

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ezetimib Gemax Pharma 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ezetimib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 61,75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, în formă de capsulă, cu fețe plate și margini rotunjite, marcate cu „J7” pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiunile comprimatului sunt de $8,2 \pm 0,2$ mm (lungime) și $4,1 \pm 0,2$ mm (lățime).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară

Administrarea concomitentă de Ezetimib Gemax Pharma și un inhibitor de HMG-CoA reductază (statină) este indicată ca tratament adjuvant la dieta pacienților cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) care nu a fost controlată corespunzător cu tratamentul cu o statină în monoterapie.

Ezetimib Gemax Pharma în monoterapie este indicat ca tratament adjuvant al dietei la pacienții cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) la care tratamentul cu statină este considerat neadecvat sau nu este tolerat.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Ezetimib Gemax Pharma este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare (vezi pct. 5.1) la pacienții cu boală arterială coronariană (BAC) și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA), atunci când este asociat tratamentului curent cu statină sau când este inițiat concomitent cu tratamentul cu o statină.

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH)

Ezetimib Gemax Pharma, administrat în asociere cu o statină, este indicat ca tratament adjuvant al dietei la pacienții cu HoFH. Pacienții pot primi, de asemenea, tratamente adjuvante (de exemplu, afereză LDL).

Sitosterolemie homozigotă (fitosterolemie)

Ezetimib Gemax Pharma este indicat ca tratament adjuvant al dietei la pacienții cu sitosterolemie familială homozigotă.

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 Ezetimib Gemax Pharma.

Calea de administrare este orală. Doza recomandată este de un comprimat de Ezetimib Gemax Pharma 10 mg pe zi. Ezetimib Gemax Pharma poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

Când Ezetimib Gemax Pharma se adaugă la terapia cu o statină, trebuie continuată fie doza inițială uzuală, indicată pentru statina respectivă, fie doza mai mare de statină deja stabilită. În această situație, trebuie consultate instrucțiunile de dozare pentru statina respectivă.

Utilizarea la pacienții cu boală arterială coronariană și antecedente de evenimente SCA

Pentru reducerea suplimentară a riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală arterială coronariană și antecedente de evenimente SCA, Ezetimib Gemax Pharma 10 mg poate fi administrat în asociere cu o statină cu beneficii cardiovasculare dovedite.

Administrarea în asociere cu chelatori ai acizilor biliari

Administrarea Ezetimib Gemax Pharma trebuie să aibă loc fie cu ≥ 2 ore înainte, fie cu ≥ 4 ore după administrarea unui chelator de acizi biliari.

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Inițierea tratamentului trebuie efectuată sub supravegherea unui specialist.

Adolescenți și copii ≥ 6 ani: Siguranța și eficacitatea ezetimibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Când Ezetimib Gemax Pharma se administrează în asociere cu o statină, trebuie consultate instrucțiunile de dozare pentru statină la copii și adolescenți.

Copii < 6 ani: Siguranța și eficacitatea ezetimibului la copii cu vârsta < 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Când Ezetimib Gemax Pharma este administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să consultați RCP-ul pentru medicamentul respectiv.

Terapia cu Ezetimib Gemax Pharma administrat în asociere cu o statină este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării.

Ezetimib Gemax Pharma administrat în asociere cu o statină este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă sau cu creșteri persistente inexplicabile ale concentrațiilor serice ale transaminazelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Când Ezetimib Gemax Pharma este administrat în asociere cu o statină, vă rugăm să consultați RCP-ul pentru medicamentul respectiv.

Enzime hepatice

În studii controlate, efectuate la pacienți la care s-a administrat asocierea dintre ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 X limita superioară a valorilor normale [LSVN]). Când ezetimib este administrat în asociere cu o statină, trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice la inițierea tratamentului și în conformitate cu recomandările privind statina respectivă (vezi pct. 4.8).

În studiul intitulat Reducerea îmbunătățită a rezultatelor - Studiul internațional de eficacitate Vytorin (IMPROVE-IT), 18 144 de pacienți cu boală arterială coronariană și antecedente de SCA au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib/simvastatină 10/40 mg pe zi (n = 9 067) sau simvastatină 40 mg pe zi (n = 9 077). Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 6,0 ani, incidența creșterilor consecutive ale transaminazelor (≥ 3 X LSVN) a fost de 2,5% pentru ezetimib/simvastatină și de 2,3% pentru simvastatină (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic controlat în care peste 9 000 de pacienți cu boală renală cronică au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg pe zi (n = 4 650) sau placebo (n = 4 620) (perioadă medie de urmărire de 4,9 ani), incidența creșterilor consecutive ale transaminazelor (> 3 X LSVN) a fost de 0,7% pentru ezetimib în asociere cu simvastatină și de 0,6% pentru placebo (vezi pct. 4.8).

Mușchi scheletici

În experiența după punerea pe piață a ezetimibului 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 în cazul monoterapiei cu ezetimib și foarte rar în cazul asocierii ezetimibului cu alte medicamente cunoscute a prezenta risc crescut de rabdomioliză. Dacă se suspectează miopatie pe baza simptomelor musculare sau dacă aceasta este confirmată de valori ale creatin fosfokinazei (CPK) > 10 ori peste LSVN, tratamentul cu ezetimib, cu orice statină sau cu oricare dintre aceste alte medicamente pe care pacientul le ia concomitent trebuie întrerupt imediat. Toți pacienții care inițiază tratamentul cu Ezetimib Gemax Pharma trebuie informați cu privire la riscul de miopatie și rugați să raporteze imediat orice durere musculară inexplicabilă, sensibilitate sau slăbiciune (vezi pct. 4.8).

