

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ezen 10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 79 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela podlhovastá tableta s dĺžkou približne 8 mm a šírkou približne 4 mm, hladká na oboch stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna hypercholesterolémia

Ezen 10 mg podávaný súbežne s inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statínom) je indikovaný ako prídavná liečba k diéte pacientom s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní samotným statínom.

Ezen 10 mg je v monoterapii indikovaný ako prídavná liečba k diéte pacientom s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou, u ktorých je statín považovaný za nevhodný alebo nie je tolerovaný.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Ezen 10 mg je indikovaný na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 5.1) pacientom s ischemickou chorobou srdca (ICHS) a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze, pri pridaní k už prebiehajúcej liečbe statínom alebo začatí súbežne s užívaním statínu.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Ezen 10 mg podávaný súbežne so statínom je indikovaný ako prídavná liečba k diéte pacientom s HoFH. Pacienti môžu tiež dostávať doplnujúcu liečbu (napr. LDL aferézu).

Homozygotná sitosterolémia (fytoosterolémia)

Ezen 10 mg je indikovaný ako prídavná liečba k diéte pacientom s homozygotnou familiárnou sitosterolémiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacient má byť na príslušnej diéte znižujúcej lipidy a počas terapie Ezenom 10 mg má v tejto diéte pokračovať.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Ezenom 10 mg je 10 mg jedenkrát denne.

Keď sa Ezen 10 mg pridá k statínu, má sa pokračovať buď v indikovanej zvyčajnej počiatkovej dávke príslušného statínu, alebo sa má pokračovať v už určenej vyššej dávke. V tomto prípade sa treba oboznámiť s pokynmi pre dávkovanie príslušného statínu.

Použitie u pacientov s ICHS a príhodou AKS v anamnéze

Na prírastkové zníženie kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ICHS a príhodou AKS v anamnéze sa má Ezen 10 mg podávať so statínom s potvrdeným kardiovaskulárnym prínosom.

Súbežné podávanie s adsorbentmi žlčových kyselín

Ezen 10 mg sa má podať ≥ 2 hodiny pred alebo ≥ 4 hodiny po podaní adsorbentu žlčovej kyseliny.

Staršie osoby

U starších pacientov úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Liečba sa musí začať pod dohľadom špecialistu.

Deti a dospievajúci ≥ 6 rokov: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí vo veku 6 až 17 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Keď sa Ezen 10 mg podáva so statínom, majú sa vziať do úvahy pokyny pre dávkovanie statínu u detí a dospievajúcich.

Deti < 6 rokov: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí vo veku < 6 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) úprava dávky nie je potrebná. Liečba Ezenom 10 mg sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo ťažkou pečeňovou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre > 9) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Liek sa podáva perorálne. Ezen 10 mg sa môže podávať kedykoľvek v priebehu dňa, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ak sa Ezen 10 mg podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.
- Liečba Ezenom 10 mg súbežne so statínom je počas gravidity a dojčenia kontraindikovaná.
- Ezen 10 mg súbežne podávaný so statínom je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo nevysvetliteľným pretrvávaním elevácie sérových transamináz.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa Ezen 10 mg podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.

Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaních súbežného podávania sa u pacientov užívajúcich ezetimib so statínom pozorovalo následné zvýšenie transamináz (≥ 3 x hornej hranice normy [HHN]). Ak sa Ezen 10 mg

podáva súbežne so statínom, má sa na začiatku terapie a ďalej podľa odporúčaní pri príslušnom statíne urobiť vyšetrenie hepatálnych enzýmov (pozri časť 4.8).

V skúšaní IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bolo 18 144 pacientov s ICHS a príhodou AKS v anamnéze randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10/40 mg denne (n = 9 067) alebo simvastatínu 40 mg denne (n = 9 077). Počas mediánu sledovania 6,0 rokov bola incidencia konšekutívnych zvýšení transamináz ($\geq 3 \times$ HHN) pri ezetimibe/simvastatíne 2,5 % a pri simvastatíne 2,3 % (pozri časť 4.8).

V kontrolovanej klinickej štúdií, v ktorej bolo viac ako 9 000 pacientov s chronickým ochorením obličiek (CHOO) randomizovaných na užívanie ezetimibu 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu denne (n = 4 650) alebo placebo (n = 4 620) (medián sledovaného obdobia 4,9 rokov), bol výskyt konšekutívnych zvýšení transamináz ($> 3 \times$ HHN) 0,7 % pre ezetimib v kombinácii so simvastatínom a 0,6 % pre placebo (pozri časť 4.8).

Kostrový sval

Pri použití ezetimibu po uvedení na trh sa vyskytli prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala statín súbežne s ezetimibom. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo po pridaní ezetimibu k iným látkam, u ktorých je známa súvislosť so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov alebo ak je potvrdená hladinou kreatínfosfokinázy (CPK) $> 10 \times$ HHN, podávanie Ezenu 10 mg, akéhokoľvek statínu a akýchkoľvek iných týchto látok, ktoré pacient užíva súbežne, musí byť okamžite ukončené. Všetci pacienti, u ktorých sa začína s terapiou Ezenom 10 mg, musia byť informovaní o riziku myopatie a o tom, že majú okamžite hlásiť akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

V skúšaní IMPROVE-IT bolo 18 144 pacientov s ICHS a príhodou AKS v anamnéze randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10/40 mg denne (n = 9 067) alebo simvastatínu 40 mg denne (n = 9 077). Počas mediánu sledovania 6,0 rokov bola incidencia myopatie pri ezetimibe/simvastatíne 0,2 % a pri simvastatíne 0,1 %, pričom myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť s hladinou CK v sére $\geq 10 \times$ HHN alebo 2 konšekutívne pozorovania hladiny CK ≥ 5 a $< 10 \times$ HHN. Incidencia rabdomyolýzy bola pri ezetimibe/simvastatíne 0,1 % a pri simvastatíne 0,2 %, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť s hladinou CK v sére $\geq 10 \times$ HHN s dôkazom poškodenia obličiek, $\geq 5 \times$ HHN a $< 10 \times$ HHN počas 2 konšekutívnych udalostí s dôkazom poškodenia obličiek alebo hladinou CK $\geq 10,000$ IU/l bez dôkazu poškodenia obličiek (pozri časť 4.8).

