valorilor normale (LSN), tratamentul cu ezetimib, orice statină sau oricare dintre medicamentele pe care pacientul le utilizează concomitent 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 cadrul studiului IMPROVE-IT, 18144 pacienți cu boală coronariană și cu antecedente de sindrom coronarian acut (SCA) au fost distribuiți randomizat pentru a li se administra combinația ezetimib/ simvastatină 10/40 mg pe zi ($n=9067$) sau simvastatină 40 mg pe zi ($n = 9077$). În perioada de urmărire mediană de 6 ani, incidența miopatiei a fost de 0,2% pentru ezetimib / simvastatină și de 0,1% pentru simvastatină, unde miopatia a fost definită drept slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere neexplicată la nivelul mușchilor, împreună cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 10 ori LSN sau două determinări consecutive ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK cuprinse între ≥ 5 și <10 ori LSN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% pentru ezetimib / simvastatină și de 0,2% pentru simvastatină, unde rabdomioliza a fost definită drept slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere neexplicată la nivelul mușchilor, împreună cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 10 ori LSN cu dovezi ale leziunii renale, valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK cuprinse între ≥ 5 și <10 ori LSN la două determinări consecutive cu dovezi ale leziunii renale sau valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 10000 UI / l, fără dovezi de afectare renală. (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 combinație 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 combinație cu simvastatină și de 0,1% pentru placebo (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ezetimibului la pacienții cu vârsta de 6 până la 10 ani cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială au fost evaluate într-un studiu clinic placebo controlat 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).

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

Siguranța și eficacitatea ezetimibului 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 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, nu a fost, în general, niciun efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la adolescenți băieți sau fete, sau vreun efect asupra duratei ciclului menstrual la fete. Totuși, efectele ezetimibului pentru o perioadă de tratament > 33 săptămâni asupra creșterii sau maturizării sexuale nu au fost studiate (vezi pct. 4.2. și 4.8).

Siguranța și eficacitatea ezetimibului 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 ezetimibului administrat în asociere cu simvastatină nu au fost studiate la copii și adolescenți 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 ezetimibului 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 pct. 4.8).

Ciclosporină

Inițierea tratamentului cu Ezoleta concomitent cu ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții care utilizează Ezoleta concomitent cu ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche de ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

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

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimib nu 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 citocromului P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 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 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 plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru ezetimib total (ezetimib+ezetimib glucuroconjugat) cu aproximativ 55%. Accentuarea reducerii lipoproteinelor cu densitate mică ce conțin colesterol (LDL C) determinată de administrarea concomitentă de ezetimib cu colestiramină poate fi mai redusă din cauza acestei interacțiuni (vezi pct. 4.2).

Fibrați

La pacienții cărora li se administrează fenofibrat concomitent cu Ezoleta, medicii trebuie să fie conștienți de riscul posibil de colelitiază și de afectare a vezicii biliare (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Dacă la un pacient căruia i se administrează Ezoleta 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 Ezoleta 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 Ezoleta.

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 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 care a inclus voluntari sănătoși dintr-un alt studiu (n=17), cărora li 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 corespunzător la care s-a administrat ezetimib în monoterapie.

Într-un studiu încrucișat cu două perioade, la doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib pentru o perioadă de 8 zile concomitent cu o doză unică de 100 mg ciclosporină

administrare 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 100 mg ciclosporină 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 Ezoleta concomitent cu ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții tratați cu Ezoleta concomitent cu ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante

Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei sau asupra timpului de protrombină, într-un studiu efectuat la doisprezece bărbați adulți sănătoși. 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 Ezoleta este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, trebuie monitorizat adecvat INR (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Administrarea asociată de Ezoleta cu o statină este contraindicată în perioada de sarcină și alăptare (vezi pct. 4.3), vă rugăm să citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului al statinei respective.

Sarcina

Ezoleta 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 nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, a dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Ezoleta 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

Frecvențele estimate ale reacțiilor adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Ezoleta sunt clasificate după următoarea convenție:

- 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 ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

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

În studii clinice cu durata de până la 112 săptămâni, ezetimib 10 mg a fost administrat 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 trecătoare. 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.

