

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ezetimibe TecniGen 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ezetimibe.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa contiene 39,01 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse sono bianche e oblunghe, di lunghezza pari a 8.0 mm \pm 0.2 mm e larghezza pari a 4.4 mm \pm 0.2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria

Ezetimibe TecniGen, somministrato con un inibitore della HMG-CoA reduttasi (statina), è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare) che non sono controllati adeguatamente con le statine da sole.

La monoterapia con Ezetimibe TecniGen è indicata come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non-familiare) per i quali le statine sono considerate inappropriate o non sono tollerate.

Prevenzione di eventi cardiovascolari

Ezetimibe TecniGen è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1) in pazienti con cardiopatia coronarica (CHD) ed una storia di sindrome coronarica acuta (SCA), aggiunto ad una terapia concomitante con statine o se iniziato contemporaneamente con una statina.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

Ezetimibe TecniGen somministrato con una statina, è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il paziente può essere sottoposto anche ad ulteriori misure terapeutiche (per esempio, l'afèresi delle LDL).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il paziente deve seguire un regime dietetico ipocolesterolemizzante adeguato e deve proseguire la dieta nel corso del trattamento con Ezetimibe TecniGen.

La dose raccomandata è di una compressa di Ezetimibe TecniGen da 10 mg al giorno.

Quando si aggiunge Ezetimibe TecniGen ad una statina, si deve continuare la terapia con la dose iniziale indicata per la specifica statina oppure si deve continuare ad utilizzare la dose più elevata già prescritta. In tale circostanza deve essere consultata lo schema posologico di quella particolare statina.

Uso in pazienti con cardiopatia coronarica e storia di SCA

Per la riduzione incrementale degli eventi cardiovascolari nei pazienti con cardiopatia coronarica e storia degli eventi ACS, Ezetimibe TecniGen 10 mg può essere somministrato con una statina con comprovato beneficio cardiovascolare.

Somministrazione concomitante con sequestranti degli acidi biliari

La somministrazione di Ezetimibe TecniGen deve avvenire o ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'inizio del trattamento deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista.

Bambini e adolescenti ≥ 6 : la sicurezza e l'efficacia di ezetimibe in bambini di età compresa tra 6 e 17 anni non sono state stabilite. I dati correnti disponibili sono descritti nelle sezioni 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta una raccomandazione sulla posologia.

Bambini < 6 anni: la sicurezza e l'efficacia di ezetimibe nei bambini di età < 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6). Il trattamento con Ezetimibe TecniGen non è raccomandato in pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio di Child-Pugh > 9), (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Danno renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

La via di somministrazione è orale. Ezetimibe TecniGen può essere somministrato a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Quando Ezetimibe TecniGen è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quel particolare medicinale.

La terapia con Ezetimibe TecniGen somministrato insieme ad una statina è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento.

Ezetimibe TecniGen somministrato insieme ad una statina è controindicato nei pazienti con patologia epatica attiva o con innalzamenti persistenti e di natura indeterminata dei valori delle transaminasi sieriche.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando Ezetimibe TecniGen è somministrato insieme ad una statina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quello specifico medicinale.

Enzimi epatici

In studi clinici controllati in cui i pazienti venivano trattati con ezetimibe ed una statina, sono stati osservati aumenti consecutivi delle transaminasi (≥ 3 volte il Limite Superiore della Norma [LSN]). In caso di somministrazione concomitante di Ezetimibe TecniGen con una statina, devono essere eseguiti test di funzione epatica all'inizio del trattamento e secondo quanto raccomandato per la statina (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trail (IMPROVE-IT), 18.144 pazienti con cardiopatia coronarica e storia di evento SCA sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al giorno (n=9067) o simvastatina 40 mg al giorno (n=9077). Durante un follow-up mediano di 6 anni, l'incidenza di aumenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3 \times \text{ULN}$) era 2,5% per ezetimibe/simvastatina e 2,3% per simvastatina (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico controllato, in cui oltre 9000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg al giorno (n = 4650) o placebo (n = 4620), (mediana del periodo di follow-up di 4,9 anni), l'incidenza di aumenti consecutivi delle transaminasi ($> 3 \times \text{LSN}$) è stata dello 0,7% per ezetimibe in combinazione con simvastatina e dello 0,6% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Muscolo scheletrico

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi nell'esperienza postmarketing con ezetimibe. La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato rabdomiolisi era in terapia concomitante con una statina ed ezetimibe. La rabdomiolisi è stata tuttavia segnalata molto raramente con la monoterapia con ezetimibe e molto raramente con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per essere associati ad un incremento del rischio di rabdomiolisi. Se la miopatia viene sospettata sulla base dei sintomi muscolari o viene confermata da livelli di creatinfosfochinasi (CPK) > 10 volte il Limite Superiore della Norma (LSN), ezetimibe, qualsiasi statina e qualunque altro medicinale di questo tipo che il paziente sta assumendo in concomitanza, deve essere immediatamente interrotta. Tutti i pazienti che iniziano la terapia con Ezetimibe TecniGen devono essere informati del rischio di miopatia e devono essere avvisati di riferire prontamente qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolare inspiegabili (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trail (IMPROVE-IT), 18.144 pazienti con cardiopatia coronarica e storia di evento SCA sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al giorno (n=9067) o simvastatina 40 mg al giorno (n=9077). Durante un follow-up mediano di 6 anni, l'incidenza di miopatia è stata dello 0,2% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,1% per simvastatina, laddove la miopatia è stata definita come inspiegabile debolezza o dolore muscolare con CK plasmatica ≥ 10 volte il LSN o due consecutive osservazioni di CK ≥ 5 e < 10 volte il LSN.