V klinickom skúšaní, v ktorom bolo viac ako 9 000 pacientov s CHOO randomizovaných na užívanie ezetimibu 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu denne (n = 4 650) alebo placebo (n = 4 620) (medián sledovaného obdobia 4,9 rokov), bol výskyt myopatie/rabdomyolýzy 0,2 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % pri placebe (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu sa u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene Ezen 10 mg neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť ezetimibu u pacientov vo veku 6 až 10 rokov s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou sa hodnotila v 12-týždňovom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom. Účinky ezetimibu počas obdobia liečby > 12 týždňov neboli v tejto vekovej skupine skúmané (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Ezetimib sa neskúmal u pacientov mladších ako 6 rokov (pozri časti 4.2 a 4.8).

Účinnosť a bezpečnosť ezetimibu podávaného spolu so simvastatínom u pacientov vo veku 10 až 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) sa hodnotila v kontrolovanom klinickom skúšaní u dospievajúcich chlapcov (Tannerovo štádium II alebo vyššie) a dievčat, ktoré boli minimálne 1 rok po menarché.

V tejto limitovanej kontrolovanej štúdií nebol u dospelých chlapcov alebo dievčat vo všeobecnosti žiadny zistiteľný vplyv na rast alebo sexuálne dozrievanie, ani akýkoľvek vplyv na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat. Účinky ezetimibu na rast a sexuálne dozrievanie počas liečebného obdobia > 33 týždňov sa však neštudovali (pozri časti 4.2 a 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného spolu s dávkami simvastatínu nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného spolu so simvastatínom sa u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov neštudovali (pozri časti 4.2 a 4.8).

Dlhodobá účinnosť liečby ezetimibom u pacientov mladších ako 17 rokov na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa neštudovala.

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi nebola stanovená.

Ak je u pacienta užívajúceho ezetimib a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

Cyklosporín

Ak sa začína podávať ezetimib počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Ezen 10 mg a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

Antikoagulancia

Ak je Ezen 10 mg pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo k fluindiónu, je potrebné náležite monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio, INR) (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V predklinických štúdiách sa preukázalo, že ezetimib neindukuje enzýmy cytochrómu P450, ktoré metabolizujú lieky. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

V klinických štúdiách interakcií nemal ezetimib žiadny vplyv na farmakokinetiku súbežne podávaného dapsonu, dextrometorfánu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín podávaný s ezetimibom nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

Antacidá

Súbežné podávanie antacid znížilo mieru absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny vplyv na jeho biologickú dostupnosť. Toto zníženie miery absorpcie sa nepovažuje za klinicky významné.

Cholestyramín

Súbežné podávanie cholestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približne o 55 %. Prírastok zníženia LDL cholesterolu (LDL-C)

v dôsledku pridania ezetimibu k cholestyramínu môže byť touto interakciou zmenšený (pozri časť 4.2).

Fibráty

U pacientov užívajúcich fenofibrát a ezetimib si má byť lekár vedomý možného rizika cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak je u pacienta užívajúceho ezetimib a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo celkové koncentrácie ezetimibu (približne 1,5 resp. 1,7-násobne).

Súbežné podávanie ezetimibu s inými fibrátmi sa neštudovalo.

Fibráty môžu zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče a tým viesť k cholelitiáze. V štúdiách na zvieratách ezetimib niekedy zvýšil cholesterol v žlčnikovej žlči, nie však u všetkých druhov (pozri časť 5.3). Litogénne riziko spojené s terapeutickým použitím ezetimibu nie je možné vylúčiť.

Statíny

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom, simvastatínom, pravastatínom, lovastatínom, fluvastatínom alebo rosuvastatínom sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Cyklosporín

V štúdiu 8 pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu >50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu mala jednorazová 10-mg dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozsah 2,3 až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou, ktorá dostávala samotný ezetimib v inej štúdiu (n=17). V inej štúdiu mal pacient s transplantovanou obličkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorý užíval cyklosporín a inú mnohopočetnú liečbu, 12-násobne vyššiu expozíciu k celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolami užívajúcimi samotný ezetimib. V 2-dobej skríženej štúdiu s 12 zdravými jedincami viedlo denné podávanie 20 mg ezetimibu počas 8 dní s jednorazovou 100-mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému 15 % nárastu AUC cyklosporínu (rozmedzie 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100-mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia efektu súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou sa nevykonala. Ak sa začína podávať ezetimib pri liečbe cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich ezetimib a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

Antikoagulancia

V štúdiu 12 zdravých dospelých mužov nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg raz denne) významný účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh však bolo hlásené zvýšenie INR u pacientov, u ktorých bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo fluindiónu. Ak je ezetimib pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo fluindiónu, je potrebné náležite monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ezen 10 mg súbežne podávaný so statínom je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3), oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného statínu.

Gravidita

Ezen 10 mg sa má podávať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách s ezetimibom v monoterapii nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Ezen 10 mg sa nemá užívať počas dojčenia. Štúdie na potkanoch preukázali, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka potkanov. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského materského mlieka.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinického skúšania účinkov ezetimibu na fertilitu u ľudí. Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu u samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa však má vziať do úvahy, že bol hlásený závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (klinické štúdie a skúsenosti po uvedení lieku na trh)

V klinických štúdiách trvajúcich do 112 týždňov bol denne podávaný ezetimib 10 mg samostatne 2 396 pacientom, so statínom 11 308 pacientom alebo s fenofibrátom 185 pacientom. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne a prechodné. Celková incidencia nežiaducich účinkov bola pri ezetimibe a placebe podobná. Podobne, počet prerušení účasti v štúdiu z dôvodu nežiaducich účinkov bol pre ezetimib a placebo porovnateľný.