În studiul IMPROVE-IT, 18 144 de pacienți cu boală arterială coronariană și antecedente de evenimente SCA au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib/simvastatină 10/40 mg pe zi (n = 9 067) sau simvastatină 40 mg pe zi (n = 9 077). În timpul unei perioade medii de urmărire de 6,0 ani, incidența miopatiei a fost de 0,2% pentru ezetimib/simvastatină și de 0,1% pentru simvastatină, miopia fiind definită ca slăbiciune sau durere musculară inexplicabilă, cu valori ale concentrației serice a CK ≥ 10 ori LSVN sau două evaluări consecutive ale valorilor concentrației serice a CK ≥ 5 și < 10 ori LSVN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% pentru ezetimib/simvastatină și de 0,2% pentru simvastatină, rabdomioliza fiind definită ca slăbiciune sau durere musculară inexplicabilă, cu valori ale concentrației serice a CK ≥ 10 ori LSVN cu dovezi de afectare renală, ≥ 5 ori LSVN și < 10 ori LSVN în două ocazii consecutive cu dovezi de afectare renală sau CK $\geq 10 000$ UI/l fără dovezi de afectare renală (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic în care peste 9 000 de pacienți cu boală renală cronică au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg pe zi (n = 4 650) sau placebo (n = 4 620) (perioadă medie de urmărire de 4,9 ani), incidența miopatiei/rabdomiolizei a fost de 0,2% pentru ezetimib în asociere cu simvastatină și de 0,1% pentru placebo (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

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

Ezetimibul nu a fost studiat la pacienții cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Eficacitatea și siguranța ezetimibului administrat în asociere cu simvastatină la pacienții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost evaluate într-un studiu clinic controlat la băieții adolescenți (stadiul II sau peste pe scala Tanner) și la fete care se aflau la cel puțin un an după menarhă.

În acest studiu controlat limitat, în general nu s-a observat niciun efect detectabil asupra creșterii sau maturizării sexuale la băieții sau fetele adolescente și niciun efect asupra duratei ciclului menstrual la fete. Cu toate acestea, efectele ezetimibului asupra creșterii și maturizării sexuale în cazul unei perioade de tratament > 33 săptămâni nu au fost studiate (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat în asociere cu doze de simvastatină mai mari de 40 mg pe zi nu au fost studiate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani.

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

Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ezetimib la pacienții cu vârsta sub 17 ani în reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă nu a fost studiată.

Fibrați

Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat în asociere cu fibrați nu au fost stabilite.

Dacă se suspectează colelitiază la un pacient căruia i se administrează ezetimib în asociere cu fenofibrat, sunt indicate investigații ale vezicii biliare, iar această terapie trebuie întreruptă (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Ciclosporină

Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu ezetimib în cazul administrării de ciclosporină. Concentrația ciclosporinei trebuie monitorizată la pacienții cărora li se administrează ezetimib și ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă Ezetimib Gemax Pharma este administrat în asociere cu warfarina, un alt anticoagulant cumarinic, sau cu fluindiona, trebuie monitorizat în mod corespunzător raportul internațional normalizat (INR) (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Ezetimib Gemax Pharma conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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 ezetimibul nu induce enzimele citocromului P450, care metabolizează medicamentele. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic între ezetimib și medicamentele cunoscute a fi metabolizate de către enzimele 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 ale citocromului P450, sau de către N-acetiltransferază.

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

Antiacide

Administrarea în asociere cu un antiacid a scăzut rata de absorbție a ezetimibului, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității ezetimibului. Această scădere a ratei de absorbție nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Colestiramină

Administrarea în asociere cu colestiramina a redus valorile medii ale ariei de sub curbă (ASC) ale ezetimibului total (ezetimib + ezetimib-glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. Reducerea suplimentară a colesterolului lipoproteic cu densitate scăzută (C-LDL) datorată adăugării Ezetimib Gemax Pharma la terapia cu colestiramină poate fi diminuată de această interacțiune (vezi pct. 4.2).

Fibrați

La pacienții cărora li se administrează fenofibrat și Ezetimib Gemax Pharma, medicii trebuie să aibă în vedere riscul posibil de colelitiază și afecțiuni ale vezicii biliare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă se suspectează colelitiază la un pacient căruia i se administrează Ezetimib Gemax Pharma și fenofibrat, sunt indicate investigații ale vezicii biliare, iar această terapie trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă de fenofibrat sau gemfibrozil a crescut ușor concentrațiile totale ale ezetimibului (de aproximativ 1,5 și, respectiv, 1,7 ori).

Administrarea de ezetimib în asociere cu alți fibrați nu a fost studiată.

Fibrații pot crește excreția colesterolului în bilă, ducând la colelitiază. În studiile la animale, ezetimibul a crescut uneori colesterolul în bila din vezica biliară, dar nu la toate speciile (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc litogen asociat cu utilizarea terapeutică a Ezetimib Gemax Pharma.

Statine

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic atunci când ezetimibul a fost administrată în asociere cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină.

Ciclosporină

Într-un studiu efectuat pe opt pacienți după transplant renal, cu clearance al creatininei > 50 ml/min, tratați cu o doză stabilă de ciclosporină, administrarea unei doze unice de 10 mg de ezetimib a determinat o creștere de 3,4 ori (interval de 2,3 până la 7,9 ori) a ASC medii pentru ezetimib total, comparativ cu o populație de control sănătoasă dintr-un alt studiu (n = 17), la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un alt studiu, un pacient cu transplant renal cu insuficiență renală severă, căruia i s-a administrat ciclosporină și numeroase alte medicamente, a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimib total, comparativ cu subiecții din grupul de control corespunzător, la care s-a

administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu încrucișat cu două perioade, efectuat pe doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică de 20 mg de ezetimib timp de 8 zile, în asociere cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină în ziua 7, a determinat o creștere medie de 15% a ASC a ciclosporinei (interval de la o scădere de 10% la o creștere de 51%), comparativ cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină administrată în monoterapie. Nu a fost efectuat un studiu controlat care să evalueze efectul administrării concomitente de ezetimib și ciclosporină asupra expunerii la ciclosporină la pacienții cu transplant renal. Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu Ezetimib Gemax Pharma în cazul administrării de ciclosporină. Concentrațiile ciclosporinei trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează Ezetimib Gemax Pharma și ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante

Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut un efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și a timpului de protrombină într-un studiu efectuat pe doisprezece bărbați adulți sănătoși. Cu toate acestea, în experiența după punerea pe piață au existat raportări privind creșterea raportului internațional normalizat (INR) la pacienții cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu warfarin sau fluindiona. Dacă Ezetimib Gemax Pharma se administrează în asociere cu warfarina, un alt anticoagulant cumarinic, sau cu fluindionă, INR-ul trebuie monitorizat în mod corespunzător (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Ezetimib Gemax Pharma administrat în asociere cu o statină este contraindicat în timpul sarcinii și în timpul alăptării (vezi pct. 4.3), vă rugăm să consultați RCP-ul statinei respectivei.

Sarcina

Ezetimib Gemax Pharma trebuie administrat femeilor gravide numai dacă este absolut necesar. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea Ezetimib Gemax Pharma în timpul sarcinii. Studiile la animale privind utilizarea ezetimibului în monoterapie nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare și fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Ezetimib Gemax Pharma nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Studiile efectuate la șobolani au arătat că ezetimibul se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă ezetimibul se excretă în laptele matern uman.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice privind efectele ezetimibului asupra fertilității umane. Ezetimibul nu a avut niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină cont de faptul că au fost raportate amețeli.

4.8 Reacții adverse

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

În studiile clinice cu durata de până la 112 săptămâni, ezetimib 10 mg pe zi a fost administrat în monoterapie la 2 396 de pacienți, în asociere cu o statină la 11 308 pacienți sau în asociere cu fenofibrat la 185 de pacienți. Reacțiile adverse au fost, de obicei, ușoare și tranzitorii. Incidența

globală a reacțiilor adverse a fost similară între ezetimib și placebo. În mod similar, rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost comparabilă între ezetimib și placebo.

Ezetimib administrat în monoterapie sau în asociere cu o statină:

Următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții tratați cu ezetimib (n = 2 396) și cu o incidență mai mare decât la cei tratați cu placebo (n = 1 159) sau la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu o statină (n = 11 308) și cu o incidență mai mare decât la cei tratați cu statină în monoterapie (n = 9 361).

Reacțiile adverse după punerea pe piață provin din raportările cu privire la 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 cele raportate după punerea pe piață a ezetimibului utilizat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină, sunt enumerate în Tabelul 1. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate, 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	amețeli
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	tuse
Cu frecvență necunoscută	dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	dureri abdominale, diaree, flatulență
Mai puțin frecvente	dispepsie, boală 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, erupții cutanate, urticarie
Cu frecvență necunoscută	eritem poliform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	mialgie

Mai puțin frecvente	artralgie, spasme musculare, dureri de gât, dureri de spate, slăbiciune musculară, dureri la nivelul extremităților
Cu frecvență necunoscută	miopatie/rabdomioliză (vezi pct. 4.4)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	fatigabilitate
Mai puțin frecvente	dureri toracice, durere, astenie, edem periferic
Investigații diagnostice	
Frecvente	valori crescute ale ALT și/sau AST
Mai puțin frecvente	valori crescute ale CPK în sânge, valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei, valori anormale ale testelor funcției hepatice

Ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat:

Tulburări gastro-intestinale: dureri abdominale (frecvente)

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu hiperlipidemie mixtă, 625 de pacienți au fost tratați timp de până la 12 săptămâni și 576 de pacienți timp de până la 1 an. În acest studiu, 172 de pacienți tratați cu ezetimib și fenofibrat au finalizat 12 săptămâni de tratament, iar 230 de pacienți tratați cu ezetimib și fenofibrat (inclusiv 109 pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în monoterapie în primele 12 săptămâni) au finalizat 1 an de tratament. Acest studiu nu a fost conceput pentru a compara grupurile de tratament în ceea ce privește reacțiile adverse ocazionale. Ratele de incidență (ÎI 95%) pentru creșteri importante din punct de vedere clinic ($> 3 \times \text{LSVN}$, evaluări consecutive) ale valorilor serice ale transaminazelor au fost de 4,5% (1,9; 8,8) și 2,7% (1,2; 5,4) pentru fenofibrat administrat în monoterapie și, respectiv, ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat, ajustate în funcție de expunerea la tratament. Ratele de incidență corespunzătoare pentru colecistectomie au fost de 0,6% (0,0; 3,1) și 1,7% (0,6; 4,0) pentru fenofibrat administrat în monoterapie și, respectiv, ezetimib administrat în asociere cu fenofibrat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani)

Într-un studiu care a inclus pacienți copii (cu vârste cuprinse între 6 și 10 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială ($n = 138$), s-au observat creșteri ale valorilor ALT și/sau AST ($\geq 3 \times \text{LSVN}$, evaluări consecutive) la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții tratați cu ezetimib, comparativ cu 0% în grupul placebo. Nu s-au observat creșteri ale valorii CPK ($\geq 10 \times \text{LSVN}$). Nu s-au raportat cazuri de miopatie.

Într-un studiu separat care a inclus pacienți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă ($n = 248$), au fost observate creșteri ale valorilor ALT și/sau AST ($\geq 3 \times \text{LSVN}$, evaluări consecutive) la 3% (4 pacienți) dintre pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină, comparativ cu 2% (2 pacienți) în grupul tratat cu simvastatină în monoterapie; aceste cifre au fost, 2% (2 pacienți) și, respectiv, 0% pentru creșterea valorii CPK ($\geq 10 \times \text{LSVN}$). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Aceste studii nu au fost concepute pentru compararea reacțiilor adverse rare la medicamente.

