

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isovurex 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ezetimib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține 60 mg de lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Isovurex comprimate de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă (8 mm lungimea și 4 mm lățime), marcate cu "E10" pe o parte și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară

Isovurex 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 adecvate.

Isovurex în monoterapie este indicat ca terapie asociată la dietă la pacienții cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) la care tratamentul cu statine este considerat neadecvat sau nu este tolerat.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

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

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

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

Sitosterolemie homozigotă (Fitosterolemie)

Isovurex 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 adecvată, și trebuie să continue această dietă pe durata tratamentului cu Isovurex.

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

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

Utilizarea la pacienții cu boală cardiacă coronariană și istoric de evenimente SCA

Pentru reducerea treptată a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și istoric de evenimente SCA, Isovurex 10 mg poate fi administrat cu o statină cu beneficiu cardiovascular dovedit.

Asocierea cu chelatori de acizi biliari

Doza de Isovurex trebuie făcută fie cu ≥ 2 ore înainte de, sau la ≥ 4 ore după administrarea unui chelator de acizi biliari.

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Inițierea tratamentului trebuie realizată sub supravegherea unui specialist.

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

La administrarea ezetimib în asociere cu o statină trebuie luate în considerare instrucțiunile privind dozele de statine la copii.

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). Tratamentul cu Isovurex nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) sau severă (scor Child-Pugh > 9) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

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

Mod de administrare

Acest medicament este pentru utilizare orală.

4.3 Contraindicații

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

La administrarea ezetimib în asociere cu o statină, vă rugăm să citiți RCP (Rezumatul caracteristicilor produsului) pentru medicamentul respectiv.

Terapia cu ezetimib administrat în asociere cu o statină este contraindicată pe durata sarcinii și alăptării. Ezetimib administrat în asociere cu o statină este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă sau cu creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru Ezetimib administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să citiți RCP pentru medicamentul respectiv.

Enzime hepatice

În studii controlate cu administrare în asociere, efectuate la pacienți cărora li s-a administrat ezetimib și o statină, au fost observate creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori decât limita superioară a valorilor normale [LSVN]). Când Isovurex este administrat în asociere cu o statină, testele funcției hepatice trebuie efectuate la inițierea terapiei și respectând recomandările pentru statine (vezi pct. 4.8).

În studiul clinic IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18144 pacienți cu boală coronariană și istoric de sindrom coronarian acut (SCA) au fost randomizați pentru a primi ezetimib/ simvastatină 10/40 mg pe zi ($n = 9067$) sau simvastatină 40 mg pe zi ($n = 9077$). În perioada de urmărire mediană de 6 ani, incidența creșterilor consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($\geq 3 \times$ LSVN) a fost 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 primi ezetimib 10 mg în combinație cu simvastatină 20 mg zilnic ($n=4650$) sau placebo ($n=4620$) (perioada de urmărire mediană de 4,9 ani), incidența creșterilor consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($>3 \times$ LSVN) a fost 0,7% pentru ezetimib în combinație cu simvastatină și 0,6% pentru placebo (vezi pct. 4.8).

Musculatură scheletică

În experiența după punerea pe piață cu ezetimib au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au dezvoltat rabdomioliză luau o statină în asociere cu ezetimib. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar cu ezetimib în monoterapie, și foarte rar cu ezetimib în asociere cu alte medicamente cunoscute a prezenta risc crescut de rabdomioliză. Dacă pe baza simptomelor musculare este suspectată miopatie sau dacă aceasta este confirmată prin valori ale creatinfosfokinazei (CPK) ce depășesc de >10 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), tratamentul cu ezetimib, orice statină sau oricare dintre medicamentele pe care pacientul le utilizează concomitent trebuie imediat întrerupt. Toți pacienții care încep terapia cu ezetimib trebuie informați asupra riscului de miopatie și vor fi sfătuiți să anunțe imediat apariția oricărei dureri musculare inexplicabile, a sensibilității la atingere sau a slăbiciunii musculare (vezi pct. 4.8).

În cadrul studiului IMPROVE-IT, 18144 pacienți cu boală coronariană și istoric de sindrom coronarian acut (SCA) au fost randomizați pentru a primi combinația ezetimib/ simvastatină 10/40 mg pe zi ($n=9067$) sau simvastatină 40 mg pe zi ($n = 9077$). În perioada de urmărire mediană de 6 ani, incidența miopatiei a fost 0,2% pentru ezetimib / simvastatină și 0,1% pentru simvastatină, unde miopatia a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere neexplicată la nivelul mușchilor, împreună cu o creștere a nivelului plasmatic al CK ≥ 10 ori LSVN sau două determinări consecutive ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK cuprinse între ≥ 5 și <10 ori LSVN. Incidența rabdomiolizei a fost 0,1% pentru ezetimib/simvastatină și 0,2% pentru simvastatină, unde rabdomioliza a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere neexplicată la nivelul mușchilor, împreună cu o creștere a nivelului plasmatic al CK ≥ 10 ori LSVN cu afectare renală diagnosticată, nivel plasmatic al CK cuprins între ≥ 5 ori LSVN și <10 ori LSVN la două determinări consecutive cu afectare renală diagnosticată sau nivel plasmatic al CK ≥ 10000 UI / l, fără afectare renală diagnosticată. (vezi pct. 4.8.)

