

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Elanix 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 64,1 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bele do skoraj bele ovalne tablete (7,4 mm x 4,0 mm), ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "10", na drugi strani pa "EZT".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

Zdravilo Elanix je v kombinaciji z inhibitorjem HMG-CoA reduktaze (statinom) indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo, kadar pri njih zdravljenje s samim statinom ne zadostuje.

Samostojno zdravljenje z zdravilom Elanix je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo, kadar uporaba statina ni primerna ali kadar bolnik statina ne prenaša.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Zdravilo Elanix je indicirano za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke (glejte poglavje 5.1) pri bolnikih s koronarno boleznijo srca (*Coronary Heart Disease - CHD*) in anamnezo akutnega koronarnega sindroma (*Acute Coronary Syndrome - ACS*), kadar je dodano že obstoječemu zdravljenju s statinom ali uvedeno sočasno s statinom.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravilo Elanix je v kombinaciji s statinom indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Bolniki lahko prejemajo tudi dodatno zdravljenje (npr. LDL aferezo).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za zniževanje ravni lipidov v krvi in mora s to dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Elanix.

Zdravilo bolnik jemlje peroralno. Priporočeni odmerek je ena 10-miligramska tableta zdravila Elanix na dan. Zdravilo Elanix lahko bolnik jemlje ob kateremkoli času dneva, s hrano ali brez nje.

Kadar zdravilo Elanix dodamo statinu, moramo uporabiti predpisan običajni začetni odmerek ustreznega statina ali pa zdravljenje nadaljevati z že določenim večjim odmerkom statina. Pri tem je treba upoštevati navodila za odmerjanje izbranega statina.

Uporaba pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi

Za dodatno zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi se lahko zdravilo Elanix v odmerku 10 mg uporablja s statinom z dokazano srčno-žilno koristjo.

Sočasna uporaba z izmenjevalci žolčnih kislin

Zdravilo Elanix je treba vzeti najmanj 2 uri pred uporabo izmenjevalcev žolčnih kislin ali najmanj 4 ure po njihovi uporabi.

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom specialista.

Otroci in mladostniki ≥ 6 let: Varnost in učinkovitost ezetimiba pri otrocih, starih 6 do 17 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pri uporabi zdravila Elanix skupaj s statinom je treba upoštevati navodila za odmerjanje statina pri otrocih.

Otroci < 6 let: Varnost in učinkovitost ezetimiba pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena po Child-Pughu 5 do 6) odmerkov ni treba prilagajati.

Pri bolnikih z zmerno (ocena po Child-Pughu 7 do 9) ali hudo (ocena po Child-Pughu > 9) motnjo delovanja jeter zdravljenje z zdravilom Elanix ni priporočljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

V primeru sočasne uporabe zdravila Elanix in statina vas prosimo, da preberete tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ta statin.

Med nosečnostjo in v času dojenja je sočasno zdravljenje z zdravilom Elanix in statinom kontraindicirano.

Sočasna uporaba zdravila Elanix in statina je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjanim trajnim povišanjem ravni serumskih transaminaz.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru sočasne uporabe zdravila Elanix in statina vas prosimo, da preberete tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ta statin.

Jetrni encimi

V preizkušanjih s kontrolno skupino pri bolnikih, ki so hkrati prejeli ezetimib in statin, so večkrat zapored opazili porast vrednosti transaminaz (≥ 3 -kratna zgornja meja normalnih vrednosti [ZMN]). Pri uporabi zdravila Elanix skupaj s statinom je treba opraviti preverjanja delovanja jeter ob začetku zdravljenja in nato v skladu s priporočili za ustrezen statin (glejte poglavje 4.8).

V študiji IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) so 18.144 bolnikov s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi randomizirali tako, da so prejeli ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg na dan ($n = 9.067$) ali simvastatin v odmerku 40 mg na dan ($n = 9.077$). V obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) je bila pri ezetimibu/simvastatinu pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($\geq 3x$ ZMN) 2,5 % in pri simvastatinu 2,3 % (glejte poglavje 4.8).

