

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ezetrol 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ezetimib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 55 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, marcate pe o față cu „414”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară

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

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Ezetrol este indicat pentru a reduce riscul evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 5.1) la pacienții cu boală cardiacă coronariană (BCC) și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA)

atunci când este adăugat la un tratament cu statine aflat în desfășurare sau când administrarea este inițiată concomitent cu o statină.

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

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

Sitosterolemie homozigotă (Fitosterolemie)

Ezetrol 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 Ezetrol.

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

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

Utilizarea la pacienții cu boală cardiacă coronariană și evenimente de SCA în antecedente

Pentru reducerea accentuată a evenimentului cardiovascular la pacienții cu boală cardiacă coronariană și evenimente de SCA în antecedente, Ezetrol 10 mg poate fi administrat împreună cu o statină cu efect cardiovascular benefic demonstrat.

Asocierea cu chelatori de acizi biliari

Administrarea Ezetrol 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 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 Ezetrol este administrat în asociere cu o statină, trebuie consultate instrucțiunile de dozare ale statinei la copii.

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 Ezetrol nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) sau severă (scor Child-Pugh >9) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ezetimib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

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

Este contraindicată administrarea Ezetrol 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 Ezetrol este administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să consultați RCP pentru medicamentul respectiv.

Enzime hepatice

În studii controlate, folosind administrare asociată, efectuate la pacienți care au primit Ezetrol și o statină, au fost observate creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori decât valorile normale maxime [LSN]). Când Ezetrol este administrat în asociere cu o statină, la inițierea tratamentului și în concordanță cu recomandările statinei respective, trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice (vezi pct. 4.8).

În scopul îmbunătățirii reducerii rezultatelor: studiul clinic internațional de evaluare a eficacității Vytorin (IMPROVE-IT), 18144 pacienți cu boală cardiacă coronariană și evenimente de SCA în antecedente au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib/simvastatină 10/40 mg zilnic (n=9067) sau simvastatină 40 mg zilnic (n=9077). Pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 6 ani, incidența creșterilor consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori LSN) a fost de 2,5% pentru ezetimib/simvastatină și 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 Ezetrol 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 transaminazelor (>3 ori LSN) a fost 0,7% pentru Ezetrol în asociere cu simvastatină și 0,6% pentru placebo (vezi pct. 4.8).

Musculatură scheletică

În experiența cu Ezetrol 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 Ezetrol. Totuși, rabdomioliza a fost raportată foarte rar atunci când Ezetrol a fost administrat

în monoterapie sau atunci când Ezetrol 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 normalului (LSN), tratamentul cu Ezetrol, orice statină sau oricare dintre acești alți agenți pe care pacientul îi utilizează în asociere cu Ezetrol trebuie imediat întrerupt. Toți pacienții care încep terapia cu Ezetrol 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 studiul IMPROVE-IT, 18144 pacienți cu boală cardiacă coronariană și evenimente de SCA în antecedente au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib/simvastatină 10/40 mg zilnic (n=9067) sau simvastatină 40 mg zilnic (n=9077). Pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 6 ani, incidența miopatiei a fost de 0,2% pentru ezetimib/simvastatină și 0,1% pentru simvastatină, miopatia fiind definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu valoarea serică a CK \geq 10 ori decât LSN sau două observații consecutive ale valorilor CK \geq 5 și $<$ 10 ori decât LSN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% pentru ezetimib/simvastatină și 0,2% pentru simvastatină, rabdomioliza fiind definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere, cu o valoare serică a CK \geq 10 ori decât LSN cu dovadă de afectare renală, cu valori \geq 5 ori decât LSN și $<$ 10 ori decât LSN în două situații consecutive cu dovadă de afectare renală sau valori ale CK \geq 10000 UI/l fără dovadă 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 Ezetrol 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 0,2% pentru Ezetrol în asociere cu simvastatină și 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, Ezetrol nu este recomandat acestora (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ezetrol 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 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).