L'incidenza di rabdomiolisi è stata dello 0,1% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,2% per simvastatina, laddove la rabdomiolisi è stata definita come inspiegabile debolezza o dolore muscolare con CK plasmatica ≥ 10 volte il LSN con evidenza di danno renale, ≥ 5 volte il LSN e < 10 volte il LSN in due occasioni consecutive con evidenza di danno renale o CK ≥ 10.000 UI/l senza evidenza di danno renale (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico in cui oltre 9000 pazienti con malattia renale cronica sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg al giorno (n = 4650) o placebo (n = 4620) (follow-up mediano di 4,9 anni), l'incidenza di miopatia/rabdomiolisi è stata dello 0,2% per l'ezetimibe in combinazione con simvastatina e dello 0,1% per il placebo (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con compromissione epatica

A causa degli effetti sconosciuti dell'aumento dell'esposizione all'ezetimibe in pazienti con compromissione epatica moderata o grave, Ezetimibe TecniGen non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di ezetimibe in pazienti da 6 a 10 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare sono state valutate in uno studio clinico controllato di 12 settimane. Gli effetti

di ezetimibe per periodi di trattamento >12 settimane non sono stati studiati in questa fascia d'età (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Ezetimibe non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con simvastatina in pazienti da 10 a 17 anni di età con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono state valutate in uno studio clinico controllato effettuato in ragazzi adolescenti (stadio di Tanner II e stadi superiori) e in ragazze in post-menarca da almeno un anno.

In questo studio limitato controllato, non è stato in genere individuato alcun effetto sulla crescita o sulla maturazione sessuale negli adolescenti ragazzi o ragazze, o alcun effetto sulla durata del ciclo mestruale nelle ragazze. Tuttavia, non sono stati studiati gli effetti di ezetimibe per un periodo di trattamento > 33 settimane sulla crescita o sulla maturazione sessuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno non sono stati studiati nei pazienti pediatrici da 10 a 17 anni di età.

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici <10 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In pazienti di età inferiore a 17 anni non è stata studiata l'efficacia a lungo termine della terapia con ezetimibe nel ridurre morbilità e mortalità in età adulta.

Fibrati

La sicurezza ed efficacia di ezetimibe somministrato con i fibrati non sono state stabilite. Se si sospetta colelitiasi in un paziente trattato con ezetimibe e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti e questo trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ciclosporina

Si deve usare cautela all'inizio della terapia con Ezetimibe TecniGen in contesti terapeutici che includono l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con ezetimibe e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

Anticoagulanti

Se ezetimibe viene aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o a fluindione, l'International Normalized Ratio (INR) deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Ezetimibe TecniGen contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi totale o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Ezetimibe TecniGen contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In studi preclinici, è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative fra l'ezetimibe ed i farmaci soggetti a metabolismo da parte dei citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, o N-acetiltransferasi.

In studi clinici di interazione, ezetimibe non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di dapsona, destrometorfano, digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), glipizide, tolbutamide o

midazolam nel corso della somministrazione concomitante. La cimetidina, in somministrazione concomitante con ezetimibe, non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe.

Antiacidi: la somministrazione concomitante di antiacidi ha diminuito il tasso di assorbimento di ezetimibe ma non ha avuto effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. Tale diminuzione del tasso di assorbimento non è considerata significativa dal punto di vista clinico.

Colestiramina: la somministrazione concomitante di colestiramina ha diminuito la media dell'area sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) di circa il 55%. L'ulteriore riduzione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) dovuta all'aggiunta di ezetimibe alla colestiramina può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

Fibrati: in pazienti trattati con fenofibrato ed ezetimibe, i medici devono tenere in considerazione il possibile rischio di colelitiasi e di patologia della colecisti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se si sospetta colelitiasi in un paziente trattato con ezetimibe e fenofibrato, sono indicati esami della colecisti ed il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato moderatamente le concentrazioni totali di ezetimibe (circa 1,5 ed 1,7 volte, rispettivamente).

La somministrazione concomitante di ezetimibe con altri fibrati non è stata studiata.

I fibrati possono aumentare l'escrezione del colesterolo nella bile, che porta alla colelitiasi. In studi sull'animale, l'ezetimibe ha talvolta aumentato il colesterolo nella bile della colecisti ma non in tutte le specie (vedere paragrafo 5.3). Un rischio di litogenicità associato all'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso.

Statine: non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando l'ezetimibe è stato somministrato in concomitanza ad atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, o rosuvastatina.

Ciclosporina: in uno studio su otto pazienti post-trapianto renale con clearance della creatinina >50 ml/min a dosaggi stabili di ciclosporina, la somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe ha dato luogo ad un incremento di 3,4 volte (range 2,3 – 7,9 volte) della AUC media per l'ezetimibe totale rispetto ad una popolazione sana di controllo proveniente da un altro studio (n=17) trattata con ezetimibe da solo. In uno studio differente, un paziente con trapianto renale con compromissione renale grave in terapia con ciclosporina e con diversi altri medicinali, ha mostrato una esposizione all'ezetimibe totale superiore di 12 volte a quella dei relativi controlli trattati con ezetimibe da solo. In uno studio di crossover a due periodi in dodici individui sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una dose singola di 100 mg di ciclosporina al 7° giorno ha dato luogo ad un aumento medio del 15% della AUC della ciclosporina (intervallo compreso tra una diminuzione del 10% ed un aumento del 51%) rispetto a una dose singola di 100 mg di ciclosporina da sola. Non è stato condotto uno studio controllato sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina in pazienti con trapianto renale. E' necessario agire con cautela quando si instaura un trattamento con Ezetimibe TecniGen nel contesto di terapie che includono l'uso di ciclosporina. Le concentrazioni di ciclosporina devono essere monitorate nei pazienti trattati con Ezetimibe TecniGen e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti

La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg in monosomministrazione giornaliera) non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina in uno studio su dodici uomini adulti sani. Vi sono state tuttavia segnalazioni postmarketing di incrementi della

International Normalised Ratio (INR) in pazienti che avevano aggiunto ezetimibe al warfarin o al fluindione. Se ezetimibe viene aggiunto al warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o al fluindione, il valore dell'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La somministrazione concomitante di Ezetimibe TecniGen con una statina è controindicata in gravidanza e durante l' allattamento (vedere paragrafo 4.3), fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella specifica statina.

Gravidanza

Ezetimibe TecniGen deve essere somministrato a donne in gravidanza solo in caso di effettiva necessità. Non sono disponibili dati clinici sull' uso di ezetimibe in gravidanza. Gli studi sugli animali sull' uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti nocivi diretti od indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embriofetale, la nascita o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Ezetimibe TecniGen non deve essere utilizzato durante l' allattamento. Studi sui ratti hanno mostrato che ezetimibe viene secreto nel latte. Non è noto se ezetimibe sia secreto nel latte umano.