Ezetimib podávaný samostatne alebo spolu so statínom

U pacientov liečených ezetimibom (N = 2 396) a vo väčšej miere ako pri placebe (N = 1 159), alebo u pacientov liečených ezetimibom podávaným spolu so statínom (N = 11 308) a vo väčšej miere ako pri podávaní samotného statínu (N = 9 361) sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh boli odvodené z hlásení pri podávaní ezetimibu samostatne alebo so statínom. Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s ezetimibom (v monoterapii alebo podávaným súběžne so statínom) alebo pri užívaní samotného ezetimibu alebo ezetimibu so statínom po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke 1. Tieto reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	precitlivenosť vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	
Neznáme	depresia
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesť hlavy

Menej časté	parestézia
Neznáme	závrat
Poruchy ciev	
Menej časté	nával tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	kašeľ
Neznáme	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	bolesť brucha, hnačka, nadúvanie
Menej časté	dyspepsia, gastroezofageálny reflux, nevoľnosť, sucho v ústach, gastritída
Neznáme	pankreatitída, zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	hepatitída, cholelitiáza, cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	pruritus, vyrážka, urtikária
Neznáme	multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	myalgia
Menej časté	artralgia, svalové kŕče, bolesť šije, bolesť chrbta, svalová slabosť, bolesť v končatine
Neznáme	myopatia/rabdomyolýza (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	únava
Menej časté	bolesť na hrudi, bolesť, asténia, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zvýšená ALT a/alebo AST
Menej časté	zvýšená CK v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza, abnormálny výsledok vyšetrenia funkcie pečene

Ezetimib podávaný súbežne s fenofibrátom

Poruchy gastrointestinálneho traktu: bolesť brucha (časté).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou bolo liečených 625 pacientov počas obdobia do 12 týždňov a 576 pacientov počas obdobia do 1 roka. V tejto štúdiu 172 pacientov liečených ezetimibom a fenofibrátom dokončilo 12 týždňov liečby a 230 pacientov liečených ezetimibom a fenofibrátom (vrátane 109 pacientov, ktorí počas prvých 12 týždňov dostávali samotný ezetimib) dokončilo 1 rok liečby. Táto štúdia nebola usporiadaná tak, aby porovnávala liečebné skupiny podľa zriedkavých nežiaducich účinkov. Hodnoty incidencie (95 % IS) klinicky významných zvýšení (> 3 x HHN, konsekutívne) sérových transamináz upravené na expozíciu liečbe boli 4,5 % (1,9; 8,8) pre monoterapiu fenofibrátom a 2,7 % (1,2; 5,4) pre ezetimib podávaný spolu s fenofibrátom. Zodpovedajúce hodnoty incidencie pre cholecystektómiu boli 0,6 % (0,0; 3,1) pre monoterapiu fenofibrátom a 1,7 % (0,6; 4,0) pre ezetimib podávaný spolu s fenofibrátom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pediatrická populácia (vo veku 6 až 17 rokov)

V štúdiu zahŕňajúcej pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou (n = 138) sa zvýšenia ALT a/alebo AST (≥ 3 x HHN, konsekutívne) pozorovali u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Zvýšenie CPK (≥ 10 x HHN) sa neobjavilo. Neboli hlásené prípady myopatie. V separátnej štúdiu zahŕňajúcej adolescentných pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s HeFH (n = 248) sa zvýšenia ALT a/alebo AST (≥ 3 x HHN, konsekutívne) pozorovali u 3 % pacientov (4 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine s monoterapiou simvastatínom. Zvýšenie CPK (≥ 10 násobok HHN) sa pozorovalo u 2 % pacientov (2 pacienti)

liečených ezetimibom/simvastatínom a u 0 % v skupine s monoterapiou simvastatínom. Neboli hlásené prípady myopatie.

Tieto štúdie neboli vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich liekových reakcií.

Pacienti s ICHS a príhodou AKS v anamnéze

V štúdiu IMPROVE-IT (pozri časť 5.1) zahŕňajúcej 18 144 pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom v dávke 10/40 mg (n = 9 067, z ktorých 6 % bolo vytitrovaných na ezetimib/simvastatín 10/80 mg) alebo simvastatínom 40 mg (n = 9 077, z ktorých 27 % bolo vytitrovaných na simvastatín 80 mg), boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 6,0 rokov podobné. Miery prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov boli 10,6 % u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom a 10,1 % u pacientov liečených simvastatínom. Incidencia myopatie bola u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom 0,2 % a u pacientov liečených simvastatínom 0,1 %, pričom myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť s hladinou CK v sére $\geq 10x$ HHN alebo 2 konšekutívne pozorovania hladiny CK ≥ 5 a $< 10x$ HHN. Incidencia rabdomyolýzy bola pri ezetimibe/simvastatíne 0,1 % a pri simvastatíne 0,2 %, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť s hladinou CK v sére $\geq 10x$ HHN s dôkazom poškodenia obličiek, $\geq 5x$ HHN a $< 10x$ HHN počas 2 konšekutívnych udalostí s dôkazom poškodenia obličiek alebo hladinou CK $\geq 10,000$ IU/l bez dôkazu poškodenia obličiek. Incidencia konšekutívnych zvýšení transamináz (≥ 3 x HHN) bola 2,5 % pri ezetimibe/simvastatíne a 2,3 % pri simvastatíne. (Pozri časť 4.4). Nežiaduce účinky súvisiace so žľazníkom boli hlásené u 3,1 % pacientov s ezetimibom/simvastatínom oproti 3,5 % pacientov so simvastatínom. Incidencia hospitalizácií z dôvodu cholecystektómie bola v oboch liečebných skupinách 1,5 %. Rakovina (definovaná ako akákoľvek nová malignita) sa počas skúšania diagnostikovala u 9,4 % pacientov s ezetimibom/simvastatínom oproti 9,5 % pacientov so simvastatínom.