V kontrolirani klinični študiji, v kateri so več kot 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali tako, da so dnevno prejeli ezetimib v odmerku 10 mg v kombinaciji s simvastatinom v odmerku 20 mg ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$) (mediana čas spremljanja 4,9 let), je bila pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($> 3 x$ ZMN) pri ezetimibu v kombinaciji s simvastatinom 0,7 % in pri placebu 0,6 % (glejte poglavje 4.8).

Skeletne mišice

V obdobju trženja ezetimiba so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize.

Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rabdomiolize, je jemala statin sočasno z ezetimibom. O rabdomiolizi pa so zelo redko poročali pri zdravljenju samo z ezetimibom in zelo redko v primerih, ko so ezetimib dodali drugim zdravilom z znanim večjim tveganjem za pojav rabdomiolize. Če glede na mišične simptome obstaja sum, da gre za miopatijo ali če jo dokažemo s koncentracijo kreatin fosfokinaze (CPK) $>10 x$ ZMN, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Elanix, s katerimkoli statinom ali s katerimkoli od teh drugih zdravil, ki jih je bolnik sočasno jemal. Vse bolnike, ki so začeli z zdravljenjem z zdravilom Elanix, je treba seznaniti s tveganjem za pojav miopatije in jim dati navodilo, naj nemudoma sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost na dotik ali šibkost mišic (glejte poglavje 4.8).

V študiji IMPROVE-IT so 18.144 bolnikov s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi randomizirali tako, da so prejeli ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg na dan ($n = 9.067$) ali simvastatin v odmerku 40 mg na dan ($n = 9.077$). V obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) je znašala pojavnost miopatije pri ezetimibu/simvastatinu 0,2 % in pri simvastatinu 0,1 %. Miopatija je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti kreatin kinaze CK ≥ 10 -kratna ZMN ali dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN. Pojavnost rabdomiolize je znašala pri ezetimibu/simvastatinu 0,1 % in pri simvastatinu 0,2 %. Rabdomioliza je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN z znaki poškodbe ledvic, dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN z znaki poškodbe ledvic, ali vrednosti CK ≥ 10.000 i.e./l brez znakov poškodbe ledvic (glejte poglavje 4.8).

V klinični študiji, v kateri je bilo več kot 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo, so randomizirali jemanje ezetimiba v odmerku 10 mg v kombinaciji s simvastatinom v odmerku 20 mg na dan ($n = 4.650$) in placebo ($n = 4.620$) (mediana v obdobju spremljanja: 4,9 let), je incidenca miopatije/rabdomiolize znašala 0,2 % za ezetimib v kombinaciji s simvastatinom in 0,1 % pri placebu (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Ker vplivi povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter niso znani, uporaba zdravila Elanix pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost ezetimiba pri bolnikih, starih 6 do 10 let, s heterozigotno družinsko ali ne-družinsko hiperholesterolemijo so ocenili v 12-tedenski, s placebom nadzorovani kontrolirani klinični študiji. Učinkov ezetimiba za obdobja zdravljenja, daljša od 12 tednov niso preučevali pri tej starostni skupini (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Uporaba ezetimiba ni bila raziskana pri bolnikih, mlajših od 6 let (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Učinkovitost in varnost ezetimiba pri sočasni uporabi s simvastatinom pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 10 do 17 let, so ocenjevali v nadzorovanem kliničnem preizkušanju pri odraščajočih fantih (stopnja Tanner II ali višja) in dekletih vsaj eno leto po menarhi.

V tej manjši nadzorovani študiji pri odraščajočih fantih in dekletih večinoma ni bilo nobenega zaznavnega vpliva na rast ali spolno dozorevanje in nobenega vpliva na dolžino menstrualnega ciklusa pri dekletih. Vendar pa vpliv ezetimiba na rast in spolno dozorevanje v obdobju zdravljenja, ki je trajalo > 33 tednov, niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Varnosti in učinkovitosti zdravila Elanix pri sočasni uporabi s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Elanix pri sočasni uporabi s simvastatinom, pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Elanix v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila Elanix in fibratov nista bili dokazani.