Fertilità

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici sugli effetti di ezetimibe sulla fertilità nell'uomo. Ezetimibe non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che sono stati segnalati casi di capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Elenco tabulare delle reazioni avverse (studi clinici e esperienza post-marketing)

In studi clinici di durata fino a 112 settimane, l'ezetimibe 10 mg/die è stato somministrato da solo a 2.396 pazienti, con una statina a 11.308 pazienti, o con fenofibrato a 185 pazienti. Le reazioni avverse sono state usualmente lievi e transitorie. L'incidenza globale degli effetti indesiderati fra ezetimibe e placebo è risultata simile. Allo stesso modo, il tasso di interruzioni dovute agli eventi avversi è stato paragonabile fra ezetimibe e placebo.

Ezetimibe somministrato da solo o in associazione con una statina:

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in pazienti trattati con ezetimibe (N=2.396) e con una incidenza maggiore rispetto al placebo (N=1.159) o in pazienti trattati con ezetimibe in associazione con una statina (N=11.308) e con una incidenza maggiore rispetto alla statina somministrata da sola (N=9.361).

Le reazioni avverse post-marketing sono state derivate da report contenenti ezetimibe somministrato da solo o con una statina.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ezetimibe in monoterapia		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Non comune
Patologie vascolari	Vampate di calore; ipertensione	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune

Patologie gastrointestinali	Dolore addominale; diarrea; flatulenza	Comune
	Dispepsia; malattia da reflusso gastroesofageo; nausea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia; spasmi muscolari; dolore al collo	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Comune
	Dolore al torace; dolore	Non comune
Esami diagnostici	ALT e/o AST aumentate; CPK ematica aumentata; gammaglutamiltransferasi aumentata; test di funzionalità epatica anormale	Non comune
Ulteriori reazioni avverse con ezetimibe in somministrazione concomitante con una statina		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Parestesia	Non comune
Patologie gastrointestinali	Bocca secca; gastrite	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito; eruzione cutanea; orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune
	Dolore dorsale; debolezza muscolare; dolore a un arto	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; edema periferico	Non comune
Esami diagnostici	ALT e/o AST aumentate	Comune
Esperienza post-marketing (con o senza una statina)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, inclusa eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema	Non nota
Disturbi psichiatrici	Depressione	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Capogiri; parestesia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Pancreatite; costipazione	Non nota
Patologie epatobiliari	Epatite; colelitiasi; colecistite	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema multiforme	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; miopatia/rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Non nota

Ezetimibe in somministrazione concomitante con fenofibrato

Patologie gastrointestinali: dolore addominale (comune)

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con iperlipidemia mista, 625 pazienti sono stati trattati fino a 12 settimane e 576 pazienti fino ad 1 anno. In questo studio,

172 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato hanno completato 12 settimane di terapia e 230 pazienti trattati con ezetimibe e fenofibrato (inclusi 109 trattati con ezetimibe da solo per le prime 12 settimane) hanno completato 1 anno di terapia. Questo studio non era stato disegnato per confrontare i gruppi di trattamento per eventi non frequenti. I tassi di incidenza (IC 95%) per aumenti clinicamente rilevanti delle transaminasi sieriche ($> 3 \times \text{LSN}$, consecutivi) sono stati del 4,5% (1,9, 8,8) e del 2,7% (1,2, 5,4) per fenofibrato in monoterapia e per ezetimibe in somministrazione concomitante con fenofibrato, rispettivamente, aggiustati per l'esposizione al trattamento. I corrispondenti tassi di incidenza per colecistectomia sono stati rispettivamente 0,6% (0,0, 3,1) e 1,7% (0,6, 4,0) per fenofibrato in monoterapia e per l'ezetimibe in somministrazione concomitante con fenofibrato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazione pediatrica (da 6 a 17 anni di età)

In uno studio condotto su pazienti pediatriche (da 6 a 10 anni d'età) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare (n = 138), aumenti di ALT e/o AST (≥ 3 volte LSN, consecutivi) sono stati osservati nel 1,1% (1 paziente) dei pazienti trattati con ezetimibe rispetto allo 0% nel gruppo trattato con placebo. Non ci sono stati aumenti di CPK (≥ 10 volte LSN). Non sono stati segnalati casi di miopatia.

In uno studio separato effettuato in pazienti adolescenti (da 10 a 17 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n = 248), aumenti dei valori delle ALT e/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivi) sono stati osservati nel 3% dei pazienti (4 pazienti) del gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto al 2% dei pazienti (2 pazienti) del gruppo simvastatina in monoterapia; le percentuali relative agli aumenti dei valori di CPK ($310 \times \text{LSN}$) sono state rispettivamente del 2% (2 pazienti) e dello 0%. Non sono stati segnalati casi di miopatia.

Questi studi non erano adatti per confrontare reazioni avverse rare.

Pazienti con cardiopatia coronarica e storia di evento SCA

Nello studio IMPROVE-IT (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto 18144 pazienti trattati o con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9067; di cui il 6% è stato portato a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg), o simvastatina 40 mg (n=9077; di cui il 27% è stato portato a simvastatina 80 mg), i profili di sicurezza erano simili durante un periodo di follow-up mediano di 6.0 anni.

Il tasso di interruzione dovuto a reazioni avverse è stato del 10,6% per i pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina e del 10,1% per i pazienti trattati con simvastatina. L'incidenza di miopatia è stata dello 0,2% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,1% per simvastatina, laddove la miopatia è stata definita come inspiegabile debolezza o dolore muscolare con CK plasmatica ≥ 10 il LSN o due osservazioni consecutive di CK ≥ 5 e < 10 volte il LSN. L'incidenza di rhabdmiolisi è stata dello 0,1% per ezetimibe/simvastatina e dello 0,2% per simvastatina, laddove la rhabdmiolisi è stata definita come inspiegabile debolezza o dolore muscolare con CK plasmatica ≥ 10 il LSN con evidenza di danno renale, ≥ 5 e < 10 volte il LSN in due occasioni consecutive con evidenza di danno renale o CK ≥ 10.000 UI/l senza evidenza di danno renale. L'incidenza di aumenti consecutivi di transaminasi (≥ 3 il LSN) è stata del 2,5% per ezetimibe/simvastatina e del 2,3% per simvastatina (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse relative alla cistifellea sono state riportate nel 3,1% vs 3,5% dei pazienti assegnati ad ezetimibe/simvastatina e simvastatina, rispettivamente. L'incidenza di ospedalizzazione per colecistectomia è stata dell'1,5% in entrambi i gruppi trattati. Il cancro (definito come qualsiasi nuovo tumore maligno) è stato diagnosticato durante il trial nel 9,4% vs 9,5%, rispettivamente.