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

Siguranța și eficacitatea Ezetrol 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 Ezetrol 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 Ezetrol 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 Ezetrol 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 Ezetrol în asociere cu fibrați.

Dacă la un pacient căruia i se administrează Ezetrol 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 Ezetrol în asociere cu ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții ce primesc Ezetrol în asociere cu ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile de ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

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

Excipient

Ezetrol conține lactoză monohidrat de aceea, pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la galactoză, deficitul de lactază Lapp sau malabsorbția glucozei și galactozei, 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 citocromii P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferază.

În studii de interacțiuni clinice, ezetimib nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsonei, dextrometorfanului, digoxinei, contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel), glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului atunci când a fost administrat în asociere cu acestea. Cimetidina administrată în asociere 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 în funcție de timp (ASC) pentru ezetimib total (ezetimib+ezetimib glucuronid) cu aproximativ 55%. Accentuarea reducerii lipoproteinelor cu densitate mică ce conțin colesterol (LDL-C) datorată asocierii Ezetrol la colestiramină poate fi mai redusă datorită acestei interacțiuni (vezi pct. 4.2).

Fibrați

La pacienții cărora li se administrează fenofibrat în asociere cu Ezetrol, 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 Ezetrol 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 de ezetimib total (aproximativ de 1,5 și, respectiv de 1,7 ori).

Nu a fost studiată administrarea de Ezetrol 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 Ezetrol.

Statine

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

Ciclosporină

Într-un studiu la opt pacienți cu transplant renal, cu clearance al creatininei >50 ml/min tratați cu doză constantă de ciclosporină, administrarea unei singure doze de 10 mg Ezetrol a dus la creșterea de 3,4 ori (valori între 2,3-7,9 ori) a ASC medii a ezetimib față de o populație de control sănătoasă dintr-un alt studiu (n=17), care a primit ezetimib în monoterapie. Într-un studiu diferit de acesta un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă tratat 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 care a primit 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 în asociere cu o doză unică de 100 mg ciclosporină 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 asociată de ezetimib și ciclosporină. Inițierea tratamentului cu Ezetrol în asociere cu ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții ce primesc Ezetrol în asociere cu ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile de ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante

Într-un studiu la doisprezece bărbați adulți sănătoși, administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei sau asupra timpului de protrombină. Totuși, în experiența de după punerea pe piață, la pacienții care au utilizat Ezetrol în asociere cu warfarină sau fluindionă au fost raportate creșteri ale INR. Dacă Ezetrol este administrat în asociere 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 Ezetrol 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

Ezetrol trebuie administrat gravidelor doar dacă este absolut necesar. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la utilizarea Ezetrol 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

Ezetrol 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, Ezetrol 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 Ezetrol și placebo. În mod similar rata de întrerupere a tratamentului datorită reacțiilor adverse a fost comparabilă între Ezetrol și placebo.

Ezetrol administrat în monoterapie sau în asociere cu o statină:

Următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat Ezetrol (N=2396) și la o incidență mai mare comparativ cu placebo (N=1159) sau la pacienții cărora li s-a administrat Ezetrol 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 conținând Ezetrol 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).

Ezetrol în monoterapie		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Investigații diagnostice	valori crescute ale ALAT și/sau ASAT; valori crescute ale CPK sanguine; valori crescute ale gama-glutamilttransferazei; 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; boala de reflux gastroesofagian; greață	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie; spasme musculare; durere de gât	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 în piept, dureri	Mai puțin frecvente
Reacții adverse suplimentare pentru Ezetrol administrat în asociere cu o statină		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Investigații diagnostice	valori 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 în extremități	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 multiform	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

Ezetrol administrat în asociere cu fenofibrat

Tulburări gastro-intestinale: dureri abdominale (frecvente)