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Elanix in fenofibrat, pojavi sum na prisotnost žolčnih kamnov, so indicirane preiskave žolčnika, z zdravljenjem pa je treba prenehati (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ciklosporin

V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Elanix. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Elanix in ciklosporin, je treba nadzorovati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulanti

Če zdravilo Elanix dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (*International Normalised Ratio* – mednarodno umerjeno razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo Elanix vsebuje natrij in laktozo

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450, ki presnavljajo zdravila. Med ezetimibom in zdravili, ki jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

V kliničnih študijah medsebojnih delovanj pri sočasni uporabi dapsona, dekstrometorfana, digoksina, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela), glipizida, tolbutamida ali midazolama ezetimib ni imel nobenega vpliva na njihovo farmakokinetiko. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko uporabnost ezetimiba.

Antacidi

Sočasna uporaba skupaj z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na biološko uporabnost ezetimiba. Zmanjšana hitrost absorpcije ne velja za klinično pomembno.

Holestiramin

Sočasna uporaba skupaj s holestiraminom je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukoronid) za približno 55 %. Zaradi tega medsebojnega delovanja je dodatno znižanje ravni holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (LDL-holesterol), do katerega naj bi prišlo ob dodajanju zdravila Elanix holestiraminu, lahko manjše (glejte poglavje 4.2).

Fibrati

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo fenofibrat in zdravilo Elanix, se morajo zdravniki zavedati možnega tveganja za pojav žolčnih kamnov in bolezni žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Elanix in fenofibrat, pojavi sum na prisotnost žolčnih kamnov, so indicirane preiskave žolčnika, z zdravljenjem pa je treba prenehati (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi skupaj s fenofibratom ali gemfibrozilom so se koncentracije celokupnega ezetimiba zmerno povečale (približno 1,5-krat oz. 1,7-krat).

Uporabe ezetimiba skupaj z drugimi fibrati niso preučevali.

Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar lahko privede do nastanka žolčnih kamnov. V študijah na živalih je ezetimib včasih povečal koncentracijo holesterola v žolču iz žolčnika, vendar ne pri vseh živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3). Pri zdravljenju z zdravilom Elanix tveganja za nastanek kamnov ni mogoče izključiti.

Statini

Pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ali rosuvastatina niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Ciklosporin

V študiji pri osmih bolnikih po presaditvi ledvice, z očistkom kreatinina > 50 ml/min, ki so ves čas prejeli enak odmerek ciklosporina, se je povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi s kontrolno zdravo populacijo, ki je prejela samo ezetimib, iz druge študije (n = 17). V drugi študiji je bila pri bolniku po presaditvi ledvice, s hudo ledvično okvaro, ki je jemal ciklosporin in številna druga zdravila, izpostavljenost celokupnemu ezetimibu 12-krat večja kot pri pripadajočih kontrolnih skupinah, v katerih so bolniki prejeli samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih oseb, je zdravljenje z ezetimibom v odmerku 20 mg dnevno 8 dni in z enim odmerkom 100 mg ciklosporina 7. dan zdravljenja povzročilo povprečno 15 % povečanje vrednosti AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja) v primerjavi z enim samim 100 mg odmerkom samega ciklosporina. Nadzorovane študije o vplivu sočasno uporabljenega ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. Pri uvedbi zdravila Elanix k zdravljenju s ciklosporinom je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Elanix in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulanti

Sočasno jemanje ezetimiba (odmerek 10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. Po začetku trženja pa so poročali o povečanih vrednostih INR (*International Normalised Ratio* - mednarodno umerjeno razmerje) pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo Elanix dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Sočasna uporaba zdravila Elanix in statina je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezni statin.

Nosečnost

Nosečnici se lahko predpiše zdravilo Elanix samo, če je to nedvomno potrebno. Kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba med nosečnostjo ni na voljo. Študije na živalih, v katerih so uporabljali ezetimib kot samostojno zdravilo, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj ploda, porod ali razvoj po porodu (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Med dojenjem se zdravila Elanix ne sme uporabljati. Študije na podganah so pokazale, da ezetimib prehaja v mleko. Ni znano, ali ezetimib prehaja tudi v materino mleko pri ljudeh.