Pazienti con malattia renale cronica

Nello Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (vedere paragrafo 5.1), che ha coinvolto oltre 9000 pazienti trattati con una combinazione a dose fissa di ezetimibe 10 mg con simvastatina 20 mg al giorno (n = 4650) o placebo (n = 4620), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili durante un periodo di follow-up mediano di 4,9 anni. In questo studio, sono stati registrati solo gli eventi avversi gravi e le interruzioni a causa di eventi avversi. I tassi di interruzione a causa di eventi avversi sono stati paragonabili (10,4% nei pazienti trattati con ezetimibe in combinazione con simvastatina, 9,8% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia/rhabdmiolisi è stata dello 0,2% nei pazienti trattati con ezetimibe in combinazione con simvastatina e 0,1% nei pazienti trattati con placebo. Aumenti

consecutivi delle transaminasi (> 3 volte LSN) si sono verificati nel 0,7% dei pazienti trattati con ezetimibe in combinazione con simvastatina rispetto allo 0,6% nei pazienti trattati con placebo. In questo studio, non ci sono stati aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di eventi avversi pre-definiti, tra cui cancro (9,4% per l'ezetimibe in combinazione con simvastatina, 9,5% per il placebo), epatite, colecistectomia o complicazioni di calcoli biliari o di pancreatite.

Esami di laboratorio

In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza degli aumenti delle transaminasi sieriche importanti dal punto di vista clinico (ALT e/o AST ≥ 3 X LSN, valori consecutivi) è risultata simile fra ezetimibe (0,5%) e placebo (0,3 %). Negli studi in somministrazione concomitante, l'incidenza è risultata dell'1,3% per i pazienti trattati con ezetimibe in associazione con una statina e dello 0,4% per i pazienti trattati con una statina da sola. Tali aumenti sono stati generalmente asintomatici, non associati a colestasi, e sono rientrati ai valori basali dopo interruzione della terapia o con trattamento continuato (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, valori di CPK >10 X LSN sono stati segnalati per 4 pazienti su 1.674 (0,2%) trattati con ezetimibe da solo rispetto a 1 paziente su 786 (0,1%) ai quali era stato somministrato placebo, e per 1 paziente su 917 (0,1%) trattato con ezetimibe in somministrazione concomitante con una statina rispetto a 4 pazienti su 929 (0,4%) trattati con una statina da sola. Non vi è stato alcun eccesso di miopatia o rhabdmiolisi associato con ezetimibe rispetto al relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe, 50 mg/die a 15 individui sani per un periodo fino a 14 giorni, o di 40 mg/die a 18 pazienti con ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni è stata generalmente ben tollerata. Negli animali non è stata osservata alcuna tossicità dopo dosi singole per via orale di 5000 mg/Kg di ezetimibe in ratti e topi e di 3.000 mg/kg in cani.

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio con ezetimibe; la maggioranza di essi non sono stati associati con esperienze avverse. Le esperienze avverse segnalate non sono state serie. In caso di sovradosaggio devono essere utilizzate misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altre sostanze modificatrici dei lipidi
Codice ATC: C10A X09

Meccanismo d'azione

Ezetimibe fa parte di una nuova classe di sostanze ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e dei relativi steroli vegetali. Ezetimibe è attivo per via orale ed ha un meccanismo d'azione specifico che differisce da quello delle altre classi di sostanze ipocolesterolemizzanti (per es.: statine, sequestranti degli acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsabile della captazione intestinale di colesterolo e fitosteroli.

L'ezetimibe si localizza sull'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo determinando una diminuzione del passaggio del colesterolo intestinale nel fegato; le statine riducono la

sintesi del colesterolo nel fegato e questi meccanismi distinti producono insieme una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico di 2 settimane su 18 pazienti ipercolesterolemici, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo intestinale del 54% rispetto al placebo.

Effetti farmacodinamici

E' stata eseguita una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo. L'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del [¹⁴C]- colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo, o le vitamine liposolubili A e D.

Studi epidemiologici hanno stabilito che morbilità e mortalità cardiovascolare variano in misura diretta con i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL ed in misura inversa con i livelli di colesterolo HDL.

La somministrazione di ezetimibe con una statina è efficace nella riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti con cardiopatia coronarica (CHD) ed una storia di sindrome coronarica acuta (SCA).

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici controllati, l'ezetimibe somministrato sia in monoterapia che in associazione ad una statina ha ridotto significativamente il colesterolo totale (C-totale), il colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), l'apolipoproteina B (Apo B) ed i trigliceridi (TG), e ha aumentato il colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) nei pazienti con ipercolesterolemia.

Ipercolesterolemia primaria

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, di 8 settimane, 769 pazienti con ipercolesterolemia già in monoterapia con statine e che non avevano raggiunto l'obiettivo per il C-LDL secondo il National Cholesterol Education Program (NCEP) (da 2,6 a 4,1 mmol/l [da 100 a 160 mg/dl] a seconda delle caratteristiche al basale) sono stati randomizzati a ricevere o ezetimibe 10 mg o placebo in aggiunta alla loro preesistente terapia con statine.

Fra i pazienti trattati con statine che non raggiungevano l'obiettivo di CLDL al basale (~82%), un numero significativamente maggiore di pazienti randomizzati a ezetimibe hanno raggiunto l'obiettivo di C-LDL all'endpoint dello studio rispetto ai pazienti randomizzati a placebo, 72% e 19%, rispettivamente. Le riduzioni corrispondenti del C-LDL sono state significativamente differenti (25% e 4% per ezetimibe vs placebo, rispettivamente). Inoltre ezetimibe, aggiunto ad una terapia con statine ha diminuito in misura significativa il C-totale, l'Apo B, i TG, ed ha aumentato il C-HDL rispetto al placebo. L'ezetimibe o il placebo aggiunti ad una terapia con statine hanno ridotto la proteina C-reattiva mediana del 10% o dello 0% dal basale, rispettivamente.