Într-un studiu clinic în care peste 9000 pacienți cu boală renală cronică au fost randomizați pentru a primi ezetimib 10 mg în combinație cu simvastatină 20 mg zilnic ($n=4650$) sau placebo ($n=4620$) (perioada de urmărire mediană de 4,9 ani), incidența miopatiei/rabdomiolizei a fost 0,2% pentru ezetimib în combinație 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, ezetimib nu este recomandat acestora (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ezetimibului la pacienții cu vârsta între 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 în perioade de tratament > 12 săptămâni nu au fost studiate la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).

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

Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat în asociere cu simvastatină la pacienți cu vârsta între 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 aflate la cel puțin un an după menarhă.

În acest studiu controlat limitat, nu a existat în general niciun efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la adolescenți, băieți sau fete, și niciun efect asupra duratei ciclului menstrual la fete. Cu toate acestea, efectele ezetimib 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 ezetimib administrat în asociere cu doze de simvastatină peste 40 mg zilnic nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta între 10 până la 17 ani.

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

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

Fibrați

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării ezetimibului în asociere cu fibrați.

Dacă la un pacient care primește terapie cu ezetimib și fenofibrat este suspectată colelitiază, sunt recomandate investigații ale vezicii biliare, iar terapia aceasta trebuie întreruptă (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Ciclosporină

Inițierea tratamentului cu ezetimib în timpul terapiei cu ciclosporină trebuie făcută cu prudență. Concentrațiile plasmatice de ciclosporină trebuie monitorizate La pacienții care iau ezetimib concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă ezetimib este adăugat la terapia cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea raportului internațional normalizat INR (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

În studiile de interacțiuni clinice, ezetimib nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsoniei, dextrometorfanului, digoxinei, contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel), glipizidei, tolbutamidei, sau midazolamului atunci când a fost administrat concomitent cu acestea. Cimetidina, administrată concomitent cu ezetimib, nu a avut efect asupra biodisponibilității ezetimibului.

Antiacide

Administrarea concomitentă de antiacide a scăzut rata absorbției de ezetimib, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității acestuia. Această rată scăzută de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramină

Administrarea concomitentă de colestiramină a scăzut media ariei de sub curba de concentrație plasmatică (ASC) pentru ezetimibul total (ezetimib+ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. Scăderea treptată a colesterolului din lipoproteinele cu densitate mică (LDL-C) prin adăugare de ezetimib la colestiramină poate fi încetinită de această interacțiune (vezi pct. 4.2).

Fibrați

La pacienții care iau fenofibrat concomitent cu ezetimib, medicii trebuie să fie conștienți de riscul posibil de colelitiază și colecistită (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Dacă colelitiaza este suspectată la un pacient care ia ezetimib și fenofibrat, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă de fenofibrat sau gemfibrozil a crescut ușor concentrațiile plasmatice de ezetimib total (de aproximativ 1,5 și respectiv de 1,7 ori).

Nu a fost studiată administrarea ezetimibului 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 crescut uneori colesterolul în bila din vezica biliară, dar nu la toate speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimib.

Statine

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

Ciclosporină

Într-un studiu efectuat la opt pacienți cu transplant renal cu clearance al creatininei >50 ml/min tratați cu doză constantă de ciclosporină, administrarea unei singure doze de 10 mg ezetimib a crescut de 3,4 ori (valori între 2,3 - 7,9 ori) ASC medie a ezetimibului total față de o populație de control formată din voluntari sănătoși, dintr-un alt studiu (n=17), care au primit ezetimib în monoterapie. Într-un studiu diferit, la un pacient cu transplant renal cu insuficiență renală severă care lua ciclosporină și mai multe alte medicamente s-a demonstrat o expunere la ezetimib total de 12 ori mai mare, în comparație cu grupul de control corespunzător care a primit numai ezetimib în monoterapie. Într-un studiu încrucișat cu două perioade la doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib timp de 8 zile concomitent cu o doză unică de 100 mg ciclosporină administrată în ziua a 7-a a dus în medie la creșterea cu 15% a ASC pentru ciclosporină (valori între 10% scădere până la 51% creștere), comparativ cu o doză unică de 100 mg ciclosporină în monoterapie. La pacienții cu transplant renal nu a fost derulat niciun studiu controlat care să urmărească efectul expunerii la ezetimib administrat concomitent cu ciclosporină. Este necesară prudență la inițierea tratamentului concomitent cu ezetimib la un pacient

aflat în terapie cu ciclosporină. Concentrațiile plasmatice de ciclosporină trebuie monitorizate la pacienții tratați cu ezetimib concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante

Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și a timpului de protrombină într-un studiu efectuat la doisprezece bărbați adulți sănătoși. Cu toate acestea în experiența după punerea pe piață au existat raportări privind creșterea INR la pacienții care au luat ezetimib adăugat la terapia cu warfarină sau fluindionă. Dacă ezetimib este adăugat la terapia cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Administrarea asociată de ezetimib cu o statină este contraindicată pe durata sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3), de aceea, vă rugăm să citiți și RCP-ul pentru această statină specială.

Sarcina:

ezetimib trebuie administrat gravidelor numai dacă este absolut necesar. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea ezetimib în perioada sarcinii. Studiile la animale privind utilizarea ezetimib ca monoterapie nu au adus dovezi asupra unor efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice cu privire la efectele ezetimibului asupra fertilității la om. Ezetimib nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, la conducerea vehiculelor sau utilajelor, trebuie luat în considerare faptul că a fost raportată amețeală.