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, placebo controlat, ce a cuprins 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 Ezetrol în asociere cu fenofibrat au finalizat 12 săptămâni de tratament, iar 230 pacienți tratați cu Ezetrol în asociere cu fenofibrat (incluzând 109 pacienți cărora li s-a administrat Ezetrol în monoterapie pentru primele 12 săptămâni) au finalizat 1 an de tratament. Acest studiu nu a fost destinat comparării grupurilor de tratament în ceea ce privește reacțiile ocazionale. Ratele de incidență (95% IC) pentru creșterile importante din punct de vedere clinic (> 3 ori LSN, consecutiv) ale transaminazelor serice au fost 4,5% (1,9, 8,8) și 2,7% (1,2, 5,4) pentru fenofibrat administrat în monoterapie și, respectiv, Ezetrol administrat în asociere cu fenofibrat, ajustate în funcție de expunerea la tratament. Ratele de incidență corespunzătoare colecistectomiei au fost 0,6% (0,0, 3,1) și 1,7% (0,6, 4,0) pentru fenofibrat administrat în monoterapie și, respectiv, Ezetrol administrat în asociere cu fenofibrat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

Într-un studiu care a implicat pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 6 până la 10 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială (n = 138), creșteri ale valorilor ALAT și/sau ASAT (≥ 3 ori LSN, consecutiv) 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 (≥ 10 ori LSN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Într-un studiu separat care a implicat pacienți adolescenți (cu vârsta de 10 până la 17 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială (n = 248), creșteri ale valorilor ALAT și/sau ASAT (≥ 3 ori LSN, consecutiv) 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 2% (2 pacienți) și, respectiv, 0% pentru creșteri ale valorilor CPK (≥ 10 ori 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 cardiacă coronariană și evenimente de SCA în antecedente

În studiul IMPROVE-IT (vezi pct. 5.1), care a inclus 18144 pacienți cărora li s-a administrat fie ezetimib/simvastatină 10/40 mg (n=9067; dintre care la 6% li s-a administrat o doză crescută de

ezetimib/simvastatină de 10/80 mg) sau simvastatină 40 mg (n=9077; dintre care la 27% li s-a administrat o doză crescută de simvastatină de 80 mg), profilurile de siguranță au fost similare pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 6 ani. Ratele de întrerupere datorate reacțiilor adverse au fost de 10,6% pentru pacienții cărora li s-a administrat ezetimib/simvastatină și 10,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat simvastatină. Incidența miopatiei a fost de 0,2% pentru ezetimib/simvastatină și 0,1% pentru simvastatină, miopia fiind definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere, cu o valoare serică a CK ≥ 10 ori decât LSN sau două observații consecutive ale valorii CK ≥ 5 și < 10 ori decât LSN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% pentru ezetimib/simvastatină și 0,2% pentru simvastatină, rabdomioliza fiind definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu o valoare serică a CK ≥ 10 ori decât LSN cu dovada afectării la nivel renal, ≥ 5 ori decât LSN și < 10 ori decât LSN în două situații consecutive cu dovadă de afectare la nivel renal sau valori ale CK ≥ 10000 UI/l fără dovada afectării la nivel renal. Incidența creșterilor consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori LSN) a fost 2,5% pentru ezetimib/simvastatină și 2,3% pentru simvastatină (vezi pct 4.4) Efectele adverse la nivelul vezicii biliare au fost raportate la 3,1% comparativ cu 3,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib/simvastatină și respectiv, simvastatină. Incidența spitalizărilor care au avut drept urmare colecistectomia a fost de 1,5% în ambele grupuri de tratament. Cancerul (definit ca orice formă nouă de tumoare malignă) a fost diagnosticat pe parcursul studiului la respectiv, 9,4% dintre pacienți comparativ cu 9,5%.