In due studi della durata di 12 settimane, controllati con placebo, randomizzati, in doppio cieco, su 1719 pazienti con ipercolesterolemia primaria, 10 mg di ezetimibe hanno diminuito significativamente il C_{totale} (13%), il C-LDL (19%), l'Apo B (14%) e i TG (8%) e hanno aumentato il C-HDL (3%) rispetto al placebo. L'ezetimibe non ha inoltre avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche delle vitamine liposolubili A, D ed E, sul tempo di protrombina e, come altri farmaci ipolipemizzanti, non ha alterato la produzione di adrenocorticosteroidi.

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato (ENHANCE), 720 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono stati randomizzati a ricevere 10 mg di ezetimibe in associazione con 80 mg di simvastatina (n = 357) o 80 mg di simvastatina (n = 363) per 2 anni. L'obiettivo primario dello studio era quello di investigare l'effetto della terapia di associazione ezetimibe/simvastatina sullo spessore delle tuniche intima e media (IMT) dell'arteria carotide rispetto alla simvastatina in monoterapia. Non è ancora dimostrato l'impatto di questo marker surrogato su morbilità e su mortalità cardiovascolare.

L'endpoint primario, il cambiamento dell'IMT medio di tutti i sei segmenti della carotide, non è risultato significativamente differente (p = 0,29) tra i due gruppi di trattamento in base alle misurazioni effettuate con la ultrasonografia B-mode. Con 10 mg di ezetimibe in associazione a 80 mg di simvastatina o con 80 mg di simvastatina da sola, lo spessore delle tuniche intima e media è aumentato rispettivamente di 0,0111

mm e 0,0058 mm, nel corso dei 2 anni di durata dello studio (al basale la misura media dell'IMT della carotide era rispettivamente di 0,68 mm e 0,69 mm).

10 mg di ezetimibe in associazione con 80 mg di simvastatina hanno diminuito il C-LDL, il C-totale, l'Apo B, e i TG in modo significativamente superiore rispetto a 80 mg di simvastatina. Per i due gruppi di trattamento l'aumento percentuale del C-HDL è stato simile. Le reazioni avverse segnalate con 10 mg di ezetimibe in associazione con 80 mg di simvastatina sono state consistenti con il suo profilo di sicurezza noto.

Popolazione pediatrica

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 138 pazienti (59 ragazzi e 79 ragazze) da 6 a 10 anni di età (età media 8,3 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote e non familiare (HeFH) con livelli basali di C-LDL tra 3.74 e 9.92 mmol/l sono stati randomizzati a ezetimibe 10 mg o placebo per 12 settimane.

Alla settimana 12, l'ezetimibe ha ridotto significativamente C-totale (-21% vs 0%), C-LDL (-28% rispetto al -1%), Apo-B (-22% rispetto al -1%), e non C-HDL (-26% vs 0%) rispetto al placebo. I risultati per i due gruppi di trattamento erano simili per i TG e C-HDL (-6% rispetto al +8% e +2% rispetto al +1%, rispettivamente).

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato, 142 ragazzi (stadio di Tanner II e stadi superiori) e 106 ragazze in post-menarca, da 10 a 17 anni di età (età media di 14,2 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (IF eterozigote) con valori basali di C-LDL compresi tra 4,1 e 10,4 mmol/l sono stati randomizzati a ezetimibe 10 mg co-somministrato con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) da sola per 6 settimane, ezetimibe e simvastatina 40 mg co-somministrati o simvastatina 40 mg da sola per le successive 27 settimane, e successivamente ezetimibe e simvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) co-somministrati in aperto per 20 settimane.

Alla settimana 6, l'ezetimibe co-somministrato con la simvastatina (tutte le dosi) ha diminuito significativamente il C-totale (38 % vs 26 %), il C-LDL (49 % vs 34 %), l'Apo B (39 % vs 27 %) ed il C-non-HDL (47 % vs 33 %) rispetto alla simvastatina da sola (tutte le dosi). I risultati sono stati simili tra i due gruppi di trattamento per i TG ed il C-HDL (-17 % vs -12 % e +7 % vs +6 %, rispettivamente). Alla settimana 33, i risultati sono stati consistenti con quelli della settimana 6 e significativamente più pazienti in trattamento con ezetimibe e 40 mg di simvastatina (62 %) hanno raggiunto il goal terapeutico ideale secondo NCEP AAP (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) per quanto riguarda i valori di C-LDL rispetto ai pazienti in trattamento con 40 mg di simvastatina (25 %).

Alla settimana 53, fine del periodo di estensione in aperto, sono stati mantenuti gli effetti sui parametri lipidici.

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno non sono state studiate nei pazienti pediatrici da 10 a 17 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe co-somministrato con simvastatina non sono state studiate in pazienti pediatrici <10 anni di età. In pazienti di età inferiore a 17 anni non è stata studiata l'efficacia a lungo termine della terapia con ezetimibe nel ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta.

Prevenzione di eventi cardiovascolari

Lo studio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trail (IMPROVE-IT) è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con attivo con 18.144 pazienti arruolati entro 10 giorni dall'ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta (SCA; o infarto acuto del miocardio [MI] o angina instabile [UA]). I pazienti hanno avuto un C-LDL \leq 125 mg/dl (\leq 3,2 mmol/l) al momento della presentazione con SCA se non avevano in corso una terapia con ipolipemizzanti, o \leq 100 mg/dl (\leq 2,6 mmol/l) se avevano in corso una terapia con ipolipemizzanti. Tutti i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9067) o simvastatina 40 mg (n=9077) e seguiti per un periodo mediano di 6.0 anni.

I pazienti avevano un'età media di 63,6 anni; il 76% era maschio, l'84% era caucasico e il 27% era diabetico. Il valore medio di C-LDL al momento dell'evento qualificante per lo studio era di 80 mg/dl (2,1

mmol/l) per quelli in terapia ipolipemizzante (n=6390) e 101 mg/dl (2,6 mmol/l) per quelli non in precedente terapia ipolipemizzante (n=11594). Prima dell'ospedalizzazione per l'evento SCA qualificante, il 34% dei pazienti era in terapia con statine. A 1 anno, il C-LDL medio per i pazienti che avevano continuato la terapia era di 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) per il gruppo ezetimibe/simvastatina e di 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) per il gruppo in monoterapia con simvastatina. I valori dei lipidi sono stati generalmente ottenuti per i pazienti rimasti con la terapia dello studio.