4.8 Reacții adverse

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

În studii clinice cu durata de până la 112 săptămâni, ezetimib 10 mg a fost administrat zilnic în monoterapie la 2396 pacienți, în asociere cu o statină la 11308 pacienți sau în asociere cu fenofibrat la 185 pacienți. Reacțiile adverse au fost în general ușoare și trecătoare. Incidența globală a reacțiilor adverse a fost similară între ezetimib și placebo. În mod similar rata întreruperii tratamentului datorită evenimentelor adverse a fost comparabilă între ezetimib și placebo.

Ezetimib administrat în monoterapie sau în asociere cu o statină:

Următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții tratați cu ezetimib (N=2396) și la o incidență mai mare decât placebo (N=1159) sau la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu o statină (N=11308) și la o incidență mai mare decât statină administrată în monoterapie (N=9361). Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață au derivat din raportările cu ezetimib administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină. Reacțiile adverse observate în studiile clinice cu ezetimib (în monoterapie sau în asociere cu o statină) sau raportate la ezetimib după punerea pe piață, fie administrat singur, fie

împreună cu o statină, sunt enumerate în Tabelul 1. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării după clasă, sisteme și organe, și frecvență.

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ până la $< 1/1,000$), foarte rare ($< 1/10,000$) și necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile)

Tabel 1
Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și Organe	Reacții adverse
Frecvență	
Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	hipersensibilitate, include erupție cutanată tranzitorie; urticarie; anafilaxie și angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	scăderea apetitului
Tulburări psihice	
Cu frecvență necunoscută	depresie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	cefalee
Mai puțin frecvente	parestezie
Cu frecvență necunoscută	amețeală
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	bufeuri; hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	tuse
Cu frecvență necunoscută	dispnee
Tulburări gastrointestinale	
Frecvente	durere abdominală; diaree; flatulență
Mai puțin frecvente	dispepsie; boala de reflux gastroesofagian; greață ; xerostomie; gastrită
Cu frecvență necunoscută	pancreatită; constipație
Tulburări hepatobiliare	

Cu frecvență necunoscută	hepatită; colelitiază; colecistită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	prurit; erupție cutanată; urticarie
Cu frecvență necunoscută	eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	mialgie
Mai puțin frecvente	artralgie; spasme musculare; cervicalgie, lombalgie, slăbiciune musculară; durere la nivelul extremităților
Cu frecvență necunoscută	miopatie/rabdomioliză (vezi pct. 4.4)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	oboseală
Mai puțin frecvente	durere în piept; durere; astenie; edem periferic
Investigații diagnostice	
Frecvente	ALAT și/sau ASAT crescute;
Mai puțin frecvente	CPK seric crescut; gama-glutamyltransferază serică crescută; teste ale funcției hepatice anormale

Ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat

Tulburări gastro-intestinale: durere abdominală (frecvente)

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, placebo controlat, care a inclus pacienți cu hiperlipidemie mixtă, 625 pacienți au fost tratați pentru o perioadă de până la 12 săptămâni, iar 576 pacienți pentru o perioadă de până la 1 an. În acest studiu clinic, 172 pacienți tratați cu ezetimib în asociere cu fenofibrat au finalizat 12 săptămâni de tratament, iar 230 pacienți tratați cu ezetimib în asociere cu fenofibrat (incluzând 109 pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în monoterapie pentru primele 12 săptămâni) au finalizat 1 an de tratament. Acest studiu nu a fost destinat pentru a compara grupurile de tratament dpdv al reacțiilor adverse ocazionale. Ratele de incidență (ÎI 95%) pentru creșterile semnificative clinic ($> 3 \times \text{LSVN}$ determinări consecutive) ale transaminazelor serice au fost 4,5% (1,9, 8,8) pentru fenofibrat administrat în monoterapie și respectiv 2,7% (1,2, 5,4) pentru ezetimib 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) pentru fenofibrat administrat în monoterapie și respectiv 1,7% (0,6, 4,0) pentru ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

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

Într-un studiu care a inclus pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de la 6 până la 10 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială ($n = 138$), creșteri ale ALAT și/sau ASAT ($\geq 3 \times \text{LSVN}$, determinări consecutive) au fost observate la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib comparativ cu 0% în grupul placebo. Nu au existat creșteri ale CK ($\geq 10 \times \text{LSVN}$). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Într-un studiu separat, care a inclus pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de la 10 până la 17 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială ($n = 248$), creșteri serice ale ALAT și/sau ASAT ($\geq 3 \times \text{LSVN}$, determinări consecutive) au fost observate la 3% (4 pacienți) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib/simvastatină comparativ cu 2% (2 pacienți) în grupul cărora li s-a administrat simvastatină în monoterapie; aceste cifre au fost respectiv 2% (2 pacienți) și 0% pentru creșteri ale CK serice ($\geq 10 \times \text{LSVN}$). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Aceste studii nu au fost adecvate pentru comparare între reacțiile adverse rare la medicament.