Pacienți cu boală renală cronică

În studiul protecției cardiace și renale (SHARP) (vezi pct. 5.1), care a implicat peste 9000 pacienți cărora li s-a administrat o asociere cu doză fixă de Ezetrol 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 datorate oricărui eveniment advers au fost înregistrate. Ratele de întrerupere a tratamentului datorită evenimentelor adverse au fost comparabile (10,4 % la pacienții cărora li s-a administrat Ezetrol în asociere cu simvastatină, 9,8 % la pacienții cărora li s-a administrat placebo). Incidența miopatiei/rabdomiolizei a fost 0,2 % la pacienții cărora li s-a administrat Ezetrol în asociere cu simvastatină și 0,1 % la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Creșteri consecutive ale transaminazelor (>3 ori LSN) au apărut la 0,7 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Ezetrol în asociere cu simvastatină comparativ cu 0,6 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). În acest studiu, nu au existat creșteri semnificative statistice ale incidenței evenimentelor adverse specificate anterior, inclusiv cancer (9,4 % pentru Ezetrol în asociere cu simvastatină, 9,5 % pentru placebo), hepatită, colecistectomie sau complicații ale calculilor biliari sau pancreatitei.

Valori ale testelor de laborator:

În studii clinice controlate cu monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale transaminazelor plasmatiche (ALAT și/sau ASAT ≥ 3 ori LSN, 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 studii clinice, CPK > 10 ori LSN a fost raportată la 4 din 1674 (0,2 %) pacienți la care s-a administrat Ezetrol 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 în asociere Ezetrol și 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 Ezetrol 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În studii clinice administrarea de ezetimib, 50 mg/zi, la 15 subiecți sănătoși timp de până la 14 zile sau de 40 mg/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 orale de 5000 mg/kg ezetimib la șobolani și șoareci și de 3000 mg/kg la câini.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu Ezetrol; 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.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, Codul ATC: C10A X09

Mecanism de acțiune

Ezetrol este reprezentant dintr-o clasă nouă de compuși hipolipemianți care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetrol este activ după administrare pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de compuși hipocolesterolemianți (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, Ezetrol 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, 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 Ezetrol cu o statină este eficientă în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală cardiacă coronariană și evenimente de SCA în antecedente.

Eficacitate și siguranță clinică

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

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 8 săptămâni, 769 pacienți cu hipercolesterolemie care primeau deja statină în monoterapie și care nu atinseseră valoarea țintă a Programului Național Educațional pentru Colesterol (NCEP) în ceea ce privește LDL-colesterolul (2,6-4,1 mmol/l [100-160 mg/dl], în funcție de caracteristicile inițiale) au fost randomizați pentru a primi fie 10 mg Ezetrol, fie placebo în asociere 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 primi Ezetrol au atins valoarea lor țintă a LDL-colesterolului la finalul studiului comparativ cu pacienții randomizați pentru a primi placebo, 72 % și respectiv 19 %. Reducerile corespunzătoare ale LDL-colesterolului au prezentat diferențe semnificative (25 % și respectiv 4 % pentru Ezetrol față de placebo). În plus, Ezetrol 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. Ezetrol sau placebo asociat unui tratament cu statină a dus la reducerea medie a proteinei C-reactive cu 10 % sau respectiv 0 % față de valoarea inițială.

În două studii de 12 săptămâni, dublu-orb, randomizate, placebo controlate, ce au cuprins 1719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, 10 mg Ezetrol au dus la scăderea semnificativă a colesterolului total (13%), a LDL-colesterolului (19%), a Apo B (14%) și a TG (8%) și la creșterea HDL-colesterolului (3%) comparativ cu placebo. În plus, Ezetrol 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 alți agenți hipolipemianți nu a afectat producția 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. Obiectivul principal al studiului a fost să investigheze efectul tratamentului asociat 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 a 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. Cu ezetimib 10 mg în asociere 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 GIM carotidiene 0,68 mm și, respectiv, 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg a scăzut LDL-colesterolul, colesterolul total, Apo B și TG semnificativ mai mult decât simvastatina 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 fie la Ezetrol 10 mg, fie la placebo timp de 12 săptămâni.

La săptămâna 12, Ezetrol 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 la Ezetrol 10 mg administrat în asociere cu simvastatină (10, 20 sau 40 mg), fie la simvastatină (10, 20 sau 40 mg) în monoterapie timp de 6 săptămâni, Ezetrol administrat în asociere și simvastatină 40 mg sau simvastatină 40 mg în monoterapie pentru următoarele 27 săptămâni și tratament deschis Ezetrol administrat în asociere și simvastatină (10 mg, 20 mg sau 40 mg) pentru 20 săptămâni după aceea.