Pacienți cu boală arterială coronariană și antecedente de evenimente SCA

În studiul IMPROVE-IT (vezi pct. 5.1), care a inclus 18 144 de pacienți tratați cu ezetimib/simvastatină 10/40 mg ($n = 9 067$; dintre care 6% au primit o doză mai mare de ezetimib/simvastatină 10/80 mg) sau simvastatină 40 mg ($n = 9 077$; dintre care 27% au primit o doză mai mare de simvastatină 80 mg), profilurile de siguranță au fost similare pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 6,0 ani. Ratele de întrerupere a 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, miopia fiind definită ca slăbiciune musculară inexplicabilă sau durere cu valori ale

concentrației serice a CK ≥ 10 ori LSVN sau două evaluări consecutive ale CK ≥ 5 și < 10 ori LSVN. Incidența rabdomiolizei a fost de 0,1% pentru ezetimib/simvastatină și 0,2% pentru simvastatină, rabdomioliza fiind definită ca slăbiciune sau durere musculară inexplicabilă cu valori ale concentrației serice a CK ≥ 10 ori LSVN cu dovezi de afectare renală, ≥ 5 ori LSVN și < 10 ori LSVN în două determinări consecutive cu dovezi de afectare renală sau CK $\geq 10\ 000$ UI/l fără dovezi de afectare renală. Incidența creșterilor consecutive ale transaminazelor (≥ 3 X LSVN) a fost de 2,5% pentru ezetimib/simvastatină și de 2,3% pentru simvastatină (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse corelate cu vezica biliară au fost raportate la 3,1% față de 3,5% dintre pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină, respectiv, simvastatină. Incidența spitalizărilor pentru colecistectomie a fost de 1,5% în ambele grupuri de tratament. Cancerul (definit ca orice nouă formă de malignitate) a fost diagnosticat pe parcursul studiului la 9,4% față de, respectiv 9,5%.

Pacienți cu boală renală cronică

În studiul privind protecția cardiacă și renală (SHARP) (vezi pct. 5.1), care a inclus peste 9 000 de pacienți tratați cu o combinație în doză fixă de ezetimib 10 mg cu simvastatină 20 mg pe zi (n = 4 650) sau placebo (n = 4 620), profilurile de siguranță au fost comparabile pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 4,9 ani. În acest studiu, au fost înregistrate numai reacții adverse grave și întreruperi ale tratamentului din cauza oricăror reacții adverse. Ratele de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost comparabile (10,4% la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu simvastatină, 9,8% la pacienții cărora li s-a administrat placebo). Incidența miopatiei/rabdomiolizei a fost de 0,2% la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu simvastatină și de 0,1% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Creșteri consecutive ale transaminazelor (> 3 X LSVN) au apărut la 0,7% dintre pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu simvastatină, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). În acest studiu, nu au existat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale incidenței reacțiilor adverse specificate anterior, inclusiv cancer (9,4% pentru ezetimib în asociere cu simvastatină, 9,5% pentru placebo), hepatită, colecistectomie sau complicații induse de prezența calculilor biliari sau pancreatici.

Valori ale analizelor de laborator

În studiile clinice controlate, cu monoterapie, incidența creșterilor semnificative din punct de vedere clinic ale concentrațiilor serice ale transaminazelor (valorile ALT și/sau AST ≥ 3 X LSVN, evaluări consecutive) a fost similară între ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studiile de administrare asociată, incidența a fost de 1,3% pentru pacienții tratați cu ezetimib administrat în asociere cu o statină și de 0,4% pentru pacienții tratați numai cu o statină. Aceste creșteri au fost, în general, asimptomatice, nu au fost asociate cu colestată și au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului sau chiar în condițiile continuării tratamentului (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, valoarea CPK > 10 X LSVN a fost raportată la 4 din 1 674 (0,2%) pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în monoterapie, comparativ cu 1 din 786 (0,1%) pacienți cărora li s-a administrat placebo și la 1 din 917 (0,1%) pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu statină, comparativ cu 4 din 929 (0,4%) pacienți cărora li s-a administrat statină în monoterapie. Nu s-a observat o incidență crescută a miopatiei sau rabdomiolizei asociate cu administrarea de ezetimib, comparativ cu grupul de control relevant (placebo sau statină în monoterapie) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, administrarea de ezetimib în doze de 50 mg/zi la 15 subiecți sănătoși timp de până la 14 zile sau în doze de 40 mg/zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară timp de până la 56 de zile, a fost în general bine tolerată. La animale, nu s-a observat toxicitate după administrarea orală a unei doze unice de 5 000 mg/kg de ezetimib la șobolani și șoareci și de 3 000 mg/kg la câini.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib, majoritatea nefiind asociate cu reacții adverse.

Reacțiile adverse raportate nu au fost grave. 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 nouă clasă de compuși hipolipemianți care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimib este activ după administrare pe cale orală și are un mecanism de acțiune diferit de cel al altor clase de compuși hipolipemianți (de exemplu, statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați ai acidului fibric și stanoli de origine vegetală). Ținta moleculară a ezetimib este transportorul de steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil de absorbția intestinală a colesterolului și a fitosterolilor.

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

Efecte farmacodinamice

A fost realizată o serie de studii preclinice pentru a determina selectivitatea ezetimib în inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimib a inhibat absorbția colesterolului marcat cu [¹⁴C] fără a afecta absorbția trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau vitaminelor liposolubile A și D.