L'endpoint primario è stato un composito consistente di morte cardiovascolare, eventi vascolari maggiori (MCE; definiti come infarto del miocardio non fatale, angina instabile documentata, che richiede ospedalizzazione o qualsiasi procedura di rivascularizzazione che si verifica almeno 30 giorni dopo l'assegnazione randomizzata del trattamento) e ictus non fatale. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con ezetimibe, quando aggiunto a simvastatina, ha determinato un beneficio incrementale nel ridurre l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, MCE e ictus non fatale rispetto alla simvastatina da sola (riduzione relativa del rischio del 6,4%, p=0,016). L'endpoint primario si è verificato in 2572 su 9067 pazienti (tasso Kaplan-Meier [KM] del 32,72% a 7 anni) nel gruppo ezetimibe/simvastatina e in 2742 su 9077 pazienti (tasso Kaplan-Meier [KM] del 34,67% a 7 anni) nel gruppo simvastatina (vedere Figura 1 e Tabella 1). La mortalità totale non è cambiata in questo gruppo ad alto rischio (vedere Tabella 1).

C'è stato un beneficio globale per tutti gli ictus; tuttavia c'è stato un piccolo aumento non significativo negli ictus emorragici nel gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto alla simvastatina da sola (vedere Tabella 1). Il rischio di ictus emorragico per ezetimibe somministrato con statine ad alta potenza in studi a lungo termine non è stato valutato.

L'effetto del trattamento con ezetimibe/simvastatina è stato in generale consistente con i risultati complessivi nei vari sottogruppi, che includevano sesso, età, etnia, storia medica di diabete mellito, livelli basali di lipidi, precedente terapia con statina, precedente ictus e ipertensione.

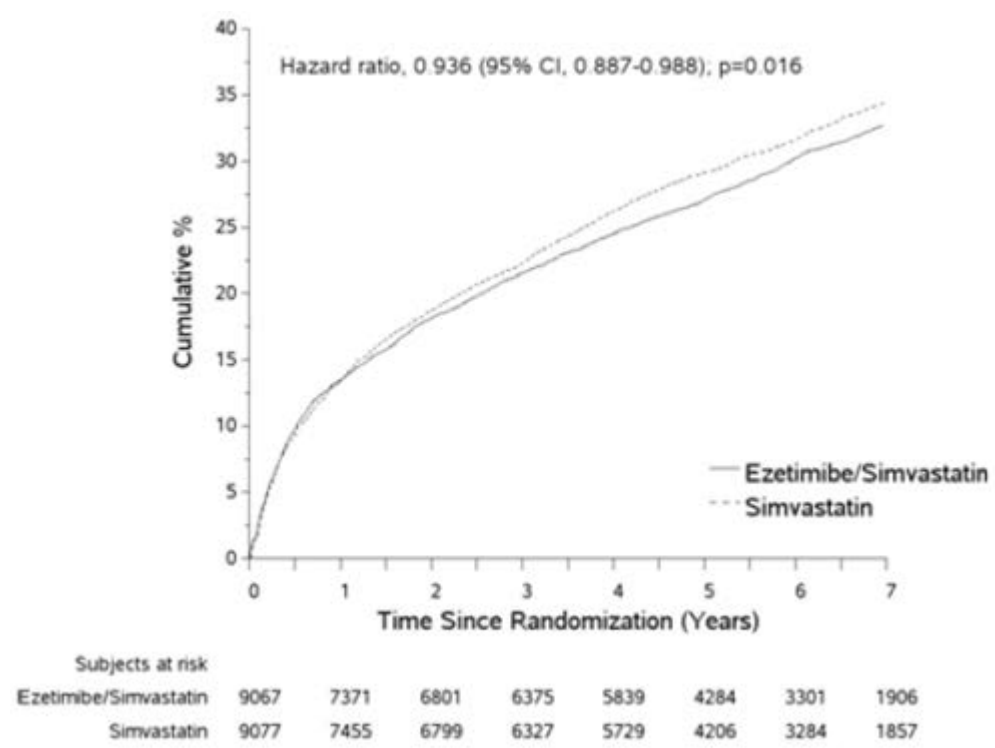


Figura 1: Effetto di ezetimibe/simvastatina sull'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, evento vascolare maggiore o ictus non fatale

Tabella 1: Eventi cardiovascolari maggiori per gruppo di trattamento in tutti i pazienti randomizzati nello studio IMPROVE-IT

Esito	Ezetimibe/simvastatina 10/40 mg ^a (n=9067)		Simvastatina 40 mg ^b (n=9077)		Hazard Ratio (95% CI)	P-value
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Efficacia endpoint primario composito						
(Morte cardiovascolare, evento vascolare maggiore, ictus non fatale)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Efficacia endpoint secondario composito						
Morte per CHD, infarto del miocardio non fatale, rivascolarizzazione coronarica urgente dopo 30 giorni	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, ictus non fatale, morte (tutte le cause)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, angina instabile che richiede ospedalizzazione, qualsiasi rivascolarizzazione, ictus non fatale	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Componenti dell'endpoint primario composito e endpoint di efficacia selettiva (prima manifestazione di uno specifico evento in qualsiasi momento)						
Morte cardiovascolare	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Evento cardiovascolare maggiore:						
Infarto del miocardio non fatale	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina instabile che richiede ospedalizzazione	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Rivascolarizzazione coronarica dopo 30 giorni	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ictus non fatale	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Tutti gli infarti del miocardio (fatali e non fatali)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002

Tutti gli ictus (fatali e non fatali)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ictus non emorragico ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Ictus emorragico	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Morte per qualsiasi causa	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^ail 6% è stato portato a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg

^bil 27% è stato portato a simvastatina 80 mg

^cKaplan-Meier stimato a 7 anni

^dcomprende ictus ischemico o ictus di tipo non definito

Prevenzione degli eventi vascolari maggiori nella malattia renale cronica (CKD)

Lo Study of Heart and Renal Protection (SHARP) è stato uno studio multinazionale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco condotto su 9.438 pazienti con malattia renale cronica, un terzo dei quali era in dialisi al basale. Un totale di 4.650 pazienti sono stati assegnati a ezetimibe/simvastatina 10/20 e 4.620 a placebo, e sono stati seguiti per un periodo mediano di 4,9 anni. I pazienti avevano un'età media di 62 anni e il 63% era di sesso maschile, il 72% caucasici, il 23% diabetici e, per quelli non in dialisi, il tasso medio stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) era 26,5 ml/min/1,73m². Non c'era alcun criterio d'inclusione nello studio basato sui lipidi. Il C-LDL medio al basale era 108 mg/dl. Dopo un anno, includendo i pazienti che non assumevano più il medicinale in studio, il C-LDL è stato ridotto del 26% rispetto al placebo dalla simvastatina 20 mg da sola e del 38% da ezetimibe/simvastatina 10 mg/20 mg.