Ezetimib în monoterapie		
Clasificare pe aparate, sisteme și	Reacții adverse	Frecvență
<i>Investigații diagnostice</i>	valori serice crescute ale ALAT și/sau ASAT; valori crescute ale concentrațiilor plasmaticice ale CPK; valori crescute ale concentrațiilor plasmaticice ale gama-glutamiltransferazei; valori anormale ale testelor funcției hepatice	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	tuse	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	dureri abdominale; diaree; flatulență	Frecvente
	dispepsie; boala de reflux gastroesofagian; greață	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	artralgie; spasme musculare; durere la nivelul gâtului	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	apetit alimentar scăzut	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>	bufeuri; hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	fatigabilitate	Frecvente
	durere în piept, dureri	Mai puțin frecvente
Reacții adverse suplimentare pentru ezetimib administrat în asociere cu o statină		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
<i>Investigații diagnostice</i>	valori serice crescute ale ALAT și/sau ASAT	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	cefalee	Frecvente
	parestezie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	xerostomie; gastrită	Mai puțin frecvente

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului</i>	prurit; erupție cutanată tranzitorie; urticarie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	mialgie	Frecvente
	dorsalgii; slăbiciune musculară; durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	astenie; edem periferic	Mai puțin frecvente
Experiența de după punerea pe piață (cu sau fără o statină)		
Clasificare pe	Reacții adverse	Frecvență
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	amețeli; parestezie	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	dispnee	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	pancreatită; constipație	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului</i>	eritem polimorf	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	mialgie; miopatie/rabdomioliză (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	astenie	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, anafilaxie și angioedem	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	hepatită; colelitiază; colecistită	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări psihice</i>	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, care a inclus pacienți cu hiperlipidemie mixtă, 625 pacienți au fost tratați pentru o perioadă de până la 12 săptămâni, iar 576 pacienți pentru o perioadă de până la 1 an. În acest studiu clinic, 172 pacienți tratați cu ezetimib în asociere cu fenofibrat au finalizat 12 săptămâni de tratament, iar 230 pacienți tratați cu ezetimib în asociere cu fenofibrat (incluzând 109 pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în monoterapie pentru primele 12 săptămâni) au finalizat 1 an de tratament. Acest studiu nu a fost destinat comparării grupurilor de tratament în ceea ce privește reacțiile adverse ocazionale. Ratele de incidență (ÎI 95%) pentru creșterile importante din punct de vedere clinic (> 3 X LSN, determinări 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 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 respectiv, ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 până la 17 ani)

Într-un studiu care a inclus pacienți copii și adolescenți (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 ($\geq 3X$ LSN, determinări consecutive) au fost observate la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib comparativ cu 0% în grupul placebo. Nu au existat creșteri ale valorilor CPK ($\geq 10X$ LSN). 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 ($\geq 3X$ LSN, determinări consecutive) au fost observate la 3% (4 pacienți) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib/simvastatină comparativ cu 2% (2 pacienți) în grupul cărora li s-a administrat simvastatină în monoterapie; aceste cifre au fost de 2% (2 pacienți) și, respectiv 0% pentru creșteri ale valorilor CPK ($\geq 10X$ LSN)). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

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

Pacienți cu boală coronariană și istoric de sindrom coronarian acut

În cadrul studiului IMPROVE-IT (vezi pct 5.1), care a inclus 18144 de pacienți tratați fie cu ezetimib / simvastatină 10/40 mg (n = 9067, dintre care la 6% doza de ezetimib / simvastatină a fost crescută treptat până la 10/80 mg) sau cu simvastatină 40 mg (n = 9077, dintre care la 27% doza a fost crescută treptat la simvastatină 80 mg), profilurile de siguranță au fost similare în timpul perioadei mediane de urmărire de 6 ani. Ratele întreruperilor tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost de 10,6% pentru pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 10,1% pentru pacienții tratați cu simvastatină. 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 neexplicată la nivelul mușchilor cu valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 10 ori LSN sau după două determinări consecutive ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK cuprinse între ≥ 5 și < 10 ori LSN. 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 neexplicată la nivelul mușchilor cu valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 10 ori LSN cu dovezi de afectare renală, valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK cuprinse între ≥ 5 și < 10 ori LSN la două determinări consecutive cu dovezi de afectare renală sau valori ale concentrațiilor plasmatice ale CK ≥ 10000 UI/l, fără dovezi de afectare renală.