La săptămâna 6, Ezetrol 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 Ezetrol 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 Ezetrol administrat în asociere cu doze de simvastatină de peste 40 mg zilnic nu au fost studiate la copiii și adolescenții cu vârsta de 10 până la 17 ani. Siguranța și eficacitatea Ezetrol administrat în asociere cu simvastatină nu au fost studiate la copiii și adolescenții cu vârsta < 10 ani. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu Ezetrol la pacienți cu vârsta sub 17 ani pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la vârsta adultă nu a fost studiată.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Îmbunătățirea reducerii rezultatelor: studiul clinic internațional de evaluare a eficacității Vytorin (IMPROVE-IT) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control activ, care a cuprins 18144 pacienți înrolați în primele 10 zile de spitalizare pentru sindrom coronarian acut (SCA; fie infarct miocardic acut [IM] sau angină instabilă [AI]). Pacienții au avut o valoare a LDC-colesterolului ≤ 125 mg/dl (≤ 3,2 mmol/l) la momentul prezentării cu SCA dacă nu au urmat anterior un tratament hipolipemiant, sau ≤ 100 mg/dl (≤ 2,6 mmol/l) dacă li s-a administrat un tratament hipolipemiant. Toții pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se

administra fie ezetimib/simvastatină 10/40 mg (n=9067) fie simvastatină 40 mg (n=9077) și au fost urmăriți pentru o perioadă mediană de 6 ani.

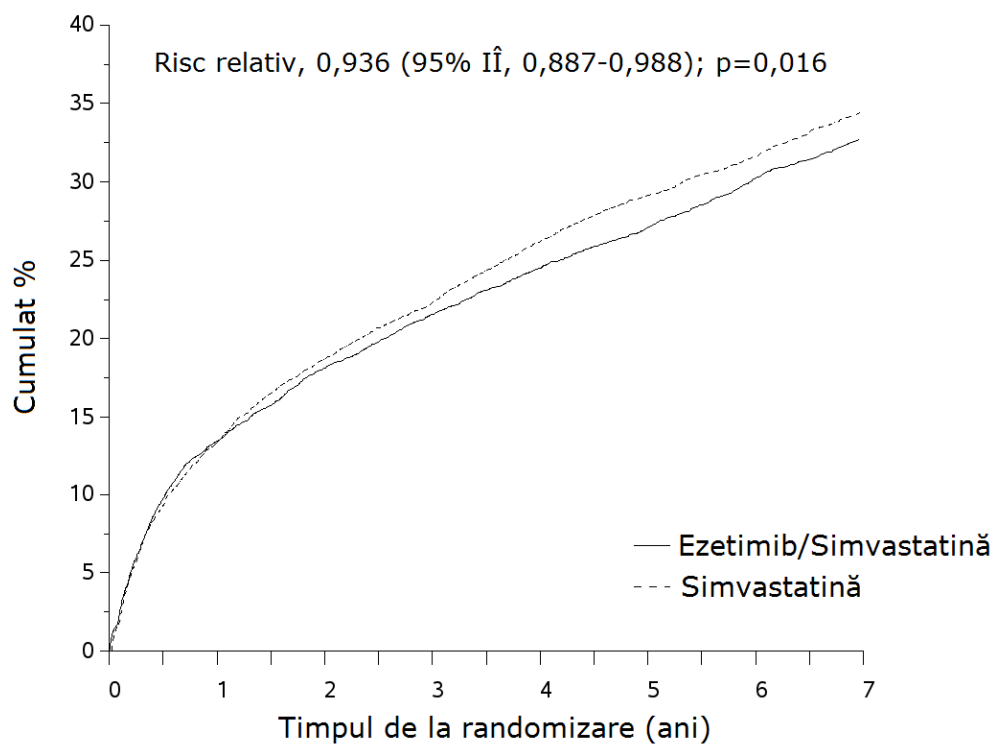
Pacienții au avut o vârstă medie de 63,6 ani; 76% au fost bărbați, 84% au fost caucazieni și 27% au fost diabetici. Valoarea medie a LDL-colesterolului la momentul evenimentului de calificare în studiu a fost 80 mg/dl (2,1 mmol/l) în cazul celor aflați în tratament hipolipemiant (n=6390) și 101 mg/dl (2,6 mmol/l) în cazul celor care nu urmau anterior un tratament hipolipemiant (n=11594). Anterior spitalizării pentru evenimentul de calificare de SCA, 34% dintre pacienți se aflau în tratament cu statine. La interval de un an, valoarea medie a LDL-colesterolului pentru pacienții care se aflau în continuare în tratament a fost de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) pentru grupul în care s-a administrat ezetimib/simvastatină și 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) pentru grupul în care s-a administrat simvastatină în monoterapie. Valorile lipidelor au fost, în general, obținute de la pacienții care au continuat tratamentul din studiu.