Il confronto primario specificato nel protocollo SHARP era un'analisi per intenzione di trattamento degli "eventi vascolari maggiori" (MVE; definiti come infarto del miocardio non fatale o morte cardiaca, ictus, o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione) solo in quei pazienti inizialmente randomizzati ai gruppi ezetimibe/simvastatina (n=4.193) o placebo (n=4.191). Analisi secondarie comprendevano lo stesso composito analizzato per l'intera coorte randomizzata (al basale dello studio o a 1 anno) a ezetimibe/simvastatina (n=4.650) o placebo (n=4.620) così come i componenti di questo composito.

L'analisi dell'endpoint primario ha mostrato che ezetimibe/simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori (749 pazienti con eventi nel gruppo placebo vs. 639 nel gruppo ezetimibe/simvastatina) con una riduzione del rischio relativo del 16% (p=0,001).

Tuttavia, il disegno di questo studio non consentiva un contributo separato del monocomponente ezetimibe sull'efficacia per ridurre significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori in pazienti con CKD.

Le componenti individuali degli MVE in tutti i pazienti randomizzati sono riportate nella Tabella 2. Ezetimibe in combinazione con simvastatina ha ridotto significativamente il rischio di ictus e di qualsiasi rivascolarizzazione, con differenze numeriche non significative in favore di ezetimibe in combinazione con simvastatina per infarto del miocardio non fatale e morte cardiaca.

Tabella 2: Eventi vascolari maggiori per gruppo di trattamento in tutti i pazienti randomizzati nello SHARP^a

Esito	Ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg (N=4.650)	Placebo (N=4620)	Rapporto di rischio (95% IC)	Valore P
Eventi vascolari maggiori	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85% (0,77-0,94)	0,001
Infarto del	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12

miocardio non fatale				
Morte cardiaca	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Qualsiasi tipo di ictus	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Ictus non emorragico	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Ictus emorragico	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Qualsiasi tipo di rivascularizzazione	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Eventi aterosclerotici maggiori MAE ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aAnalisi intention-to-treat su tutti i pazienti dello SHARP randomizzati a ezetimibe/simvastatina o placebo al basale o a 1 anno.

^bMAE; definiti come il composito di infarto del miocardio non fatale, morte coronarica, ictus non emorragico, o qualsiasi rivascularizzazione.

La riduzione assoluta del colesterolo LDL ottenuta con ezetimibe combinata con simvastatina è stata più bassa tra i pazienti con un C-LDL basale più basso (<2,5 mmol/l) e i pazienti in dialisi al basale rispetto agli altri pazienti, e la corrispondente riduzione del rischio in questi due gruppi è stata attenuata.

Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote)

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di 12 settimane, ha arruolato 50 pazienti con una diagnosi clinica e/o genotipica di IF omozigote che sono stati trattati con atorvastatina o simvastatina (40 mg) con o senza concomitante aferesi delle LDL. L'ezetimibe somministrato con atorvastatina (40 o 80 mg) o simvastatina (40 o 80 mg), ha ridotto in maniera significativa il C-LDL del 15% rispetto all'aumento del dosaggio della monoterapia con simvastatina o atorvastatina da 40 ad 80 mg.

Sitosterolemia omozigote (fitosterolemia)

In uno studio, in doppio cieco, controllato con placebo di 8 settimane, 37 pazienti con sitosterolemia omozigote sono stati randomizzati a ricevere 10 mg di ezetimibe (n=30) o placebo (n=7). Alcuni pazienti erano in corso di trattamento con altri farmaci (per es., statine, resine). Ezetimibe ha diminuito in maniera significativa i due principali steroli vegetali, sitosterolo e campesterolo, del 21% e del 24% dal basale, rispettivamente. Gli effetti della riduzione dei livelli di sitosterolo sulla morbilità e la mortalità in questa popolazione non sono noti.

Stenosi aortica

Lo studio Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) era uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo con una durata mediana di 4,4 anni condotto su 1.873 pazienti con stenosi aortica asintomatica (AS), documentata tramite una velocità di picco del flusso aortico misurata mediante Doppler compresa tra 2,5 e 4,0 m/s. Sono stati arruolati soltanto pazienti per i quali non si riteneva necessario il trattamento con statine al fine di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere placebo o 10 mg di ezetimibe e 40 mg di simvastatina al giorno in co-somministrazione.

L'endpoint primario era il composito di eventi cardiovascolari maggiori (MCE) consistente in morte cardiovascolare, sostituzione chirurgica della valvola aortica (AVR), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) risultante dalla progressione della AS, infarto del miocardio non-fatale, bypass aortocoronarico (CABG), intervento coronarico percutaneo (PCI), ospedalizzazione per angina instabile, e ictus non-emorragico. Gli endpoint secondari chiave erano composti di sottoinsiemi delle categorie di evento dell'endpoint primario.

Rispetto al placebo, ezetimibe/simvastatina 10/40 mg non ha ridotto in modo significativo il rischio di MCE. L'esito primario si è verificato in 333 pazienti (35,3 %) nel gruppo ezetimibe/simvastatina ed in 355 pazienti (38,2 %) nel gruppo placebo (hazard ratio nel gruppo ezetimibe/simvastatina, 0,96; intervallo di confidenza al 95%, da 0,83 a 1,12; p = 0,59). La sostituzione della valvola aortica è stata effettuata in 267 pazienti (28,3 %) nel gruppo ezetimibe/simvastatina e in 278 pazienti (29,9 %) nel gruppo placebo

(hazard ratio, 1,00; IC 95%, da 0,84 a 1,18; $p = 0,97$). Un numero inferiore di pazienti ha avuto eventi cardiovascolari ischemici nel gruppo ezetimibe/simvastatina ($n=148$) rispetto al gruppo placebo ($n=187$) (hazard ratio, 0,78; IC 95%, da 0,63 a 0,97; $p = 0,02$), principalmente a causa del numero più piccolo di pazienti che erano stati sottoposti a bypass aortocoronarico.