Incidența creșterilor consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($\geq 3 X$ LSN) a fost de 2,5% pentru ezetimib / simvastatină și de 2,3% pentru simvastatină (Vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse la nivelul veziculei biliare au fost raportate la 3,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină, față de 3,5% dintre pacienții din grupul tratat cu simvastatină. Incidența spitalizărilor din cauza colecistectomiilor a fost de 1,5% în ambele grupuri de tratament. Cancerul (definit ca orice malignitate nouă) a fost diagnosticat în timpul studiului la 9,4% față de 9,5%.

Pacienți cu boală renală cronică

În studiul cu privire la protecția cardiacă și renală (SHARP) (vezi pct. 5.1), care a inclus peste 9000 pacienți cărora li s-a administrat o combinație cu 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 pacienții cărora li s-a administrat ezetimib în combinație cu simvastatină, 9,8% la pacienții cărora li s-a administrat placebo). Incidența miopatiei/rabdomiolizei a fost de 0,2% la pacienții tratați cu ezetimib în combinație cu simvastatină și de 0,1% la pacienții la care s-a administrat placebo. Creșteri consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($>3 X$ LSN) au apărut la 0,7% dintre pacienții tratați cu ezetimib în combinație cu simvastatină, comparativ cu 0,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). În acest studiu, nu au existat creșteri semnificative statistic ale incidenței evenimentelor adverse specificate anterior, inclusiv cancer (9,4% pentru ezetimib în

combinație cu simvastatină, 9,5% pentru placebo), hepatită, colecistectomie sau complicații induse de calculii biliari sau de pancreatită.

Valori ale testelor de laborator

În studii clinice controlate, cu monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor (ALAT și/sau ASAT ≥ 3 X LSN, determinări consecutive) 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 studii clinice, CPK > 10 X LSN a fost raportată 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 cu 1 din 917 (0,1%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în asociere cu o statină, comparativ cu 4 din 929 (0,4%) pacienți la care s-a administrat statină în monoterapie. Nu s-au înregistrat mai frecvent cazuri de miopatie sau rhabdmioliză asociate cu administrarea de ezetimib, comparativ cu brațul de control corespunzător (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 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 studii clinice administrarea de ezetimib, 50 mg pe zi, la 15 subiecți sănătoși, timp de până la 14 zile sau 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 doze unice administrate oral de 5000 mg/kg ezetimib 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: medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, alte medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, codul ATC: C10AX09

Mecanism de acțiune

Ezetimib face parte 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 administrarea pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de substanțe care reduc colesterolul (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. Ezetimibul se localizează la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol de 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. Ezetimibul a inhibat absorbția de colesterol marcat cu ^{14}C fără a avea niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, a acizilor grași, a acizilor biliari, a progesteronului, a etinilestradiolului sau a 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.

Administrarea de ezetimib în asociere cu o statină este eficientă în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA).

Eficacitate și siguranță clinică

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

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 8 săptămâni, 769 pacienți cu hipercolesterolemie care utilizau deja statină în monoterapie și care nu atinseseră valoarea țintă a Programului Național Educațional pentru Colesterol (NCEP) în ceea ce privește LDL-colesterolul (2,6 la 4,1 mmol/l [100 la 160 mg/dl], în funcție de caracteristicile inițiale) au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib 10 mg, fie placebo adăugate la 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% și respectiv 4% pentru ezetimib față de placebo). În plus, ezetimib adăugat tratamentului cu statină în desfășurare a dus la scăderea semnificativă a colesterolului total, a Apo B, a TG și la creșterea HDL-colesterolului, comparativ cu placebo. Administrarea adăugată de ezetimib la un tratament cu statină a dus la reducerea medie a proteinei C-reactive cu 10% comparativ cu valoarea inițială, față de placebo -0% față de valoarea inițială.

În două studii cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, randomizate, placebo controlate, care au inclus 1719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, administrarea dozei de ezetimib 10 mg a dus 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 plasmatică ale vitaminelor liposolubile A, D și E, niciun efect asupra timpului de protrombină și similar altor substanțe hipolipemice 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

combinație 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 combinat cu ezetimib/simvastatină asupra grosimii 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 tratamentului cu ezetimib 10 mg în combinație cu simvastatină 80 mg sau simvastatină 80 mg în monoterapie, grosimea intima-media a crescut cu 0,0111 mm și, respectiv, 0,0058 mm, pe durata studiului de 2 ani (valoarea medie inițială a GMI carotidiene 0,68 mm și, respectiv, 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg administrat în combinație 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 combinație 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 fie în grupul de tratament cu ezetimib 10 mg, fie în grupul cu administrare placebo, timp de 12 săptămâni.