Pacienți cu boală coronariană și istoric de sindrom coronarian acut

În cadrul studiului IMPROVE-IT (vezi pct 5.1), care a inclus 18144 de pacienți tratați fie cu ezetimib / simvastatină 10/40 mg (n = 9067, dintre care la 6% doza de ezetimib / simvastatină a fost crescută treptat până la 10/80 mg) sau cu simvastatină 40 mg (n = 9077, dintre care la 27% doza a fost crescută treptat la simvastatină 80 mg), profilurile de siguranță au fost similare în timpul perioadei mediane de urmărire de 6 ani. Ratele întreruperilor tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost de 10,6% pentru pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 10,1% pentru pacienții tratați cu simvastatină. Incidența miopatiei a fost de 0,2% pentru ezetimib / simvastatină și de 0,1% pentru simvastatină, unde miopia a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere inexplicabilă a mușchilor cu CK serice ≥ 10 ori LSVN, sau după două determinări consecutive ale CK serice cuprinse între ≥ 5 și < 10 ori LSVN. Incidența rabdomiolizei a fost 0,1% pentru ezetimib / simvastatină și 0,2% pentru simvastatină, unde rabdomioliza a fost definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere neexplicată la nivelul mușchilor cu CK serice ≥ 10 ori LSVN cu afectare renală diagnosticată,

CK serice cuprinse între ≥ 5 ori LSVN și < 10 ori LSVN la două determinări consecutive cu afectare renală diagnosticată sau CK serice ≥ 10000 UI/l, fără afectare renală diagnosticată.

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

Pacienți cu boală renală cronică

În studiul cu privire la protecția cardiacă și renală (SHARP) (vezi pct. 5.1), care a inclus peste 9000 pacienți cărora li s-a administrat o combinație cu doză fixă de ezetimib 10 mg cu simvastatină 20 mg zilnic (n=4650) sau placebo (n=4620), profilurile de siguranță au fost comparabile pe durata unei perioade de urmărire mediane de 4,9 ani. În acest studiu numai evenimentele adverse grave și întreruperile de tratament din cauza oricărui eveniment advers au fost înregistrate. Ratele de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse au fost comparabile (10,4% la pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în combinație cu simvastatină, 9,8% la pacienți cărora li s-a administrat placebo). Incidența miopatiei/rabdomiolizei a fost 0,2% la pacienții tratați cu ezetimib în combinație cu simvastatină și 0,1% la pacienți la care s-a administrat placebo. Creșteri consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor ($> 3 \times$ LSVN) au apărut la 0,7% dintre pacienții tratați cu ezetimib în combinație cu simvastatină, comparativ cu 0,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). În acest studiu, nu au existat creșteri semnificative statistice ale incidenței evenimentelor adverse specificate anterior, inclusiv cancer (9,4% pentru ezetimib în combinație cu simvastatină, 9,5% pentru placebo), hepatită, colecistectomie sau complicații induse de calculii biliari sau pancreatită.

Valori ale testelor de laborator

În studii clinice controlate, cu monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale transaminazelor serice (ALAT și/sau ASAT $\geq 3 \times$ LSVN, determinări consecutive) a fost similară între ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studii cu administrare asociată, incidența a fost 1,3% la pacienții tratați cu ezetimib administrat în asociere cu o statină și 0,4% la pacienții tratați numai 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, CK $> 10 \times$ LSVN a fost raportată la 4 din 1674 (0,2%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în monoterapie, comparativ cu 1 din 786 (0,1%) pacienți la care s-a administrat placebo și cu 1 din 917 (0,1%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în asociere cu o statină, comparativ cu 4 din 929 (0,4%) pacienți la care s-a administrat statină în monoterapie. Nu s-au înregistrat mai frecvent cazuri de miopatie sau rabdomioliză asociate cu administrarea de ezetimib, comparativ cu brațul de control corespunzător (placebo sau statină în monoterapie) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studii clinice administrarea de ezetimib 50 mg pe zi la 15 subiecți sănătoși timp de până la 14 zile, sau 40 mg pe zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară timp de până la 56 de zile a fost, în general, bine tolerată. La animale nu a fost observată toxicitate după doze unice de ezetimib administrat oral, 5000 mg/kg corp la șobolani și șoareci, și respectiv 3000 mg/kg corp la câini.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib; majoritatea nu au fost însă asociate cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost severe. În caz de supradozaj trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, codul ATC: C10AX09

Mecanism de acțiune

Ezetimib face parte dintr-o clasă nouă de substanțe hipolipemiante care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimib este activ pe cale orală și are un mecanism de acțiune diferit de al altor clase de substanțe care scad colesterolul (de exemplu statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli derivați din plante). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterol Niemann-Pick C1-Like (NPC1L1) care este responsabil de absorbția intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Ezetimibul se fixează la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol de la nivel intestinal către ficat; statinele reduc sinteza hepatică de colesterol și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic desfășurat pe o perioadă de 2 săptămâni la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimib a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

Efecte farmacodinamice

O serie de studii preclinice au fost efectuate pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimibul a inhibat absorbția de colesterol marcat cu izotopul radioactiv ¹⁴C al carbonului fără a avea niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau a vitaminelor liposolubile A și D.

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

În studii clinice controlate, ezetimib administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină a redus semnificativ colesterolul total 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 utilizau deja statină în monoterapie și care nu atinseseră valoarea țintă a Programului Național Educațional pentru Colesterol (NCEP) în ceea ce privește LDL-colesterolul (2,6 la 4,1 mmol/l [100 la 160 mg/dl], în funcție de caracteristicile inițiale) au fost randomizați pentru tratament cu ezetimib 10 mg sau cu placebo în plus față de tratamentul cu statină în desfășurare.