Pacienti s CHOO

V štúdiu ochrany srdca a obličiek (*Study of Heart and Renal Protection*, SHARP) (pozri časť 5.1), do ktorej bolo zapojených viac ako 9 000 pacientov liečených kombináciou fixných dávok ezetimibu 10 mg s 20 mg simvastatínu denne (n = 4 650) alebo placebo (n = 4 620), boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 4,9 rokov porovnateľné. V tomto skúšaní sa zaznamenávali len závažné nežiaduce udalosti a prerušenia liečby z dôvodu akýchkoľvek nežiaducich udalostí. Miery prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí boli porovnateľné (10,4 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom, 9,8 % u pacientov liečených placebo). Výskyt myopatie/rabdomyolýzy bol 0,2 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % u pacientov liečených placebo. Konšekutívne zvýšenia transamináz (> 3 x HHN) sa objavili u 0,7 % pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom v porovnaní s 0,6 % pacientov liečených placebo (pozri časť 4.4). V tomto skúšaní sa neobjavili žiadne štatisticky významné zvýšenia výskytu vopred špecifikovaných nežiaducich udalostí vrátane rakoviny (9,4 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom, 9,5 % pri placebe), hepatitídy, cholecystektómie alebo komplikácií žlčových kameňov alebo pankreatitídy.

Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických skúšaní monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 3 x HHN, konšekutívne) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebo (0,3 %). V skúšaníach súbežného podávania bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so statínom a 0,4 % u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a vrátili sa do východiskových hodnôt po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaníach bola CPK > 10 x HHN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov, ktorí dostávali ezetimib samotný oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali súbežne ezetimib a statín oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorí dostávali samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou vetvou (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nevyskytla nadmerná myopatia alebo rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bolo podávanie ezetimibu 15 zdravým jedincom v dávke 50 mg/deň až po dobu 14 dní alebo 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou v dávke 40 mg/deň až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. Po jednorazovej perorálnej dávke 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myši a 3 000 mg/kg u psov sa u týchto zvierat nepozorovala žiadna toxicita. Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom, väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. V prípade predávkovania treba použiť symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné látky upravujúce lipidy; ATC kód: C10AX09.

Mechanizmus účinku

Ezetimib patrí do novej triedy látok znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je aktívny po perorálnom podaní a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín látok znižujúcich cholesterol (napr. statínov, adsorbentov žľových kyselín [živíc], fibrátov a rastlinných stanolov). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem sliznice tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženej dodávke črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni a spolu týmito odlišnými mechanizmami poskytujú doplňujúcu redukciu cholesterolu. V dvojtyždňovej klinickej štúdiu u 18 hypercholesterolemických pacientov inhiboval ezetimib v porovnaní s placebom absorpciu cholesterolu v čreve o 54 %.

Farmakodynamické účinky

Na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu sa vykonali série predklinických štúdií. Ezetimib inhiboval absorpciu [¹⁴C]-cholesterolu, pričom nemal žiadny účinok na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žľových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového-C a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C.

Podávanie ezetimibu so statínom je účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ICHS a príhodou AKS v anamnéze.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných klinických štúdiách ezetimib v monoterapii aj súbežne podávaný so statínom významne znížil celkový cholesterol (celkový-C), LDL-C, apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a zvýšil cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (HDL-C) u pacientov s hypercholesterolémiou.

Primárna hypercholesterolémia

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdiu u 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu statínom a nedosiahli cieľovú hladinu LDL-C podľa „National

Cholesterol Education Program (NCEP)“ (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl] v závislosti od vstupných hodnôt) boli pacienti randomizovaní tak, aby dostávali k doterajšej liečbe statínom buď ezetimib 10 mg alebo placebo.

Spomedzi pacientov liečených statínmi, ktorí pri vstupe do štúdie nespĺňali cieľovú hladinu LDL-C (~82 %), dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C na konci štúdie 72 % pacientov randomizovaných pre ezetimib a 19 % pacientov randomizovaných pre placebo. Korešpondujúce zníženia LDL-C boli významne rozdielne (25 % pre ezetimib a 4 % pre placebo). Okrem toho, ezetimib pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom v porovnaní s placebom významne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C. Ezetimib alebo placebo pridané k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 % resp. 0 % oproti východiskovým hodnotám.

V 2 dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných, 12-týždňových štúdiách u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou ezetimib 10 mg v porovnaní s placebom významne znížil celkový-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %). Navyše ezetimib nemal žiadny účinok na plazmatické koncentrácie v tukoch rozpustných vitamínov A, D a E, nemal žiadny účinok na protrombínový čas a tak, ako ostatné látky znižujúce lipidy, neovplyvnil tvorbu adrenokortikálneho steroidného hormónu.

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdii (ENHANCE) bolo 720 pacientov s HeFH randomizovaných na ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (n = 357) alebo na simvastatín 80 mg (n = 363) počas 2 rokov. Primárnym cieľom štúdie bolo preskúmať účinok kombinovanej liečby ezetimib/simvastatín na hrúbku vrstvy intima-média (intima-media thickness, IMT) krčnej tepny v porovnaní s monoterapiou simvastatínom. Vplyv tohto zástupného markera na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nie je stále preukázaný.