În săptămâna a 12-a, ezetimibul 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 fie în grupul de tratament cu ezetimib 10 mg administrat în asociere cu simvastatină (10, 20 sau 40 mg), fie în grupul de tratament cu simvastatină (10, 20 sau 40 mg) în monoterapie, timp de 6 săptămâni, ulterior fiind repartizați în grupul de tratament cu ezetimib administrat în asociere cu simvastatină 40 mg sau în grupul cu simvastatină 40 mg în monoterapie pentru următoarele 27 săptămâni, urmând apoi o perioadă de tratament în regim deschis cu ezetimib administrat în asociere cu simvastatină (10 mg, 20 mg sau 40 mg) de 20 săptămâni.

În săptămâna a 6-a, ezetimibul 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 în asociere cu 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 în monoterapie 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 și adolescenți 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

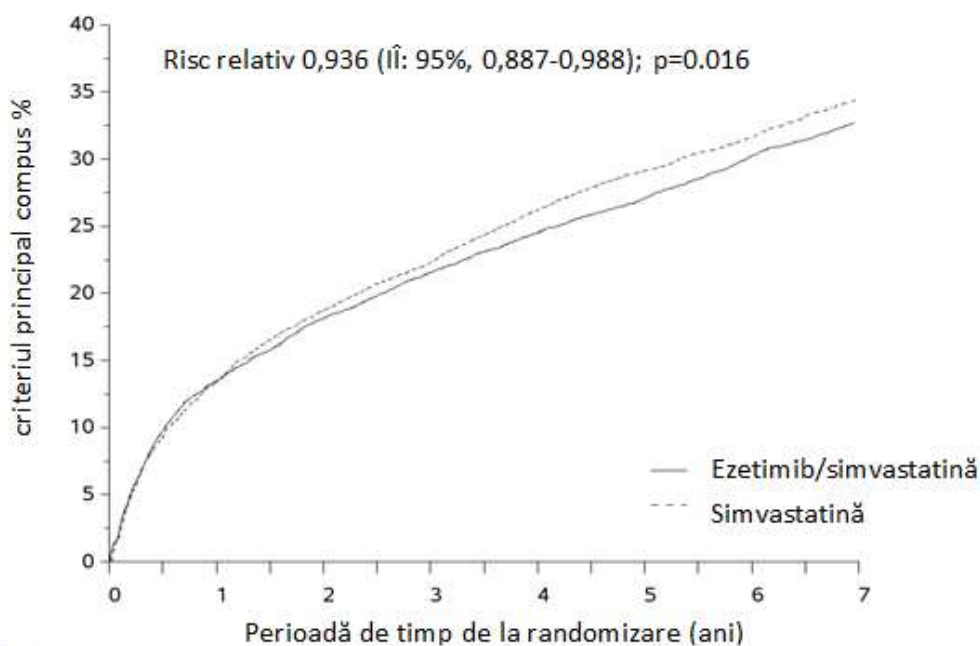
În studiul IMProved: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu substanță activă, care a inclus 18144 pacienți spitalizați timp de 10 zile pentru sindrom coronarian acut (SCA, fie infarct miocardic acut [IMA] fie angină pectorală instabilă [API]). Pacienții au avut o valoare a LDL-C ≤ 125 mg/dl (≤ 3.2 mmol/l) la momentul prezentării cu SCA, dacă nu au urmat o terapie de reducere a lipidelor sau ≤ 100 mg/dl (≤ 2.6 mmol / l) în cazul în care au urmat o terapie de scădere a lipidelor. Toți pacienții au fost randomizați într-un raport de 1: 1 pentru a li se administra fie combinația ezetimib/ simvastatină 10/40 mg (n = 9067) fie simvastatină 40 mg (n = 9077) și au urmat tratamentul pentru o perioadă medie de 6 ani. Pacienții au avut o vârstă medie de 63,6 ani; 76% au fost de sex masculin, 84% au fost caucazieni, iar 27% aveau diabet zaharat. Valoarea medie a LDL-C la momentul evenimentului de calificare în studiu a fost de 80 mg/dl (2,1 mmol / l) pentru cei care au urmat terapie de scădere a lipidelor (n = 6390) și de 101 mg/dl (2,6 mmol / l) pentru cei care nu au urmat anterior o terapie de scădere a lipidelor (n = 11594). Înainte de spitalizarea pentru evenimentul SCA de calificare, 34% dintre pacienți au urmat tratament 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 tratat cu simvastatină în monoterapie. Valorile au fost obținute, în general, pentru pacienții care au continuat tratamentul din studiul clinic.