Criteriul principal final de evaluare a fost compus din deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore (ECM, definite ca infarct miocardic neletal, angină instabilă dovedită care a necesitat spitalizare, sau orice procedură de revascularizare coronariană care apare la cel puțin 30 zile după atribuirea tratamentului randomizat) și accident vascular cerebral neletal. Studiul a demonstrat că adăugarea tratamentului cu ezetimib la cel cu simvastatină a determinat un beneficiu sporit în reducerea criteriului principal final de evaluare compus din deces de cauză cardiovasculară, ECM, și accident vascular cerebral neletal comparativ cu administrarea simvastatinei în monoterapie (reducerea riscului relativ cu 6,4%, p=0,016). Criteriul principal final de evaluare a existat la 2572 din 9067 pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] pe 7 ani, 32,72%) în grupul în care s-a administrat ezetimib/simvastatină și la 2742 din 9077 pacienți (rata KM pe 7 ani, 34,67%) în grupul în care s-a administrat simvastatină în monoterapie (vezi Figura 1 și Tabelul 1). Este de așteptat ca acest beneficiu crescător să fie similar și în cazul administrării concomitente cu alte statine care s-au dovedit a fi eficiente în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Numărul total al deceselor nu s-a modificat la acest grup cu risc crescut (vezi Tabelul 1).

Un beneficiu global a existat în cazul tuturor tipurilor de accidente vasculare cerebrale; cu toate acestea, a existat o creștere mică, nesemnificativă, a cazurilor de accident vascular cerebral hemoragic în grupul în care s-a administrat ezetimib-simvastatină comparativ cu grupul în care s-a administrat simvastatină în monoterapie (vezi Tabelul 1). În studiile clinice privind efectele pe termen lung nu a fost evaluat riscul de accident vascular cerebral hemoragic datorat administrării concomitente de ezetimib și statine cu potență mai mare.

Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastatină a fost în general în concordanță cu rezultatele globale la nivelul mai multor subgrupuri, în funcție de sex, vârstă, rasă, antecedente medicale de diabet zaharat, valori ale lipidelor la momentul inițial, tratament anterior cu statine, accident vascular cerebral în antecedente și hipertensiune arterială.

Figura 1: Efectul asocierii ezetimib/simvastatină asupra criteriului principal final de evaluare format din deces de cauză cardiovasculară, eveniment coronarian major sau accident vascular cerebral neletal



Subiecți supuși riscului

Ezetimib/Simvastatină	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatină	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabelul 1
Evenimente cardiovasculare majore în funcție de grupul de tratament la toți pacienții randomizați din IMPROVE-IT