Primárny cieľový ukazovateľ, zmena strednej hodnoty IMT všetkých 6 segmentov krčnej tepny mieraná ultrazvukom v B móde, sa medzi 2 liečebnými skupinami významne nelíšil (p = 0,29). Počas 2-ročného trvania štúdie sa hrúbka vrstvy intima-média zväčšila o 0,0111 mm pri ezetimibe 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (východisková stredná hodnota karotickej IMT 0,68 mm) a o 0,0058 mm pri samotnom simvastatíne 80 mg (východisková stredná hodnota karotickej IMT 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg znížil LDL-C, celkový-C, Apo B a TG významne viac ako simvastatín 80 mg. Percentuálne zvýšenie HDL-C bolo podobné pre obe liečebné skupiny. Nežiaduce reakcie hlásené pre ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg boli zhodné s jeho známym bezpečnostným profilom.

Pediatrická populácia

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii bolo 138 pacientov (59 chlapcov a 79 dievčat), vo veku 6 až 10 rokov (priemerný vek 8,3 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou s východiskovými hladinami LDL-C medzi 3,74 a 9,92 mmol/l, randomizovaných buď na ezetimib 10 mg alebo na placebo počas 12 týždňov.

V 12. týždni ezetimib v porovnaní s placebom významne znížil celkový-C (-21 % oproti 0 %), LDL-C (-28 % oproti -1 %), Apo B (-22 % oproti -1 %), a non-HDL-C (-26 % oproti 0 %). Výsledky pri týchto 2 liečebných skupinách boli podobné pre TG a HDL-C (-6 % oproti +8 % a +2 % oproti +1 %).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii bolo 142 chlapcov (Tannerovo štádium II a vyššie) a 106 dievčat po menarche, vo veku 10 až 17 rokov (priemerný vek 14,2 rokov) s HeFHs východiskovými hladinami LDL-C medzi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizovaných buď na ezetimib 10 mg podávaný spolu so simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) alebo na samotný simvastatín (10, 20 alebo 40 mg) počas 6 týždňov, ďalej na ezetimib podávaný spolu so simvastatínom 40 mg alebo na samotný simvastatín 40 mg počas ďalších 27 týždňov a následne na otvorené súběžné podávanie ezetimibu a simvastatínu (10, 20 alebo 40 mg) počas ďalších 20 týždňov.

V 6. týždni ezetimib podávaný spolu so simvastatínom (všetky dávky) v porovnaní so samotným simvastatínom (všetky dávky) významne znížil celkový-C (38 % oproti 26 %), LDL-C (49 % oproti

34 %), Apo B (39 % oproti 27 %), a non-HDL-C (47 % oproti 33 %). Výsledky týchto liečebných skupín boli podobné pre TG (-17 % oproti -12 %) a HDL-C (+7 % oproti +6 %). V 33. týždni boli výsledky konzistentné s výsledkami zo 6. týždňa a signifikantne viac pacientov užívajúcich ezetimib a simvastatín 40 mg (62 %) dosiahlo ideálny cieľ podľa NCEP APP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) pre LDL-C v porovnaní s pacientmi užívajúcimi samotný simvastatín 40 mg (25 %). V 53. týždni, na konci otvoreného predĺženia, boli účinky na lipidové parametre zachované.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného spolu s dávkami simvastatínu nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali. Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného spolu so simvastatínom sa u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov neštudovala.

Dlhodobá účinnosť terapie s ezetimibom u pacientov mladších ako 17 rokov na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa neštudovala.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Skúšanie IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bolo multicentrickou, randomizovanou, dvojito zaslepenou štúdiou s aktívnym komparátorom zahŕňajúcou 18 144 pacientov zaradených v priebehu 10 dní od hospitalizácie z dôvodu AKS, buď akútneho infarktu myokardu (IM) alebo nestabilná angína pectoris (NAP). Pacienti mali v čase AKS LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), ak neužívali liečbu na zníženie tukov alebo ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l), ak užívali liečbu na zníženie tukov. Všetci pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10/40 mg (n = 9 067) alebo simvastatínu 40 mg (n = 9 077) a sledovaní počas mediánu 6,0 rokov.

Priemerný vek pacientov bol 63,6 rokov; 76 % bolo mužov, 84 % belochov a 27 % diabetikov. Priemerná hodnota LDL-C v čase príhody spĺňajúcej podmienky na zaradenie do štúdie bola 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u pacientov užívajúcich liečbu na zníženie tukov (n = 6 390) a 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u pacientov bez predchádzajúcej liečby na zníženie tukov (n = 11 594). Pred hospitalizáciou z dôvodu príhody AKS spĺňajúcej podmienky na zaradenie do štúdie bolo 34 % pacientov na liečbe statínom. U pacientov pokračujúcich v liečbe bola po 1 roku priemerná LDL-C 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) v skupine užívajúcej simvastatín v monoterapii. Hodnoty lipidov sa vo všeobecnosti určovali pre pacientov, ktorí pokračovali v skúšanej liečbe.