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

În două studii cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, care au inclus 1719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, administrarea dozei de ezetimib 10 mg a dus la scăderea semnificativă a colesterolului total (13%), LDL-colesterolului (19%), Apo B (14%) și TG (8%) și la creșterea HDL-colesterolului (3%) comparativ cu placebo. În completare, ezetimib nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de vitamine liposolubile A, D și E, niciun efect asupra timpului de protrombină, și similar altor medicamente hipolipemiente, nu a afectat producția de hormon adrenocorticotrop steroidian.

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat (ENHANCE), 720 pacienți cu hipercolesterolemie heterozigotă familială au fost randomizați să li se administreze ezetimib 10 mg în combinație cu simvastatină 80 mg (n = 357) sau simvastatină 80 mg (n = 363) timp de 2 ani. Criteriul principal al studiului a fost să investigheze efectul tratamentului combinat cu ezetimib/simvastatină asupra grosimii intimă-medie 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, și anume modificarea valorii medii a GIM pentru toate cele 6 segmente ale carotidei, măsurat cu ultrasunete în modul-B, nu a fost semnificativ diferit ($p = 0,29$) între cele două grupuri de tratament. În cazul tratamentului cu ezetimib 10 mg în combinație cu simvastatină 80 mg sau simvastatină 80 mg în monoterapie, grosimea intimă-medie a crescut cu 0,0111 mm și respectiv 0,0058 mm pe durata studiului de 2 ani (valoarea medie inițială a GMI carotidiene fiind de 0,68 mm și respectiv 0,69 mm).

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

Copii și adolescenți

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

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

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

În săptămâna a 6-a, ezetimibul administrat în asociere cu simvastatină (toate dozele) a redus semnificativ colesterolul total (38 % față de 26 %), LDL-colesterolul (49 % față de 34 %), Apo B (39 % față de 27 %) și non-HDL-colesterolul (47 % față de 33 %) comparativ cu simvastatina (toate dozele) în monoterapie. Rezultatele pentru cele două grupuri de tratament au fost similare pentru TG și HDL-colesterol (-17 % față de -12 % și, respectiv, +7 % față de +6 %). La săptămâna 33, rezultatele au fost concordante cu cele obținute la săptămâna 6 și semnificativ mai mulți pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină 40 mg (62 %) au atins valoarea țintă ideală a NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) în ceea ce privește LDL-colesterolul, comparativ cu cei cărora li s-a administrat în monoterapie simvastatină 40 mg (25 %). La săptămâna 53, finalul extensiei deschise, efectele asupra parametrilor lipidici au fost menținute.

Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat în asociere cu doze de simvastatină de peste 40 mg zilnic nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârstă de la 10 până la 17 ani. Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu simvastatină nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta < 10 ani. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ezetimib la pacienți cu vârsta sub 17 ani pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la vârsta adultă nu a fost studiată.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

În studiul IMProved: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu substanță activă, care a inclus 18144 pacienți spitalizați timp de 10 zile pentru sindrom coronarian acut (SCA, fie infarct miocardic acut [IMA] fie angină pectorală instabilă [API]). Pacienții au avut o valoare a LDL-C ≤ 3.2 mmol/l (125 mg/dl) la momentul prezentării cu SCA, dacă nu au urmat o terapie de reducere a lipidelor sau ≤ 2.6 mmol/l (≤ 100 mg/dl) în cazul în care au urmat o terapie de scădere a lipidelor. Toți pacienții au fost randomizați într-un raport de 1: 1 pentru a li se administra fie combinația ezetimib/ simvastatină 10/40 mg (n = 9067) fie simvastatină 40 mg (n = 9077) și au urmat tratamentul pentru o perioadă medie de 6 ani.

Pacienții au avut o vârstă medie de 63,6 ani; 76% au fost de sex masculin, 84% au fost de rasă caucaziană, iar 27% aveau diabet zaharat. Valoarea medie a LDL-C la momentul evenimentului de calificare în studiu a fost de 2.1 mmol/l (80 mg/dl) pentru cei care au urmat terapie de scădere a lipidelor (n = 6390) și 2.6 mmol/L (101 mg/dl) pentru cei care nu au urmat anterior o terapie de scădere a lipidelor (n = 11594). Înainte de spitalizarea pentru evenimentul SCA de calificare, 34% dintre pacienți au urmat tratament cu statine. La un an, media LDL-C pentru pacienții care au continuat terapia a fost de 1.4 mmol/l (53.2 mg/dl) pentru grupul tratat cu ezetimib/ simvastatină și de 1.8 mmol/l (69.9 mg/dl) pentru grupul tratat cu simvastatină în monoterapie. Valorile au fost obținute, în general, pentru pacienții care au continuat tratamentul din studiul clinic.