Studiile epidemiologice au stabilit că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară variază direct proporțional cu concentrația C-total și a C-LDL și invers proporțional cu concentrația C-HDL. Administrarea ezetimib în asociere cu o statină este eficace în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală arterială coronariană și antecedente de evenimente SCA.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice controlate, ezetimib, administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină, a redus semnificativ colesterolul total (C-total), colesterolul lipoproteic cu densitate scăzută (C-LDL), apolipoproteina B (Apo B) și trigliceridele (TG) și a crescut colesterolul lipoproteic cu densitate ridicată (C-HDL) la pacienții cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, 769 de pacienți cu hipercolesterolemie tratați deja cu statină în monoterapie și care nu atingeau valoarea țintă a C-LDL stabilită prin Programul național de educare privind colesterolul (NCEP) (2,6 până la 4,1 mmol/l [100 până la 160 mg/dl], în funcție de caracteristicile inițiale) au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib 10 mg, fie placebo, în plus față de terapia curentă cu statină.

Dintre pacienții tratați cu statină, care nu atinseseră valoarea țintă a C-LDL la momentul inițial (~82%), un număr semnificativ mai mare de pacienți randomizați pentru a li se administra ezetimib au atins valoarea țintă a C-LDL la finalul studiului, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo, 72% și, respectiv, 19%. Reducerile corespunzătoare ale C-LDL au fost semnificativ diferite (25% și 4% pentru ezetimib și, respectiv, 4 % pentru placebo). În plus, adăugarea de ezetimib la tratamentul curentă cu statină a redus semnificativ colesterolul total, Apo B, TG și a crescut C-HDL, comparativ cu placebo. Adăugarea de ezetimib la un tratament cu statină a redus valorile mediane ale proteinei C-reactive față de valoarea inițială cu 10%, comparativ cu 0% în cazul adăugării de placebo.

În două studii dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuate la 1 719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, administrarea dozei de ezetimib 10 mg a redus semnificativ C-total (13%), C-LDL (19%), Apo B (14%) și TG (8%) și a crescut C-HDL (3%), comparativ cu placebo. În plus, ezetimib nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale vitaminelor liposolubile A, D și E, nici asupra timpului de protrombină și, la fel ca alți agenți hipolipemianți, nu a afectat producția de hormon steroid corticosuprarenalian.

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat (ENHANCE), 720 de pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg (n = 357) sau simvastatină 80 mg (n = 363) timp de 2 ani. Obiectivul principal al studiului a fost de a investiga efectul terapiei în asociere cu ezetimib/simvastatină asupra grosimii intimă medie (GIM) la nivelul arterei carotide comparativ cu monoterapia cu simvastatină. Impactul acestui marker surogat asupra morbidității și mortalității cardiovasculare nu a fost încă demonstrat.

Criteriul principal de evaluare, modificarea mediei GIM a tuturor celor șase segmente carotidiene, măsurată prin ecografie în modul-B, nu a prezentat diferențe semnificative (p = 0,29) între cele două grupuri de tratament. Cu ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg sau simvastatină 80 mg în monoterapie, grosimea intimă medie a crescut cu 0,0111 mm și, respectiv, 0,0058 mm, pe durata celor 2 ani de studiu (valoarea medie a GIM carotidiene la momentul inițial de 0,68 mm și, respectiv, 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg a redus semnificativ mai mult C-LDL, colesterolul total, Apo B și TG față de simvastatină 80 mg. Creșterea procentuală a C-HDL a fost similară pentru cele două grupuri de tratament. Reacțiile adverse raportate pentru ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg au fost în concordanță cu profilul său de siguranță cunoscut.

Copii și adolescenți

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

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

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

În săptămâna 6, ezetimib administrat în asociere cu simvastatină (toate dozele) a redus semnificativ C-total (38% față de 26%), C-LDL (49% față de 34%), Apo B (39% față de 27%) și C-non-HDL (47% față de 33%) comparativ cu simvastatină (toate dozele) administrată în monoterapie. Rezultatele pentru cele două grupuri de tratament au fost similare pentru TG și C-HDL (-17% față de -12% și, respectiv, +7% față de +6%). În săptămâna 33, rezultatele au fost în concordanță cu cele din săptămâna 6 și un număr semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat ezetimib și simvastatină 40 mg (62%) au atins valoarea țintă ideală a NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) pentru C-LDL, comparativ cu cei cărora li s-a administrat simvastatină 40 mg (25%). În săptămâna 53, la finalul extensiei studiului deschis, efectele asupra parametrilor lipidici s-au menținut.

Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu doze de simvastatină mai mari de 40 mg pe zi nu au fost studiate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani. Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu simvastatină nu au fost studiate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta < 10 ani. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ezetimib la pacienții cu vârsta sub 17 ani pentru reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă nu a fost studiată.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Studiul intitulat Reducerea îmbunătățită a rezultatelor - Studiul internațional de eficacitate Vytarin (IMPROVE-IT) a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control activ, care a inclus 18 144 de pacienți internați în spital în termen de 10 zile de la apariția sindromului coronarian acut (SCA; fie infarct miocardic acut [IMA], fie angină instabilă [AI]). Pacienții au avut o valoare a C-LDL \leq 125 mg/dl (\leq 3,2 mmol/l) la momentul prezentării cu SCA dacă nu au urmat anterior un tratament hipolipemiant, sau o valoare \leq 100 mg/dl (\leq 2,6 mmol/l) dacă au urmat un tratament hipolipemiant. Toți pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie ezetimib/simvastatină 10/40 mg (n = 9 067), fie simvastatină 40 mg (n = 9 077) și au fost urmăriți pentru o perioadă medie de 6,0 ani.