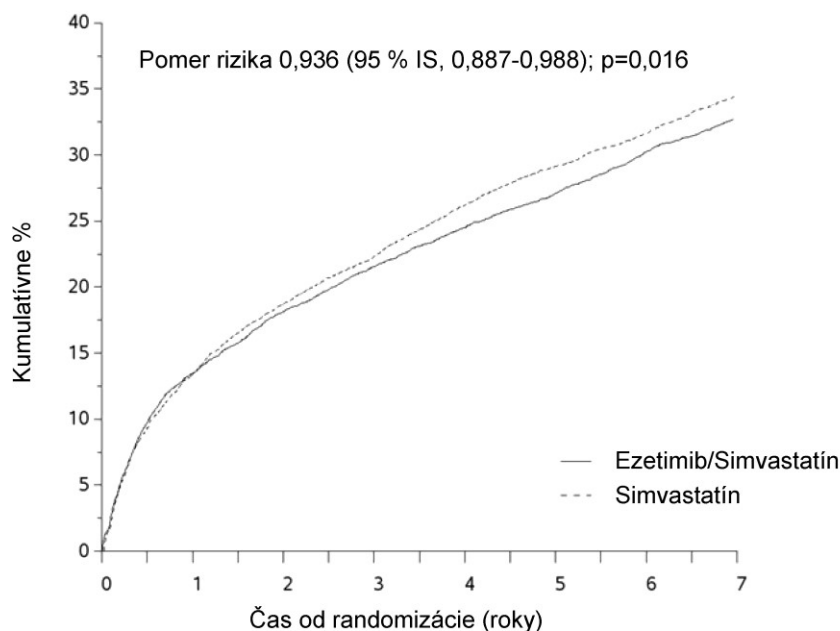
Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, veľkých koronárnych príhod (MCE [major coronary events], definované ako nefatálny IM, dokumentovaná NAP vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon, ktorý sa uskutočnil aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom súběžne so simvastatínom poskytla dodatočný prínos pri znižovaní primárneho cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, MCE a nefatálnej cievnej mozgovej príhody v porovnaní so samotným simvastatínom (zníženie relatívneho rizika 6,4 %, p = 0,016). Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 2 572 z 9 067 pacientov (7-ročná Kaplanova-Meierova [KM] hodnota 32,72 %) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a u 2 742 z 9 077 pacientov (7-ročná KM hodnota 34,67 %) v skupine užívajúcej samotný simvastatín. (Pozri obrázok 1 a tabuľku 2). Očakáva sa, že tento dodatočný prínos je podobný pri súběžnom podávaní s inými statínmi, u ktorých bolo preukázané, že sú účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod. Celková úmrtnosť sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila (pozri tabuľku 2).

Pre všetky typy cievnej mozgovej príhody sa pozoroval celkový prínos, avšak v skupine užívajúcej ezetimib so simvastatínom sa pozoroval nesignifikantný nárast hemoragickej cievnej mozgovej príhody v porovnaní so skupinou so samotným simvastatínom (pozri tabuľku 2). Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody pri podávaní ezetimibu súběžne s účinnejšími statínmi sa v dlhodobých štúdiách nehodnotilo.

Účinnosť liečby ezetimibom/simvastatínom bol vo všeobecnosti zhodný s celkovými výsledkami medzi mnohými podskupinami zahŕňajúcimi pohlavie, vek, rasu, diabetes mellitus v anamnéze,

východiskové hladiny lipidov, predchádzajúcu liečbu statínom, predchádzajúcu cievnu mozgovú príhodu a hypertenziu.

Obrázok 1: Účinok ezetimibu/simvastatínu na primárny zložený cieľový ukazovateľ kardiovaskulárneho úmrtia, MCE alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody



Osoby s rizikom	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimib/Simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301	1 906
Simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284	1 857

Tabuľka 2:

MCE podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu IMPROVE-IT

Výsledok	Ezetimib/Simvastatín 10/40 mg ^a (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg ^b (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M (%) ^c	n	K-M (%)		
Primárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti						
KV úmrtie, MCE a nefatálna cievna mozgová príhoda	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887 ; 0,988)	0,016

Výsledok	Ezetimib/Simvastatín 10/40 mg ^a (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg ^b (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M (%) ^c	n	K-M (%)		
Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti						
Úmrtie z dôvodu ICHS, nefatálny IM, naliehavá koronárna revaskularizácia po 30 dňoch	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847 ; 0,983)	0,016
MCE, nefatálna cievna mozgová príhoda, úmrtie (všetky príčiny)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903 ; 0,996)	0,035
KV úmrtie, nefatálny IM, NAP vyžadujúca hospitalizáciu, akákoľvek revaskularizácia, nefatálna cievna mozgová príhoda	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897 ; 0,996)	0,035

Výsledok	Ezetimib/Simvastatín 10/40 mg ^a (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg ^b (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M (%) ^c	n	K-M (%)		
Zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a vybrané cieľové ukazovatele účinnosti (prvý výskyt špecifikovanej príhody v akomkoľvek čase)						
Kardiovaskulárne úmrtie	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887 ; 1,127)	0,997
MCE						
Nefatálny IM	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798 ; 0,950)	0,002
NAP vyžadujúca hospitalizáciu	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846 ; 1,326)	0,618
Koronárna revaskularizácia po 30 dňoch	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886 ; 1,012)	0,107
Nefatálna cievna mozgová príhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678 ; 0,949)	0,010
IM (fatálny a nefatálny)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800 ; 0,950)	0,002
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734 ; 1,001)	0,052
Nehemoragická cievna mozgová príhoda ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670 ; 0,939)	0,007
Hemoragická cievna mozgová príhoda	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930 ; 2,040)	0,110
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914 ; 1,070)	0,782

^a 6 % bolo vytitrovaných na ezetimib/simvastatín 10/80 mg.

^b 27 % bolo vytitrovaných na simvastatín 80 mg.

^c Odhad v 7.roku podľa Kaplan-Meiera.

^d Zahŕňa ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo cievnu mozgovú príhodu neurčeného typu.

Prevenia veľkých vaskulárnych príhod (major vascular events, MVE) pri CHOO

Štúdia ochrany srdca a obličiek (*Study of Heart and Renal Protection, SHARP*) bola mnohonárodná randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia, ktorá sa vykonala u 9 438 pacientov

s CHOO, z ktorých tretina bola na začiatku štúdie na hemodialýze. Celkovo bolo 4 650 pacientov zaradených na kombináciu fixných dávok ezetimibu 10 mg s 20 mg simvastatínu a 4 620 na placebo a pacienti boli sledovaní počas mediánu 4,9 rokov. Priemerný vek pacientov bol 62 rokov a 63 % boli muži, 72 % boli pacienti kaukazskej rasy, 23 % boli diabetici a u nehemodialyzovaných pacientov bola priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m².

Neexistovali žiadne kritériá na zaradenie, ktoré sa týkali lipidov. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 108 mg/dl. Vráťane pacientov, ktorí už viac neužívali skúšaný liek, došlo po 1 roku k zníženiu hladiny LDL-C samotným simvastatínom 20 mg o 26 % a ezetimibom 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu o 38 % v porovnaní s placebom.