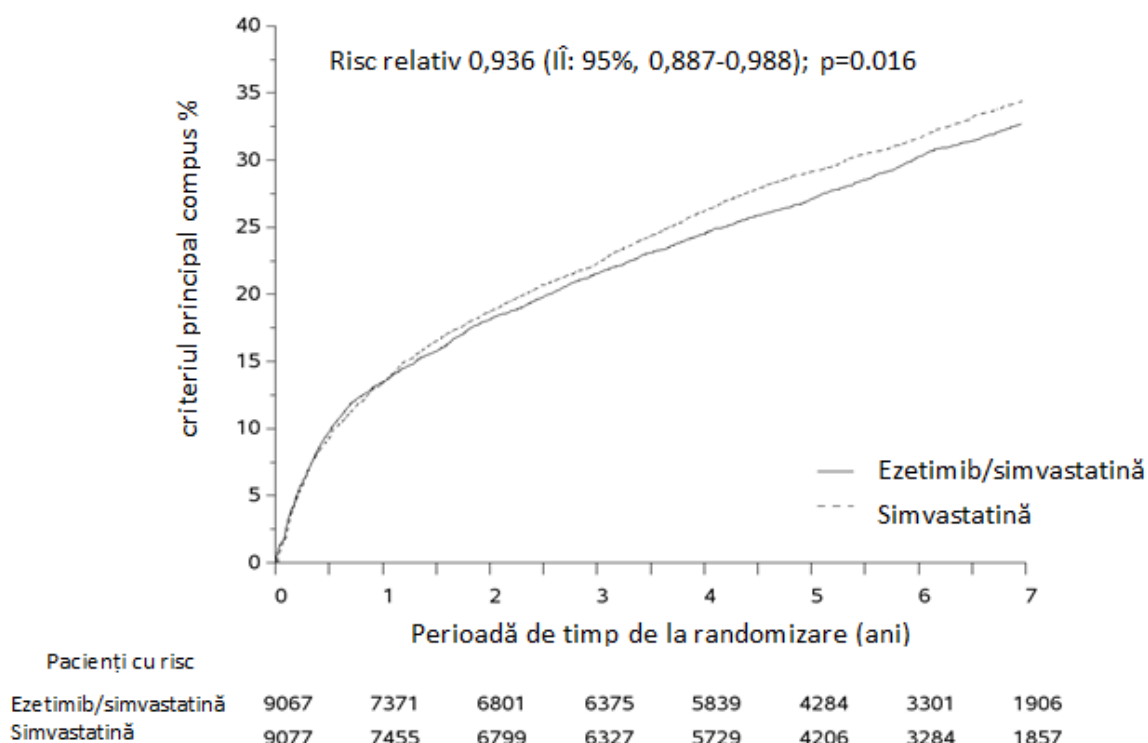
Criteriul principal de evaluare a fost un criteriu compus format din decese cardiovasculare, evenimente coronariene majore (ECM - definit ca infarct miocardic non-letal, angină pectorală instabilă dovedită care a necesitat spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană efectuată la cel puțin 30 de zile după repartizarea în tratamentul randomizat) și accident vascular cerebral non-letal. Studiul a demonstrat că tratamentul cu ezetimib, atunci când este adăugat la terapia cu simvastatină a furnizat

beneficii incrementale în reducerea criteriului principal compus din decese de cauză cardiovasculară, ECM și accidente vasculare cerebrale non-letale, comparativ cu simvastatina administrată ca monoterapie (reducere a riscului relativ de 6,4%, $p = 0,016$). Criteriul principal a fost evaluabil la 2572 din 9067 pacienți (7 ani – rata Kaplan-Meier [KM] 32,72%) în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină și la 2742 din 9077 pacienți (7 ani, rata KM 34,67%) din grupul cu administrare de simvastatină ca monoterapie. (Vezi figura 1 și tabelul 2). Acest beneficiu incremental este de așteptat să fie similar cu administrarea concomitentă a altor statine dovedite a fi eficiente în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Rata mortalității a rămas neschimbată în acest grup de risc ridicat (a se vedea tabelul 2).

A existat un beneficiu general pentru toate accidentele vasculare cerebrale; cu toate acestea a existat o mică creștere nesemnificativă a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină, comparativ cu grupul cu administrare de simvastatină ca monoterapie (vezi tabelul 2). Riscul de accident vascular cerebral hemoragic pentru ezetimib administrat în asociere cu statine cu potență mai mare în studiile privind rezultatele pe termen lung nu a fost evaluat.

Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastatină a fost, în general, în concordanță cu rezultatele generale la nivelul mai multor subgrupuri, care includ sexul, vârsta, rasa, istoric de diabet zaharat, nivel inițial de lipidelor, tratamentul anterior cu statine, accidentul vascular cerebral anterior și hipertensiunea arterială.

Figura 1: Efectul Ezetimib/simvastatină în ceea ce privește criteriul principal compus din decese cardiovasculare, evenimente coronariene majore sau accident vascular cerebral non-letal.



Tabelul 2: Evenimente cardiovasculare majore distribuite pe grupuri de tratament, la toți pacienții randomizați din studiul clinic IMPROVE-IT

Rezultat	Ezetimib/Simvasta tină 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatină 40 mg ^b (N=9077)		Raportul de risc (95%CI)	Valoarea -p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Principalul criteriu final combinat de evaluare a eficacității						
Deces de cauză CV, ECM și accident vascular cerebral non-letal	2572	32.72 %	2742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0.016
Criteriile secundare finale de evaluare a eficacității combinate						
Deces de cauză coronariană, IM non-letal, revascularizare coronariană de urgență după 30 de zile	1322	17.52 %	1448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0.016
ECM, accident vascular cerebral non-letal, deces (de toate cauzele)	3089	38.65 %	3246	40.25%	0.948 (0.903, 0.996)	0.035
Deces de cauză CV, IM non- letal, AI care necesită spitalizare, orice revascularizare, accident vascular cerebral non-letal	2716	34.49 %	2869	36.20%	0.945 (0.897, 0.996)	0.035
Componente ale principalului criteriu final de evaluare și criterii finale de evaluare a eficacității selectate (aparitia pentru prima dată a evenimentului specificat în orice moment)						
Deces de cauză cardiovasculară	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887, 1.127)	0.997
Eveniment Coronarian Major						
IM non-letal	945	12.77 %	1083	14.41%	0.871 (0.798, 0.950)	0.002
Angină pectorală instabilă care necesită spitalizare	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618
Revascularizare coronariană după 30 de zile	1690	21.84 %	1793	23.36%	0.947 (0.886, 1.012)	0.107
Accident vascular cerebral non-letal	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678, 0.949)	0.010
Toate IM (letale și non-letale)	977	13.13 %	1118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002
Toate accidentele vasculare cerebrale (letale și non-letale)	296	4.16%	345	4.77%	0.857 (0.734, 1.001)	0.052
Accident vascular cerebral non-hemoragic ^d	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670, 0.939)	0.007
Accident vascular cerebral hemoragic	59	0.77%	43	0.59%	1.377 (0.930, 2.040)	0.110