Rezultat	Ezetimib/Simvastatină 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatină 40 mg ^b (N=9077)		Risc relativ (95% Î)	Valoare-p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Criteriul principal final de evaluare a eficacității						
(Deces de cauză CV, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral neletal)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Criteriile secundare finale de evaluare a eficacității						
Deces datorat BCC, IM neletal, revascularizare coronariană de urgență după 30 zile	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
ECM, accident vascular cerebral neletal, deces (toate cauzele)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Deces de cauză CV, IM neletal, angină instabilă care necesită spitalizare, orice procedură de revascularizare, accident vascular cerebral neletal	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Componentele criteriului principal final de evaluare și selectarea criteriilor finale de evaluare a eficacității (primele apariții spontane ale evenimentului specificat)						
Deces de cauză cardiovasculară	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Evenimente coronariene majore:						
IM neletal	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angină instabilă care necesită spitalizare	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularizare coronariană după 30 zile	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Accident vascular cerebral neletal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Toate tipurile de IM (letal și neletal)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Toate tipurile de accident vascular cerebral (letal și neletal)	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 diferite cauze	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a la 6% dintre pacienți li s-a administrat o doză crescută de ezetimib/simvastatină de 10/80 mg.

^b la 27% dintre pacienți li s-a administrat o doză crescută de simvastatină de 80 mg.

^c rata Kaplan-Meier estimată la 7 ani.

^d include accident vascular cerebral ischemic sau accident vascular cerebral de cauză nedeterminată.

Prevenirea evenimentelor vasculare majore în boala renală cronică (BRC)

Studiul protecției cardiace și renale (SHARP) a fost un studiu multinațional, randomizat, placebo controlat, dublu-orb efectuat la 9438 pacienți cu boală renală cronică, dintre care o treime erau supuși dializei la momentul inițial. Un număr total de 4650 pacienți a fost alocat pentru o combinație în doză fixă de Ezetrol 10 mg și simvastatină 20 mg și 4620 pentru placebo, și au fost urmăriți pentru o perioadă mediană de 4,9 ani. Pacienții au avut vârsta medie de 62 ani și 63% au fost bărbați, 72% caucazieni, 23% diabetici și, pentru cei care nu erau supuși dializei, rata medie de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) a fost 26,5 ml/min/1,73 m². Nu au existat criteriile de includere în studiu referitoare la lipide. La momentul inițial, valoarea medie a LDL-colesterolului a fost 108 mg/dl. După un an, incluzând pacienții care nu mai luau medicația de studiu, LDL-colesterolul a fost redus cu 26% comparativ cu placebo ca urmare a administrării de simvastatină 20 mg în monoterapie și cu 38% de Ezetrol 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg.

Principala comparație specificată în protocolul studiului SHARP a fost o analiză intenție-de-tratament a „evenimentelor vasculare majore” (EVM; definite ca IM neletal sau deces de cauză cardiacă, accident vascular cerebral sau orice procedură de revascularizare) doar la acei pacienți randomizați inițial pentru a li se administra Ezetrol în asociere cu simvastatină (n=4193) sau la grupurile placebo (n=4191). Analizele secundare au inclus aceeași asociere analizată pentru întreaga cohortă randomizată (la momentul inițial al studiului sau la 1 an) la Ezetrol în asociere cu simvastatină (n=4650) sau placebo (n=4620) precum și componentele acestei asocieri.

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

Însă, acest protocol al studiului nu a permis contribuția separată a componentei individuale ezetimib la eficacitate pentru a reduce semnificativ riscul de evenimente vasculare majore la pacienții cu BRC.

Componentele individuale ale EVM la toți pacienții randomizați sunt prezentate în Tabelul 2. Ezetrol în asociere cu simvastatină a redus semnificativ riscul de accident vascular cerebral și orice procedură de revascularizare, cu diferențe numerice ne semnificative favorizând asocierea Ezetrol cu simvastatină pentru IM neletal și deces de cauză cardiacă.