Plodnost

Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov o vplivu ezetimiba na plodnost pri človeku. Pri samcih in samicah podgan ni imel ezetimib nobenega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da so poročali o omotici.

4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov v preglednici (klinične študije in izkušnje po prihodu zdravila na trg)

V kliničnih študijah, ki so trajale do 112 tednov, je 2.396 bolnikov dnevno prejelo 10 mg ezetimiba samega, 11.308 bolnikov ga je prejelo skupaj s statinom, 185 bolnikov pa skupaj s fenofibratom. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni. Skupna pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je bila podobna za ezetimib in placebo. Podobno je bila primerljiva pogostost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov v skupini z ezetimibom in v skupini s placebom.

Ezetimib uporabljen samostojno ali v kombinaciji s statinom:

Naslednje neželene učinke so pogosteje kot pri placebu (N = 1.159) opazili pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom (N = 2.396), in pogosteje kot pri statinu samem (N = 9.361) pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib in statin (N = 11.308). Neželeni učinki v obdobju trženja so bili pridobljeni na podlagi poročil, ki vsebujejo ezetimib, bodisi samostojno ali sočasno s statinom:

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$), zelo redki ($<1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Ezetimib uporabljen kot samostojno zdravilo		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost pojavljanja
Preiskave	zvišane vrednosti ALT in/ali AST, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze CPK v krvi, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, nenormalne vrednosti jetrnih testov	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni

Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, diareja, flatulenca	pogosti
	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, navzea	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mišični krči, bolečina v vratu	občasni
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	občasni
Žilne bolezni	vročinski oblivi, hipertenzija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	bolečina v prsnem košu, bolečine	občasni
Dodatni neželeni učinki pri sočasni uporabi ezetimiba in statina		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostost pojavljanja
Preiskave	zvišane vrednosti ALT in/ali AST	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	parestezija	občasni
Bolezni prebavil	suha usta, gastritis	občasni
Bolezni kože in podkožja	srbež, izpuščaj, koprivnica	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti
	bolečine v hrbtu, šibkost mišic, bolečine v udih	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi	občasni
Izkušnje iz obdobja trženja (z ali brez statina)		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	neznana
Bolezni živčevja	omotica, parestezija	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	neznana
Bolezni prebavil	pankreatitis, zaprtje	neznana
Bolezni kože in podkožja	multiformni edem	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, miopatija/rabdomioliza (glejte poglavje 4.4)	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost, vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilaksijo in angioedemom	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis; holelitiaza; holecistitis	neznana
Psihiatrične motnje	depresija	neznana

Ezetimib v kombinaciji s fenofibratom

Bolezni prebavil: bolečine v trebuhu (pogosti).

V multicentrični, dvojno slepi, s placebom primerjani klinični študiji pri bolnikih z mešano hiperlipidemijo se je 625 bolnikov zdravilo v obdobju do 12 tednov, 576 bolnikov pa v obdobju do 1 leta. V tej študiji se je 172 bolnikov z ezetimibom in fenofibratom zdravilo 12 tednov, 230 bolnikov pa se je z ezetimibom in fenofibratom zdravilo 1 leto (vključno s 109 bolniki, ki so prvih 12 tednov prejeli samo ezetimib). Ta študija ni bila zasnovana za primerjavo skupin bolnikov glede nepogostih neželenih učinkov. Odstotka pojavnosti (95-odstotni interval zaupanja) za klinično pomembna povečanja (> 3 x ZMN, zaporedoma)

vrednosti serumskih transaminaz sta bila 4,5 % (1,9; 8,8) za zdravljenje samo s fenofibratom in 2,7 % (1,2; 5,4) za ezetimib v kombinaciji s fenofibratom, prilagojena glede na izpostavljenost zdravi. Odgovarajoča odstotka pojavnosti za holecistektomijo sta bila 0,6 % (0,0; 3,1) za zdravljenje samo s fenofibratom in 1,7 % (0,6; 4,0) za ezetimib v kombinaciji s fenofibratom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pediatrična populacija (v starosti 6 do 17 let)