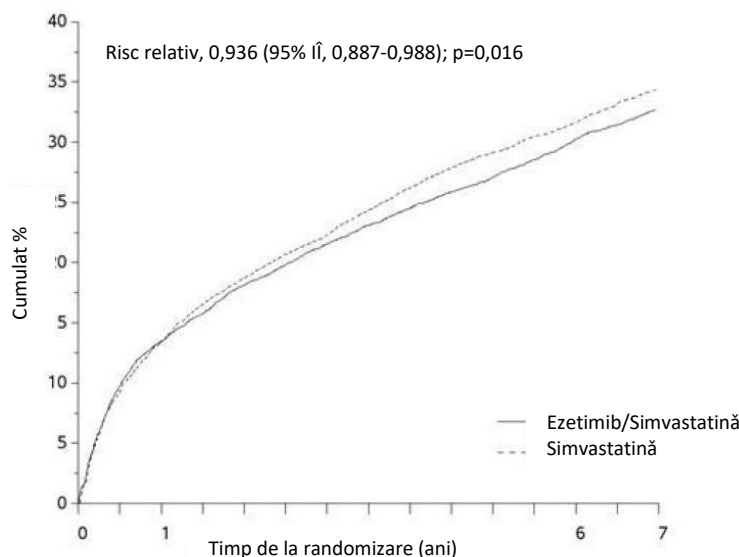
Pacienții au avut o vârstă medie de 63,6 ani; 76% au fost bărbați, 84% au fost de rasă caucaziană și 27% au fost diabetici. Valoarea medie a C-LDL la momentul evenimentului de calificare pentru studiu a fost de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pentru cei care au urmat anterior un tratament hipolipemiant (n = 6 390) și de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) pentru cei care nu au urmat anterior un tratament hipolipemiant (n = 11 594). Înainte de spitalizare pentru evenimentul SCA de calificare, 34% dintre pacienți urmau tratament cu statină. La un an, valoarea medie a C-LDL pentru pacienții care au continuat tratamentul a fost de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) pentru grupul ezetimib/simvastatină și de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) pentru grupul la care s-a administrat simvastatină în monoterapie. Valorile lipidice au fost obținute, în general, pentru pacienții care au continuat tratamentul din studiu.

Criteriul principal de evaluare a fost un criteriu compozit constând în deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore (ECM; definite ca infarct miocardic non-fatal, angină instabilă dovedită care a necesitat spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană care a avut loc la cel puțin 30 de zile după repartizarea aleatorie a tratamentului) și accident vascular cerebral non-fatal. Studiul a demonstrat că tratamentul cu ezetimib, atunci când a fost adăugat la cel cu simvastatină, a oferit un beneficiu suplimentar în reducerea criteriului principal de evaluare compozit constând în deces de cauză cardiovasculară, ECM și accident vascular cerebral non-fatal, comparativ cu simvastatină administrată în monoterapie (reducere a riscului relativ de 6,4%, p = 0,016). Criteriul principal de evaluare a fost înregistrat de 2 572 din 9 067 de pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] pe 7 ani de 32,72%) din grupul tratat cu ezetimib/simvastatină și de 2 742 din 9 077 de pacienți (rata KM pe 7 ani de 34,67%) din grupul tratat cu simvastatină în monoterapie. (Vezi Figura 1 și Tabelul 2.) Se preconizează că acest beneficiu progresiv va fi similar în cazul administrării în asociere cu alte statine care s-au dovedit eficiente în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Mortalitatea totală a rămas neschimbată în acest grup cu risc ridicat (vezi Tabelul 2).

S-a observat un beneficiu general pentru toate tipurile de accidente vasculare cerebrale; cu toate acestea, s-a înregistrat o ușoară creștere nesemnificativă a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice în grupul tratat cu ezetimib-simvastatină comparativ cu grupul tratat cu simvastatină în monoterapie (vezi Tabelul 2). În studiile clinice privind efectele pe termen lung nu a fost evaluat riscul de accident vascular cerebral hemoragic în cazul administrării ezetimib în asociere cu statine mai puternice.

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

Figura 1: Efectul asocierii ezetimib/simvastatină asupra criteriului principal de evaluare compozit constând în deces de cauză cardiovasculară, eveniment coronarian major sau accident vascular cerebral non-fatal



Subiecți supuși riscului	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Ezetimib/Simvastatină							
Simvastatină	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabelul 2: Evenimente cardiovasculare majore pe grupuri de tratament la toți pacienții randomizați în studiul IMPROVE-IT

Rezultat	Ezetimib/Simvastatină 10/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatină 40 mg ^b (n = 9 077)		Risc relativ (ÎI 95%)	Valoare p
	n	K-M% ^c	n	K-M% ^c		
Criteriu principal compozit de evaluare a eficacității (deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-fatal)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Criterii secundare compozite de evaluare a eficacității						
Deces din cauza bolii arteriale coronariene, infarct miocardic non-fatal, revascularizare coronariană de urgență după 30 de zile	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0 (0,847; 0,983)	0,016
ECM, accident vascular cerebral non-fatal, deces (toate cauzele)	3 089	38,65%	3 246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035

Deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal, angină instabilă care necesită spitalizare, orice procedură de revascularizare, accident vascular cerebral non-fatal	2 716	34,49%	2 869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Componente ale criteriului principal de evaluare compozit și selectarea criteriilor de evaluare a eficacității (prima apariție spontană a evenimentului specificat)						
Deces de cauză cardiovasculară	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Eveniment coronarian major:						
IM non-fatal	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Angină instabilă care necesită spitalizare	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Revascularizare coronariană după 30 de zile	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Accident vascular cerebral non-fatal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Toate tipurile de IM (fatal și non-fatal)	977	13,13%	1 118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Toate tipurile de accident vascular cerebral (fatal și non-fatal)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Accident vascular cerebral non-hemoragic ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Accident vascular cerebral hemoragic	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Deces din orice cauză	1 215	15,36%	1 231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

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

^c rata Kaplan-Meier estimată la 7 ani.