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

<u>Rezultat</u>	Ezetrol 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg (N=4650)	<u>Placebo</u> (N=4620)	<u>Risc relativ</u> (95% <u>ÎI</u>)	<u>Valoarea-p</u>
Evenimente vasculare majore	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM neletal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Deces de cauză cardiacă	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Orice 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 procedură de revascularizare	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Evenimente aterosclerotice majore (EAM) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analiza intenție-de-tratament la toți pacienții SHARP randomizați la Ezetrol în asociere cu simvastatină sau placebo fie la momentul inițial, fie la 1 an

^b EAM; definite ca și asociere de infarct miocardic neletal, deces de cauză coronariană, accident vascular cerebral non-hemoragic sau orice procedură de revascularizare

Reducerea absolută a LDL-colesterolului realizată cu Ezetrol 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 supuși dializei la momentul inițial comparativ cu ceilalți pacienți și în aceste două grupuri reducerile de risc corespunzătoare 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, care primeau atorvastatină sau simvastatină (40 mg) cu sau fără LDL-afereză concomitentă. Ezetrol administrat în asociere cu atorvastatină (40 sau 80 mg) sau cu simvastatină (40 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 să primească Ezetrol 10 mg (n = 30) sau placebo (n = 7). Unii pacienți primeau și alte tratamente (de exemplu, statine, rășini). Ezetrol 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 simvastatina 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 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 deces de cauză 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), spitalizarea pentru angină 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 10/40 mg nu a redus semnificativ riscul de ECM. Rezultatul principal a apărut la 333 pacienți (35,3 %) din grupul ezetimib/simvastatină și la 355 pacienți (38,2 %) din grupul placebo (risc relativ în grupul ezetimib/simvastatină, 0,96; 95 % interval de încredere, 0,83 până la 1,12; $p = 0,59$). Înlocuirea valvei aortice a fost efectuată la 267 pacienți (28,3 %) din grupul ezetimib/simvastatină și la 278 pacienți (29,9 %) din grupul placebo (risc relativ, 1,00; 95 % ÎI, 0,84 până la 1,18; $p = 0,97$). Mai puțini pacienți au prezentat evenimente cardiovasculare ischemice în grupul ezetimib/simvastatină ($n = 148$) decât în grupul placebo ($n = 187$) (risc relativ, 0,78; 95 % ÎI, 0,63 până la 0,97; $p = 0,02$), în principal datorită numărului mai mic de pacienți care au suferit o intervenție de bypass aorto-coronarian.

Cancerul a apărut mai frecvent în grupul 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 ezetimib/simvastatină față de 439 în grupul placebo) nu a fost diferit. Suplimentar, în studiul clinic IMPROVE-IT numărul total de pacienți cu orice formă nouă de tumoare malignă (853 în grupul în care s-a administrat ezetimib/simvastatină față de 863 în grupul în care s-a administrat simvastatină) nu a variat semnificativ și, prin urmare, rezultatul studiului SEAS nu a putut fi confirmat de SHARP sau IMPROVE-IT.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, ezetimib este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuronid fenolic farmacologic activ (ezetimib-glucuronid). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) se atinge în interval de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuronid și de 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimib 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 ca Ezetrol comprimate de 10 mg. Ezetrol poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

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

Biotransformare

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

Eliminare

După administrare orală de ezetimib-¹⁴C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93 % din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78 % și 11 % din radioactivitatea administrată s-a regăsit în fecale și respectiv în urină de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore nu au mai fost niveluri detectabile de radioactivitate în plasmă.

Populații speciale

Copii și adolescenți

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

Pacienți vârstnici

La vârstnici (≥ 65 ani) concentrațiile plasmatiche 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 o doză unică 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 doze multiple (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. Datorită 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 o singură doză de 10 mg ezetimib administrat 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.

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

Sex

Concentrațiile plasmatice pentru cantitatea totală de ezetimib sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20 %) decât la bărbați. Efectul de reducere a 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 ezetimib la animale nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câini 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 de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg și zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepato-biliare. Semnificația acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a 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 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 asupra carcinogenității ezetimib 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 multiple 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 (fuziunea de vertebre 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

Celuloză microcristalină
Povidonă
Croscarmeloză sodică
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din policlorotrifluoroetilenă/PVC/Al a 7 comprimate

Cutie cu 1 blister din policlorotrifluoroetilenă/PVC/Al a 14 comprimate

Cutie cu 2 blistere din policlorotrifluoroetilenă/PVC/Al a câte 14 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.

Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2

Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6315/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2021