Deces de orice cauză	1215	15.36 %	1231	15.28%	0.989 (0.914, 1.070)	0.782
----------------------	------	---------	------	--------	-------------------------	-------

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

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

^c rată estimată Kaplan-Meier de 7 ani.

^d include accident vascular cerebral de cauză ischemică sau accident vascular cerebral de tip nedeterminat.

Prevenirea evenimentelor vasculare majore în boala renală cronică (BRC)

Studiul privind protecția cardiacă și renală (SHARP) a fost un studiu multinațional, randomizat, placebo controlat, dublu orb, efectuat la 9438 pacienți cu boală renală cronică, dintre care o treime tratați prin dializă la momentul inițial. Un număr total de 4650 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra o combinație cu doză fixă de ezetimib 10 mg cu simvastatină 20 mg și 4620 pentru a li se administra placebo, și au fost urmăritți pentru o perioadă mediană de 4,9 ani. Pacienții au avut o medie a vârstei de 62 ani, 63 % au fost bărbați, 72 % de rasă caucaziană, 23 % cu diabet zaharat și, pentru cei care nu efectuau ședințe de dializă, rata medie a filtrării glomerulare estimate (RFG_e) a fost 26,5 ml/min/1,73 m². Nu au existat criterii pentru includerea în studiu în funcție de valorile lipidemiei. Valoarea medie inițială a concentrației plasmatice a LDL-C a fost de 108 mg/dl. După un an, inclusiv la pacienții care nu mai utilizau medicația de studiu, concentrația plasmatică a LDL-C a fost redusă cu 26% în grupul tratat cu doza de simvastatină 20 mg în monoterapie comparativ cu grupul la care se administra placebo și cu 38% în grupul tratat cu ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg.

Principala comparație specificată în protocolul SHARP a fost o analiză a intenției de a trata „evenimentele vasculare majore” (EVM, definite ca: infarct miocardic neletal sau deces de cauză cardiacă, accident vascular cerebral sau orice procedură de revascularizare) doar la acei pacienți care au fost randomizați la începutul studiului în grupurile la care s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină (n=4193) sau placebo (n=4191). Analiza secundară a inclus aceeași combinație, evaluată pentru întreaga cohortă randomizată (la începutul studiului și după 1 an) în grupul de tratament cu ezetimib în asociere cu simvastatină (n=4650) sau grupul la care s-a administrat placebo (n=4620), precum și în grupul de tratament cu componentele acestei combinații.

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

Cu toate acestea, acest protocol al studiului nu a permis evaluarea contribuției componentei individuale ezetimib la eficacitatea cu privire la reducerea semnificativă a riscului de evenimente vasculare majore la pacienții cu BRC.

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

Tabel 3: Eveniment vasculare majore distribuite pe grupuri de tratament la toți pacienții randomizați în studiul clinic SHARP^a

Rezultat	Ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg	Placebo (N=4620)	Risc relativ (95% Î)	valoarea p
----------	--	---------------------	-------------------------	------------

	(N=4650)			
Evenimente vasculare majore	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM non-letal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Deces de cauză cardiacă	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Orice accident vascular cerebral	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Accident vascular cerebral non-hemoragic	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Accident vascular cerebral hemoragic	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Orice procedură de revascularizare	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Evenimente aterosclerotice majore (EAM) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aAnaliză conform intenției de a trata la toți pacienți incluși în studiul SHARP, randomizați pentru a utiliza fie ezetimib în asociere cu simvastatină, fie placebo la începutul tratamentului sau la 1 an.

^b EAM; definite ca o combinație de: infarct miocardic neletal, deces de cauză coronariană, accident vascular cerebral non-hemoragic sau orice revascularizare.

Reducerea absolută a concentrației plasmatice a LDL-C obținută prin administrarea ezetimib în asociere cu simvastatină a fost mai mică la pacienții cu valori inițiale ale concentrației plasmatice a LDL-C mai mici (<2,5 mmol/l) și la pacienții care efectuau hemodializă la începutul studiului, comparativ cu ceilalți pacienți, iar reducerile riscurilor corespunzătoare în aceste două grupuri au fost atenuate.

Hipercolesterolemie homozigotă familială (HHoF)

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

Sitosterolemie homozigotă (Fitosterolemie)

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

Stenoză aortică

Studiul simvastatină și ezetimib pentru tratamentul stenozei aortice (SEAS) a fost un studiu placebo controlat, dublu-orb, multicentric cu o durată mediană de 4,4 ani efectuat la 1873 pacienți cu stenoză aortică (SA) asimptomatică, documentată prin viteza de curgere maximă la nivelul aortei măsurată prin Doppler cuprinsă în intervalul 2,5 până la 4,0 m/s. Au fost înrolați doar pacienții pentru care nu

s-a considerat necesar tratament cu statine pentru reducerea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra placebo sau ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 40 mg zilnic.