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

Prevenirea evenimentelor vasculare majore în boala renală cronică (BRC)

Studiul privind protecția cardiacă și renală (SHARP) a fost un studiu internațional, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, efectuat la 9 438 de pacienți cu boală renală cronică, dintre care o treime erau supuși dializei la momentul inițial. Un total de 4 650 de pacienți au fost alocați pentru administrarea în doză fixă de ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg și 4 620 pentru placebo, fiind urmăriți pentru o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au avut o vârstă medie de 62 de ani și 63% au fost bărbați, 72% au fost de rasă caucaziană, 23% au fost diabetici, iar pentru cei care nu au fost supuși dializei, rata medie de filtrare glomerulară estimată (eGFR) a fost de 26,5 ml/min/1,73 m². Nu au existat criterii de includere în studiu referitoare la lipide. Valoarea medie a C-LDL la momentul inițial a fost de 108 mg/dl. După un an, incluzând pacienții care nu mai luau medicamentul din studiu, C-LDL a fost redus cu 26 % față de placebo ca urmare a administrării de simvastatină 20 mg în monoterapie și cu 38 % ca urmare a administrării de ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg.

Comparația primară specificată în protocolul SHARP a fost o analiză a intenției de tratament a „evenimentelor vasculare majore” (EVM; definite ca IM non-fatal sau deces de cauză cardiacă, accident vascular cerebral sau orice procedură de revascularizare) numai la pacienții randomizați inițial în grupurile cu ezetimib în asociere cu simvastatină (n = 4 193) sau placebo (n = 4 191). Analizele secundare au inclus același compozit analizat pentru întreaga cohortă randomizată (la

momentul inițial al studiului sau la un an) pentru a li se administra ezetimib în asociere cu simvastatină (n = 4 650) sau placebo (n = 4 620), precum și componentele acestui compozit.

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

Cu toate acestea, structura acestui studiu nu a permis o contribuție separată a componentei individuale ezetimib la eficacitatea în vederea reducerii semnificative a riscului de evenimente vasculare majore la pacienții cu BRC.

Componentele individuale ale EVM la toți pacienții randomizați sunt prezentate în Tabelul 3. Ezetimib în asociere cu simvastatină a redus semnificativ riscul de accident vascular cerebral și orice procedură de revascularizare, cu diferențe numerice nesemnificative în favoarea administrării de ezetimib în asociere cu simvastatină pentru IM non-fatal și deces de cauză cardiacă.

Tabelul 3: Evenimente vasculare majore pe grupuri de tratament la toți pacienții randomizați în SHARP^a

Rezultat	Ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 20 mg (n = 4 650)	Placebo (n = 4 620)	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoare p
Evenimente vasculare majore	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM non-fatal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Deces de cauză cardiacă	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Orice tip de accident vascular cerebral	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Accident vascular cerebral non-hemoragic	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Accident vascular cerebral hemoragic	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Orice procedură de revascularizare	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Evenimente aterosclerotice majore (EAM) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analiza intenției de tratament la toți pacienții SHARP randomizați pentru a li se administra ezetimib în asociere cu simvastatină sau placebo fie la momentul inițial, fie la un an

^b EAM; definite ca asocierea dintre infarct miocardic non-fatal, deces de cauză coronariană, accident vascular cerebral non-hemoragic sau orice procedură de revascularizare

Reducerea absolută a colesterolului LDL obținută cu ezetimib în asociere cu simvastatină a fost mai scăzută în rândul pacienților cu o valoare inițială mai scăzută a C-LDL (< 2,5 mmol/l) și al pacienților supuși dializei la momentul inițial, comparativ cu ceilalți pacienți, iar reducerile corespunzătoare ale riscului în aceste două grupuri au fost atenuate.

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH)

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

Sitosterolemie homozigotă (fitosterolemie)

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

Stenoza aortică

Studiul Simvastatină și Ezetimib pentru Tratatamentul Stenozei Aortice (SEAS) a fost un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată medie de 4,4 ani, efectuat la 1 873 de pacienți cu stenoză aortică asimptomatică (SA), dovedită prin viteza maximă a fluxului aortic măsurată prin ecocardiografie Doppler, în intervalul 2,5 până la 4,0 m/s. Au fost înrolați numai pacienții pentru care s-a considerat că nu este necesar tratament cu statină în scopul reducerii riscului de boli cardiovasculare aterosclerotice. Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 pentru a li se administra placebo sau ezetimib 10 mg în asociere cu simvastatină 40 mg zilnic.

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

În comparație cu placebo, ezetimib/simvastatină 10/40 mg nu a redus în mod semnificativ riscul de ECM. Rezultatul principal a apărut la 333 de pacienți (35,3%) din grupul ezetimib/simvastatină și la 355 de pacienți (38,2%) din grupul placebo (risc relativ în grupul ezetimib/simvastatină, 0,96; interval de încredere 95%, 0,83 până la 1,12; p = 0,59). Înlocuirea valvei aortice a fost efectuată la 267 de pacienți (28,3%) din grupul ezetimib/simvastatină și la 278 de pacienți (29,9%) din grupul placebo (risc relativ, 1,00; ÎI 95%, 0,84 până la 1,18; p = 0,97). Un număr mai mic de pacienți au prezentat evenimente cardiovasculare ischemice în grupul ezetimib/simvastatină (n = 148) decât în grupul placebo (n = 187) (risc relativ, 0,78; IC 95%, 0,63 până la 0,97; p = 0,02), în principal din cauza numărului mai mic de pacienți care au fost supuși unui bypass aorto-coronarian.