Il cancro si è verificato più frequentemente nel gruppo ezetimibe/simvastatina (105 versus 70, $p = 0,01$). La rilevanza clinica di questa osservazione è incerta dal momento che nello studio SHARP, più grande, il numero totale di pazienti con qualsiasi tipo di cancro incidente (438 nel gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto al 439 nel gruppo placebo) non differiva. Inoltre nello studio IMPROVE-IT il numero totale dei pazienti con qualsiasi altra malignità (853 nel gruppo ezetimibe/simvastatina rispetto a 863 nel gruppo simvastatina) non differiscono significativamente e pertanto i risultati dello studio SEAS non possono essere confermati dallo studio SHARP o dallo studio IMPROVE-IT.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica generale

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, l'ezetimibe viene assorbito rapidamente e coniugato ampiamente al glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi del picco delle concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si osservano entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per l'ezetimibe. La biodisponibilità assoluta dell'ezetimibe non può essere determinata poiché il composto è virtualmente insolubile in un mezzo acquoso adatto ad iniezione.

La somministrazione concomitante di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o privi di grassi) non ha avuto effetto sulla biodisponibilità orale di ezetimibe somministrato come compresse da 10 mg di ezetimibe. Ezetimibe può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine del plasma umano per il 99,7% e per l'88-92%, rispettivamente.

Biotrasformazione

L'ezetimibe viene metabolizzato principalmente nell'intestino tenue e nel fegato attraverso la coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II) con successiva escrezione biliare. È stato osservato un metabolismo ossidativo minimo (una reazione di fase I) in tutte le specie valutate. L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmacoderivati rinvenuti nel plasma, e costituiscono circa il 10-20% e l'80-90% del totale del farmaco presente nel plasma, rispettivamente.

L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono entrambi lentamente eliminati dal plasma con evidenza di significativo circolo enteroepatico. L'emivita dell'ezetimibe e dell'ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

Eliminazione

A seguito di somministrazione orale di ^{14}C -ezetimibe (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale era di circa il 93% della radioattività totale del plasma. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata è stata rinvenuta nelle feci e nelle urine, rispettivamente, nel corso di un periodo di 10 giorni di raccolta dei campioni. Dopo 48 ore, non vi erano livelli rilevabili di radioattività nel plasma.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ezetimibe è simile nei bambini ≥ 6 anni e negli adulti. I dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica < 6 anni di età non sono disponibili. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e in pazienti adolescenti comprende pazienti con IF omozigote, IF eterozigote, o sitosterolemia.

Anziani

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono di circa due volte maggiori negli anziani (≥ 65 anni) rispetto ai giovani (18-45 anni). La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili

fra individui anziani e giovani trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario l'aggiustamento della dose negli anziani.

Compromissione epatica

A seguito della somministrazione di una dose singola di 10 mg di ezetimibe, l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,7 volte nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio di Child Pugh 5 o 6), rispetto a soggetti sani. In uno studio di 14 giorni a dose multipla (10 mg/die) in pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child Pugh da 7 a 9), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte al giorno 1 ed al giorno 14 rispetto ai soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. A causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione all'ezetimibe in pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio di Child Pugh >9), ezetimibe non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

Dopo una singola dose da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale grave (n=8; CrCl media \leq 30 ml/min/1,73 m²), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto a soggetti sani (n=9). Tale risultato non viene considerato significativo dal punto di vista clinico. Non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con danno renale.

Un ulteriore paziente in questo studio (post trapianto del rene e trattato con terapia farmacologica multipla comprendente ciclosporina) ha avuto un'esposizione all'ezetimibe totale maggiore di 12 volte.

Sesso

Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente maggiori (circa 20%) nelle donne che negli uomini.

La riduzione del C-LDL ed il profilo di sicurezza sono paragonabili fra uomini e donne trattati con ezetimibe. Non è pertanto necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sulla tossicità cronica dell'ezetimibe sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. In cani trattati per quattro settimane con ezetimibe (\geq 0,03 mg/Kg/die) la concentrazione di colesterolo nella bile cistica è aumentata di un fattore da 2,5 a 3,5. In uno studio di un anno su cani trattati con dosi fino a 300 mg/Kg/die tuttavia, non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di colelitiasi o altri effetti a livello epatobiliare. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Non può essere escluso un rischio di effetto litogenico associato all'uso terapeutico di ezetimibe.

In studi di somministrazione concomitante con ezetimibe e statine gli effetti tossici sono stati essenzialmente quelli associati tipicamente con le statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più pronunciati di quelli osservati nel corso del trattamento con le statine da sole. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella somministrazione concomitante. Interazioni di questo genere non si sono verificate negli studi clinici. Episodi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito dell'esposizione a dosi di diverse volte maggiori rispetto alla dose terapeutica nell'uomo (circa 20 volte il livello di AUC per le statine e da 500 a 2000 volte il livello di AUC per i metaboliti attivi).

In una serie di saggi in vivo ed in vitro l'ezetimibe, somministrato da solo o in somministrazione concomitante con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico. I test di carcinogenesi a lungo termine sull'ezetimibe sono stati negativi.

L'ezetimibe non ha avuto effetto sulla fertilità dei ratti maschio o femmina, non è risultato teratogenico nei ratti o nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo prenatale o postnatale. L'ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in ratte gravide ed in conigli trattati con dosi multiple di 1000 mg/Kg/die. La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è stata teratogenica nei ratti. In coniglie gravide, è stato osservato un piccolo numero di deformità scheletriche (fusione delle vertebre toraciche e caudali, ridotto numero delle vertebre caudali). La somministrazione di ezetimibe in associazione con lovastatina ha mostrato di avere effetti letali per l'embrione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Sodio laurilsolfato
Cellulosa microcristallina
Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non nota.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PE/PVdC.

Ezetimibe TecniGen 10 mg compresse è fornito in confezioni contenenti blister da 28 o 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045963016 - "10 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
045963028 - "10 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20/04/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2019