Primárnym porovnaním špecifikovaným protokolom štúdie SHARP bola analýza podľa zámeru liečiť (*intention to treat*) MVE (definované ako nefatálny IM alebo kardiálne úmrtie, cievna mozgová príhoda alebo akákoľvek revaskularizačná procedúra) len u tých pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní do skupiny s ezetimibom v kombinácii so simvastatínom (n = 4 193) alebo do skupiny s placebom (n = 4 191). Sekundárne analýzy zahŕňali rovnaký kompozitný ukazovateľ analyzovaný v celej kohorte randomizovanej (na začiatku štúdie alebo po 1. roku) na ezetimib v kombinácii so simvastatínom (n = 4 650) alebo na placebo (n = 4 620), ako aj zložky tohto kompozitného ukazovateľa.

Analýza primárneho cieľového ukazovateľa preukázala, že ezetimib v kombinácii so simvastatínom významne znížil riziko MVE (749 pacientov s príhodami v skupine s placebom oproti 639 v skupine s ezetimibom v kombinácii so simvastatínom) s relatívnym znížením rizika o 16 % (p = 0,001).

Tento dizajn štúdie však neumožňoval zistiť separátne prínos samotného ezetimibu k účinnosti významne znížiť riziko MVE u pacientov s CHOO.

Jednotlivé zložky MVE u všetkých randomizovaných pacientov sú uvedené v tabuľke 3. Ezetimib v kombinácii so simvastatínom významne znížil riziko cievnej mozgovej príhody a akejkoľvek revaskularizácie, s nevýznamnými číselnými odlišnosťami podporujúcimi ezetimib v kombinácii so simvastatínom pri nefatálnom IM a kardiálnom úmrtí.

Tabuľka 3:

MVE podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu SHARP^a

Výsledok	Ezetimib/ simvastatín 10/20 mg (N = 4 650)	Placebo (N = 4 620)	Pomer rizika (IS 95 %)	Hodnota p
MVE	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77; 0,94)	0,001
Nefatálny IM	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66; 1,05)	0,12
Kardiálna smrť	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78; 1,10)	0,38
Akákoľvek cievna mozgová príhoda	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66; 0,99)	0,038
Nehemoragická cievna mozgová príhoda	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60; 0,94)	0,011
Hemoragická cievna mozgová príhoda	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78; 1,86)	0,40
Akákoľvek revaskularizácia	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68; 0,93)	0,004
Veľké aterosklerotické príhody (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74; 0,94)	0,002

^a Analýza podľa zámeru liečiť u všetkých pacientov v štúdiu SHARP randomizovaných na ezetimib v kombinácii so simvastatínom alebo placebo buď na začiatku alebo po 1. roku.

^b MAE; definované ako kombinácia nefatálneho IM, koronárneho úmrtia, nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo akejkoľvek revaskularizácie.

Absolútne zníženie LDL cholesterolu dosiahnuté ezetimibom v kombinácii so simvastatínom bolo nižšie medzi pacientmi s nižšou východiskovou hladinou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a pacientmi na dialýze na začiatku štúdie ako u ostatných pacientov a zodpovedajúce zníženia rizika v týchto 2 skupinách boli zoslabené.

HoFH

Dvojito zaslepená, randomizovaná, 12-týždňová štúdia zahŕňala 50 pacientov s klinickou a/alebo genotypovou diagnózou HoFH, ktorí dostávali atorvastatín alebo simvastatín (40 mg) so súbežnou LDL aferézou alebo bez nej. Ezetimib podávaný súbežne s atorvastatínom (40 alebo 80 mg) alebo simvastatínom (40 alebo 80 mg) signifikantne znížil LDL-C o 15 % v porovnaní so zvýšením dávky simvastatínu alebo atorvastatínu od 40 do 80 mg pri monoterapii.

Homozygotná sitosterolémia (fytosterolémia)

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdií bolo randomizovaných 37 pacientov s homozygotnou sitosterolémiou tak, že dostávali ezetimib 10 mg (n = 30) alebo placebo (n = 7). Niektorí pacienti dostávali inú liečbu (napr. statíny, živice). Ezetimib signifikantne znížil dva hlavné rastlinné steroly, sitosterol o 21 % a kampesterol o 24 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Účinky zníženia sitosterolu na morbiditu a mortalitu v tejto populácii nie sú známe.

Aortálna stenóza (AS)

Multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia „Simvastatín a ezetimib na liečbu aortálnej stenózy“ (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS) s mediánom trvania 4,4 rokov sa uskutočnila u 1 873 pacientov s asymptomatickou AS zdokumentovanou pomocou Dopplerovho merania maximálnej rýchlosti prúdenia aortou v rozmedzí 2,5 až 4,0 m/s. Do štúdie boli zaradení len tí pacienti, u ktorých sa zvažilo, že nie je potrebná liečba statínmi za účelom zníženia rizika aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali placebo alebo im bol denne súbežne podávaný ezetimib 10 mg a simvastatín 40 mg.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola kombinácia MCE pozostávajúca z kardiovaskulárneho úmrtia, chirurgickej náhrady aortálnej chlopne (aortic valve replacement, AVR), kongestívneho srdcového zlyhania (congestive heart failure, CHF) v dôsledku progresie AS, nefatálneho IM, bypassu koronárnej artérie (coronary artery bypass grafting, CABG), perkutánnej koronárnej intervencie (percutaneous coronary intervention, PCI), hospitalizácie pre NAP a nehemoragickej cievnej mozgovej príhody. Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli kombinácie podskupín kategórií udalostí primárneho cieľového ukazovateľa.