Cancerul a apărut mai frecvent în grupul tratat cu ezetimib/simvastatină (105 față de 70, p = 0,01). Relevanța clinică a acestei observații este incertă, deoarece în studiul SHARP, mai amplu, numărul total de pacienți cu orice incidență a cancerului (438 în grupul tratat cu ezetimib/simvastatină față de 439 în grupul tratat cu placebo) nu a diferit. În plus, în studiul IMPROVE-IT, numărul total de pacienți cu orice formă nouă de neoplazie malignă (853 în grupul ezetimib/simvastatină față de 863 în grupul simvastatină) nu a diferit semnificativ și, prin urmare, rezultatele studiului SEAS nu au putut fi confirmate de studiile SHARP sau IMPROVE-IT.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuroconjugat fenolic (ezetimib-glucuroconjugat) activ din punct de vedere farmacologic. Concentrațiile plasmatice maxime medii (C_{max}) apar în decurs de 1 până la 2 ore pentru ezetimib-glucuroconjugat și în decurs de 4 până la 12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată, deoarece compusul este practic insolubil în mediu apos adecvat forme injectabile.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese bogate în grăsimi sau mese fără grăsimi) nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității orale a ezetimib atunci când a fost administrat sub formă de comprimate de Ezetimib Gemax Pharma 10 mg. Ezetimib Gemax Pharma poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat se leagă în proporție de 99,7% și, respectiv, 88 până la 92% de proteinele plasmatică umane.

Metabolizare

Ezetimibul este metabolizat în principal în intestinul subțire și ficat prin glucuroconjugare (o reacție de fază II) și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate s-a observat un metabolism oxidativ minim (o reacție de fază I). Ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat sunt principalii compuși derivați din medicament detectați în plasmă, constituind aproximativ 10-20% și, respectiv, 80 până la 90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimib, cât și ezetimib-glucuroconjugat sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit enterohepatic important. Timpul de înjumătățire pentru ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Eliminare

După administrarea orală de ezetimib-¹⁴C (20 mg) la subiecți umani, ezetimibul total a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale și 11% s-a regăsit în urină, pe o perioadă de colectare de 10 zile. După 48 de ore, nu s-au mai detectat niveluri de radioactivitate în plasmă.

Populații speciale

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale ezetimibului sunt similare la copii cu vârsta ≥ 6 ani și la adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind copii și adolescenți cu vârsta < 6 ani. Experiența clinică la pacienții copii și adolescenți include pacienți cu HoFH, HeFH sau sitosterolemie.

Vârstnici

Concentrațiile plasmatică totale ale ezetimibului sunt de aproximativ 2 ori mai mari la vârstnici (≥ 65 de ani) decât la tineri (18 până la 45 de ani).

Reducerea C-LDL și profilul de siguranță sunt comparabile între subiecții vârstnici și tineri tratați cu Ezetimib Gemax Pharma. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de ezetimib 10 mg, ASC medie pentru ezetimibul total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu cu durata de 14 zile, cu doze multiple (10 mg pe zi) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie pentru ezetimibul total a crescut de aproximativ 4 ori în Ziua 1 și în Ziua 14, comparativ cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Deoarece nu se cunosc efectele expunerii prelungite la ezetimib a pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh > 9), Ezetimib Gemax Pharma nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

După o singură doză de ezetimib 10 mg la pacienții cu insuficiență renală severă ($n = 8$; ClCr mediu ≤ 30 ml/min/1,73 m²), ASC medie pentru ezetimibul total a crescut de aproximativ 1,5 ori, comparativ cu subiecții sănătoși ($n = 9$). Acest rezultat nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Un pacient inclus suplimentar în acest studiu (pacient post-transplant renal și căruia i se administrau multiple medicamente, inclusiv ciclosporină) a avut o expunere de 12 ori mai mare la ezetimibul total.

Sex

Concentrațiile plasmatică pentru ezetimibul total sunt ușor mai mari (aproximativ 20%) la femei decât la bărbați. Reducerea C-LDL și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile tratate cu Ezetimib Gemax Pharma. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile efectuate la animale privind toxicitatea cronică a ezetimibului nu au identificat organe țintă pentru efectele toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/zi), concentrația de colesterol din bilă în canalul cistic a crescut cu un factor de 2,5 până la 3,5. Cu toate acestea, într-un studiu de un an efectuat la câini cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/zi, nu s-a observat o incidență crescută a colelitiizei sau a altor efecte hepatobiliare. Relevanța acestor date pentru oameni nu este cunoscută. Nu se poate exclude un risc litogen asociat cu utilizarea terapeutică a Ezetimib Gemax Pharma.

În studiile în care s-a administrat ezetimib în asociere cu statine, efectele toxice observate au fost, în esență, cele asociate în mod obișnuit cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai pronunțate decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest lucru este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în terapia de administrare în asociere. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolani numai după expunerea la doze de câteva ori mai mari decât doza terapeutică la om (aproximativ de 20 de ori valoarea ASC pentru statine și de 500 până la 2 000 de ori valoarea ASC pentru metaboliții activi).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimibul, administrat în monoterapie sau în asociere cu statine, nu a prezentat potențial genotoxic. Testele de carcinogenitate pe termen lung efectuate pe ezetimib au fost negative.

Ezetimibul nu a avut niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau femele, nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolani sau iepuri și nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimibul a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure cărora li s-au administrat doze multiple de 1 000 mg/kg/zi. Administrarea ezetimib în asociere cu statine nu a fost teratogenă la șobolani. La femelele gestante de iepure s-a observat un număr mic de malformații la nivelul scheletului (fuziune a vertebrelor toracice și caudale, număr redus de vertebre caudale). Administrarea de ezetimib în asociere cu lovastatină a avut efecte letale asupra embrionilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Povidonă K-30 (E1201)
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al, în cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16671/2026/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026