Criteriul principal de evaluare a fost un criteriu compus format din decese cardiovasculare, evenimente coronariene majore (ECM - definit ca infarct miocardic non-letal, angină pectorală instabilă dovedită care a necesitat spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană efectuată la cel puțin 30 de zile după repartizarea în tratamentul randomizat) și accident vascular cerebral non-letal. Studiul a demonstrat că tratamentul cu ezetimib, atunci când este adăugat la terapia cu simvastatină a furnizat beneficii incrementale în reducerea criteriului principal compus din decese de cauză cardiovasculară, ECM și accidente vasculare cerebrale non-letale, comparativ cu simvastatina administrată ca monoterapie (reducere a riscului relativ de 6,4%, p = 0,016). Criteriul principal a fost evaluabil la 2572 din 9067 pacienți (7 ani – rata Kaplan-Meier [KM] 32.72%) în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină și la 2742 din 9077 pacienți (7 ani, rata KM 34.67%) din grupul cu administrare de simvastatină ca monoterapie. (Vezi figura 1 și tabelul 1). Acest beneficiu incremental este de așteptat să fie similar cu administrarea concomitentă a altor statine dovedite a fi eficiente în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Rata mortalității a rămas neschimbată în acest grup de risc ridicat (a se vedea tabelul 1).

A existat un beneficiu general pentru toate accidentele vasculare cerebrale; cu toate acestea a existat o mică creștere nesemnificativă a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină, comparativ cu grupul cu administrare de simvastatină ca monoterapie (vezi tabelul 1).

Riscul de accident vascular cerebral hemoragic pentru ezetimib administrat în asociere cu statine cu potență mai mare în studiile privind rezultatele pe termen lung nu a fost evaluat. Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastatină a fost, în general, în concordanță cu rezultatele generale la nivelul mai multor subgrupuri, care includ sexul, vârsta, rasa, antecedentele de diabet zaharat, valorile inițiale ale lipidelor, tratamentul anterior cu statine, accidentul vascular cerebral anterior și hipertensiunea arterială.

Figura 1: Efectul Ezetimib/Simvastatină în ceea ce privește criteriul principal compus din decese cardiovasculare, evenimente coronariene majore sau accidente vasculare cerebrale non-letale.



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 cardiovasculare majore distribuite pe grupe de tratament, la toți pacienții randomizați din studiul clinic IMPROVE-IT

Rezultat	Ezetimib/Simvasta tină 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatină 40 mg ^b (N=9077)		Raportul de risc (95% CI)	Valoarea -p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Criteriul final principal compus de evaluare a eficacității						
(deces CV, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-letal)	2572	32.72 %	2742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0.016
Criteriul final secundar compus de evaluare a eficacității						
Deces CHD, 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 (toate cauzele)	3089	38.65 %	3246	40.25%	0.948 (0.903, 0.996)	0.035
Deces CV, IM non-letal, angina pectorală instabilă care necesită spitalizare, orice 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 compus și ale criteriului final al evaluării eficacității selectat (primele apariții ale evenimentului specificat în orice moment)						
Deces cardiovascular	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 IM (letale și non-letale)	977	13.13 %	1118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002
Toate accidentele vasculare cerebrale (letale și non-letale)	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 din orice cauză	1215	15.36 %	1231	15.28%	0.989 (0.914, 1.070)	0.782

^a 6% au utilizat o doză mai mare de ezetimib / simvastatină 10/80 mg.

^b 27% au utilizat o doză mai mare de simvastatină 80 mg.

^c rată estimată Kaplan-Meier de 7 ani.