Criteriul principal final de evaluare a fost compus din evenimente cardiovasculare majore (ECM) constând în deces de cauză cardiovasculară, intervenție chirurgicală de înlocuire a valvei aortice (IVA), insuficiență cardiacă congestivă (ICC) ca urmare a evoluției SA, infarct miocardic non-letal, by-pass aorto-coronarian (BAC), intervenție coronariană percutanată (ICP), spitalizare pentru angină pectorală instabilă și accident vascular cerebral non-hemoragic. Criteriile secundare finale de evaluare au fost compuse din subcategorii ale criteriului principal final de evaluare.

Comparativ cu placebo, asocierea ezetimib 10 mg/simvastatină 40 mg nu a redus semnificativ riscul de ECM. Criteriul final principal a fost evaluabil la 333 pacienți (35,3%) din grupul tratat cu asocierea ezetimib/simvastatină și la 355 pacienți (38,2%) din grupul la care s-a administrat placebo (risc relativ în grupul de tratament cu ezetimib/simvastatină 0,96; interval de încredere de 95%: 0,83-1,12; $p=0,59$). Înlocuirea valvei aortice a fost efectuată la 267 pacienți (28,3%) din grupul tratat cu asocierea ezetimib/simvastatină și la 278 pacienți (29,9%) din grupul la care s-a administrat placebo (risc relativ 1,00; interval de încredere 95%: 0,84-1,18; $p=0,97$). Mai puțini pacienți au prezentat evenimente cardiovasculare ischemice în grupul tratat cu asocierea ezetimib/simvastatină ($n=148$), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo ($n=187$), (risc relativ 0,78; interval de încredere 95%: 0,63-0,97; $p=0,02$), în principal datorită numărului mic de pacienți la care s-a efectuat by-pass aortocoronarian.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuronoconjugat fenolic farmacologic activ (ezetimib-glucuronoconjugat). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) este atinsă în interval de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuronoconjugatul și 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată deoarece substanța este practic insolubilă în mediul apos adecvat forme injectabile.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese cu conținut bogat în grăsimi sau mese fără grăsimi) nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității orale a ezetimibului, atunci când a fost administrat sub formă de comprimate 10 mg; Isovurex poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

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

Metabolizare

Ezetimibul este metabolizat în primul rând la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuronoconjugare (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 ezetimibul și ezetimib-glucuronoconjugatul, constituind

aproximativ 10-20% și respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul, cât și ezetimib-glucuronoconjugatul sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugatul este de aproximativ 22 de ore.

Eliminare

După administrarea orală a 20 mg ezetimib marcat cu izotopul ^{14}C al carbonului la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% și 11% din substanța marcată radioactiv administrată s-au regăsit în materiile fecale și respectiv în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore nu au mai fost valori detectabile de radioactivitate în plasmă.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

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

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib, ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu de 14 zile cu administrarea de doze repetate (10 mg zilnic) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și în ziua 14 în comparație cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib a pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh > 9), ezetimibul nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib la pacienți cu boală renală severă ($n=8$; clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min/1,73 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 disfuncție renală nu este necesară ajustarea dozei.

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

Sex

Concentrațiile plasmatice pentru cantitatea totală de ezetimib sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20%) decât la bărbați. Reducerea LDL-C și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile tratate cu ezetimib. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cronică a ezetimibului efectuate la animale nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg corp/zi), concentrațiile colesterolului în bila din canalul cistic au crescut cu un indice cuprins între 2,5-3,5. Totuși, într-un studiu cu durată de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg corp/zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepato-biliare. Semnificația acestor date

pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimib.

În studii de administrare asociată de ezetimib și statine, efectele toxice observate au fost mai ales cele asociate în mod tipic cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai intense decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest fapt este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolani doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20 de ori valoarea ASC pentru statine și de la 500 la 2000 de ori valoarea ASC pentru metaboliții activi). Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimib, administrat în monoterapie sau asociat cu statine, nu a prezentat potențial genotoxic. Testele pe termen lung asupra carcinogenității ezetimibului au fost negative.

Ezetimib nu a avut efect asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan și nici nu s-a demonstrat că ar avea efect teratogen la șobolani sau iepuri, de asemenea, nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg corp/zi. Administrarea asociată de ezetimib cu statine nu a fost teratogenă la șobolan. La femelele gestante de iepure a fost observat un număr redus de malformații scheletale (fuziune a vertebrelor toracice și caudale, număr redus de vertebre caudale). Administrarea asociată de ezetimib cu lovastatină a determinat apariția de efecte embrioretale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Croscarmeloză sodică (E468)
Lauril sulfat de sodiu
Celuloză microcristalină PH 102
Crospovidonă tip B (E1202)
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.
După prima deschidere a flaconului: 100 de zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD prevăzut cu capac cu filet din polipropilenă (PP) cu protecție pentru copii și sigiliu de inducție (din pastă, ceară și aluminiu) pentru flacon, care conține 100 de comprimate (1 flacon) sau ambalaj multiplu cu 300 de comprimate (3 flacoane a câte 100 de comprimate fiecare) într-o cutie de carton.

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

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited
KW20A Corradino Park, Paola, PLA3000,
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15822/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – februarie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025.