Ezetimib/simvastatín 10/40 mg v porovnaní s placebom signifikantne neznížili riziko MCE. Primárny výsledok sa vyskytol u 333 pacientov (35,3 %) v skupine ezetimib/simvastatín a u 355 pacientov (38,2 %) v skupine s placebom (pomer rizika v skupine ezetimib/simvastatín 0,96; 95% IS: 0,83, 1,12; p = 0,59). AVR sa uskutočnila u 267 pacientov (28,3 %) v skupine ezetimib/simvastatín a u 278 pacientov (29,9 %) v skupine s placebom (pomer rizika 1,00; 95% IS: 0,84, 1,18; p = 0,97). V skupine ezetimib/simvastatín (n = 148) malo menej pacientov ischemické kardiovaskulárne príhody ako v skupine s placebom (n = 187) (pomer rizika 0,78; 95% IS: 0,63, 0,97; p = 0,02) predovšetkým kvôli menšiemu počtu pacientov, ktorí podstúpili bypass koronárnej artérie.

V skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín sa častejšie vyskytovala rakovina (105 oproti 70, p = 0,01). Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, pretože vo väčšom skúšaní SHARP sa celkový počet pacientov s akýmkoľvek výskytom rakoviny (438 pri ezetimibe/simvastatíne oproti 439 v skupine s placebom) nelíšil. Okrem toho, v skúšaní IMPROVE-IT sa celkový počet pacientov s akoukoľvek novou malignitou (853 v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín oproti 863 v skupine so simvastatínom) signifikantne nelíšil a preto zistenia zo skúšania SEAS nie je možné potvrdiť skúšaním SHARP alebo IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a extenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahne ezetimib-glukuronid za 1 až 2 hodiny a ezetimib za 4 až 12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť ezetimibu nemôže byť stanovená, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekciu.

Súbežné podávanie jedla (s vysokým obsahom tuku alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť ezetimibu podávaného ako ezetimib 10 mg v tabletoch. Ezetimib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

99,7 % ezetimibu a 88 až 92 % ezetimib-glukuronidu sa viaže na ľudské plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Ezetimib je primárne metabolizovaný v tenkom čreve a v pečeni cez konjugáciu na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých vyšetovaných druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné od liečiva odvodené zlúčeniny detekované v plazme a tvoria približne 10 až 20 % (ezetimib) a 80 až 90 % (ezetimib-glukuronid) celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sú pomaly eliminované z plazmy s dokázaným signifikantným enterohepatálnym obehom. Počas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Eliminácia

Po perorálnom podaní ^{14}C -ezetimibu (20 mg) ľudským jedincom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkovej rádioaktivity v plazme. Približne 78 % podanej rádioaktivity sa počas 10 dní vylúčilo do stolice a 11 % do moču. Po 48 hodinách neboli v plazme zistiteľné žiadne úrovne rádioaktivity.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika ezetimibu je podobná u ≥ 6 ročných detí a dospelých. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu < 6 rokov nie sú k dispozícii. Klinická skúsenosť u pediatrických a adolescentných pacientov zahŕňa pacientov s HoFH, HeFH alebo sitosterolémiou.

Staršie osoby

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú asi 2-násobne vyššie u starších (≥ 65 ročných) ako u mladých (18 až 45 ročných). Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú porovnateľné u starších a mladých jedincov liečených ezetimibom. Preto u starších úprava dávkovania nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej dávky 10-mg ezetimibu stúpla u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými jedincami priemerná AUC celkového ezetimibu približne 1,7-krát. V 14-dňovej štúdií opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) stúpla priemerná AUC celkového ezetimibu v 1. a 14. deň štvornásobne v porovnaní so zdravými jedincami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene úprava dávkovania nie je potrebná. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa u týchto pacientov ezetimib neodporúča (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej 10-mg dávky ezetimibu stúpla priemerná AUC celkového ezetimibu u pacientov s ťažkým renálnym ochorením ($n=8$; priemerný klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min/1,73 m²) v porovnaní so zdravými jedincami ($n=9$) približne 1,5-krát. Tento výsledok nie je považovaný za klinicky významný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek úprava dávkovania nie je potrebná.

Ďalší pacient v tejto štúdií (prijemca transplantovanej obličky, ktorý dostával mnohopočetnú liečbu vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne vyššiu expozíciu k celkovému ezetimibu.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú mierne vyššie (približne 20 %) u žien ako u mužov. Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú porovnateľné u mužov a žien liečených ezetimibom. Preto vzhľadom na pohlavie úprava dávkovania nie je potrebná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadne cieľové orgány pre toxické účinky. U psov liečených 4 týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žlčníkovej žlči zvýšila 2,5 až 3,5-krát. V jeden rok trvajúcej štúdiu na psoch, ktoré dostávali dávky až do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity pri terapeutickom použití ezetimibu sa nedá vylúčiť.

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov boli pozorované toxické účinky v podstate tie isté, aké sú typicky spojené s užívaním statínov. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako pozorované pri liečbe samostatnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám kombinovanej liečby. V klinických štúdiách sa neobjavili žiadne takéto interakcie. Myopatie sa objavili u potkanov až po vystavení dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako ľudské terapeutické dávky (približne 20x AUC pre statíny a 500 až 2 000x AUC pre aktívne metabolity).

V sérii *in vivo* a *in vitro* hodnotení ezetimib podávaný samostatne alebo v kombinácii so statínmi neprejavil žiadny genotoxický potenciál. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne. Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samic potkanov, ani sa nezistila jeho teratogenita u potkanov alebo u králikov a nemal ani vplyv na prenatalný alebo postnatalný vývoj. U gravidných potkanov a králikov, ktorí dostali opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nebolo teratogénne u potkanov. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet deformít skeletu (spojené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Podávanie ezetimibu v kombinácii s lovastatínom malo za následok embryoletálne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
laurylsíran sodný
povidón K-30 (E1201)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Aclar/PVC – Al fóliové blistre alebo PVC/PVDC – Al fóliové blistre alebo PVC/PE/PVDC – Al fóliové blistre.

Veľkosti balenia: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0197/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. mája 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. marca 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022