^d include accident vascular cerebral de cauză ischemică 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 internațional, randomizat, placebo controlat, dublu orb, efectuat la 9438 pacienți cu boală renală cronică, dintre care o treime tratați prin dializă la momentul inițial. Un număr total de 4650 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra o combinație cu 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, 63 % au fost bărbați, 72 % caucazieni, 23 % aveau diabet zaharat și, pentru cei care nu efectuau ședințe de dializă, rata medie de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) a fost 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, acest protocol al studiului nu a permis evaluarea contribuției componentei individuale ezetimib la eficacitatea cu privire la reducerea semnificativă a riscului de evenimente vasculare majore la pacienții cu BRC.

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

Tabel 2
Evenimente vasculare majore distribuite pe grupuri de tratament la toți pacienții randomizați în studiul clinic SHARPa

Rezultat	Ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Risc relativ (95% Î)	valoarea p
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
Deces de cauză cardiacă	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Orice accident vascular cerebral	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Accident vascular cerebral non-hemoragic	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Accident vascular cerebral hemoragic	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Orice procedură de revascularizare	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Evenimente aterosclerotice majore (EAM) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

Sitosterolemie homozigotă (Fitosterolemie)

Într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 8 săptămâni, 37 de pacienți cu sitosterolemie homozigotă au fost randomizați să li se administreze ezetimib 10 mg (n=30) sau placebo (n=7). Unii pacienți utilizau și alte tratamente (de exemplu, statine, rășini). Ezetimib a redus semnificativ 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.

Stenoză aortică

Studiul simvastatină și ezetimib pentru tratamentul stenozei aortice (SEAS) a fost un studiu placebo controlat, dublu-orb, multicentric cu o durată mediană de 4,4 ani efectuat la 1873 pacienți cu stenoză 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 statine 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 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-lethal, by-pass aorto-coronarian (BAC), intervenție coronariană percutanată (ICP), spitalizare pentru angină pectorală instabilă și accident vascular cerebral non-hemoragic. Criteriile secundare finale de evaluare au fost compuse din subcategoriile ale criteriului principal final de evaluare.

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

Criteriul final principal a fost evaluabil 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 la care s-a administrat combinația ezetimib/simvastatină (105 comparativ cu 70, p=0,01). Relevanța clinică a acestei observații nu este certă, deoarece în cadrul studiului mai mare SHARP, numărul total de pacienți diagnosticați cu orice cancer (438 în grupul la care s-a administrat combinația ezetimib/simvastatină, comparativ cu 439 în grupul la care s-a administrat placebo) nu a fost diferit. În plus, în studiul IMPROVE-IT numărul total de pacienți cu orice afecțiune malignă nouă (853 în grupul de tratament ezetimib/simvastatină și, respectiv, 863 în grupul de tratament simvastatină) nu a diferit semnificativ, de aceea rezultatele studiului SEAS nu au putut fi confirmate de studiul SHARP sau IMPROVE-IT.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuroconjugat fenolic 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 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; Ezoleta poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

La om, ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat sunt legate de proteinele plasmatice în proporție de 99,7% și respectiv între 88-92%.

Metabolizare

Ezetimibul 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 ezetimib, cât și ezetimib-glucuroconjugat sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Eliminare

După administrarea orală de ezetimib- ^{14}C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% și 11% din substanța marcată radioactiv administrată s-au regăsit în materiile fecale și respectiv 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 de pacienți

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

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

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib, 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 de 14 zile cu administrarea 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 ale 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 administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib la pacienți cu boală renală severă (n=8; clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min/1,73m²), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 1,5 ori în comparație cu subiecții sănătoși (n=9). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. La pacienții cu disfuncție renală nu este necesară ajustarea dozei.

Un pacient inclus suplimentar în acest studiu (pacient post-transplant renal care a utilizat mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la cantitatea totală de ezetimib.

Sex

Concentrațiile plasmatice pentru cantitatea totală de ezetimib sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20%) decât la bărbați. 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 pe 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/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 studii de 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 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 pe 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

Laurilsulfat de sodiu

Povidonă K30

Manitol (E 421)
Croscarmeloză sodică
Celuloză microcristalină
Stearil fumarat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 comprimate.
Cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din OPA-Al-PVC/Al: 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 comprimat.

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

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14753/2022/01-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022