V študiji, ki je vključevala pediatrične bolnike (stare 6 do 10 let) s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo (n = 138), so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) opazili pri 1,1 % bolnikov (1 bolniku), ki so prejeli ezetimib, v primerjavi z 0 % iz skupine, ki je prejela placebo. Zvišanih vrednosti CPK ($\geq 10 \times$ ZMN) ni bilo. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

V ločeni študiji, ki je vključevala mladostnike (stare 10 do 17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 248), so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) opazili pri 3 % bolnikov (4 bolnikih), ki so prejeli ezetimib/simvastatin, in 2 % bolnikov (2 bolnikih), ki so se zdravili samo s simvastatinom; zvišane vrednosti CPK ($\geq 10 \times$ ZMN) so ugotovili pri 2 % (2 bolnikih) oz. 0 %. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

Preizkušanje ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Bolniki s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi

V študiji IMPROVE-IT (glejte poglavje 5.1), v katero je bilo vključenih 18.144 bolnikov, ki so prejeli bodisi ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg (n = 9.067, pri 6 % od teh so odmerki ezetimiba/simvastatina povečali na 10 mg/80 mg) bodisi simvastatin v odmerku 40 mg (n = 9.077; pri 27 % od teh so odmerki simvastatina povečali na 80 mg), sta bila varnostna profila v obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) podobna. Odstotek prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil 10,6 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib/simvastatin, in 10,1 % pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin. Pojavnost miopatije je bila pri ezetimibu/simvastatinu 0,2 % in pri simvastatinu 0,1 %. Miopatija je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN ali dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in <10 -kratno ZMN. Pojavnost rhabdomiolize je bila pri ezetimibu/simvastatinu 0,1 % in pri simvastatinu 0,2 %. Rhabdomioliza je bila opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabeledost ali bolečina pri serumski vrednosti CK ≥ 10 -kratna ZMN z znaki poškodbe ledvic, dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in <10 -kratno ZMN z znaki poškodbe ledvic, ali vrednosti CK ≥ 10.000 i.e./l brez znakov poškodbe ledvic. Pojavnost zaporednih zvišanj transaminaz ($\geq 3 \times$ ZMN) je bila pri ezetimibu/simvastatinu 2,5 % in pri simvastatinu 2,3 % (glejte poglavje 4.4.). O neželenih učinkih, povezanih z žolčnikom, so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli ezetimib/simvastatin in pri 3,5 % bolnikov, ki so prejeli simvastatin. Pojavnost bolnišničnega zdravljenja zaradi holecistektomije je bila v obeh zdravljenih skupinah 1,5 %. Rak (opredeljen kot kakršna koli nova malignost) je bil med preskušanjem diagnosticiran pri 9,4 % bolnikov, zdravljenih z ezetimibom/simvastatinom, in 9,5 % bolnikov, zdravljenih s simvastatinom.

Bolniki s kronično ledvično boleznijo

V študiji SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) (glejte poglavje 5.1), v katero je bilo vključenih več kot 9.000 bolnikov, ki so dnevno prejeli fiksno kombinacijo ezetimiba v odmerku 10 mg z 20 mg simvastatina (n = 4.650) ali placebo (n = 4.620), sta bila varnostna profila v obdobju spremljanja 4,9 let (mediana vrednost) primerljiva. V tem preskušanju so beležili samo resne neželene učinke ter prekinitve zdravljenja zaradi katerihkoli neželenih učinkov. Odstotka prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov sta bila primerljiva (10,4 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s simvastatinom; in 9,8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo). Pojavnost miopatije/rhabdomiolize je bila 0,2 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s simvastatinom, in 0,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Zaporedna zvišanja transaminaz ($> 3 \times$ ZMN) so se pojavila pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s simvastatinom, v primerjavi z 0,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4.). V tem preskušanju ni bilo statistično pomembnih zvišanj pojavnosti vnaprej določenih neželenih učinkov, ki so zajemali raka (9,4 % za ezetimib v kombinaciji s simvastatinom, 9,5 % za placebo), hepatitis, holecistektomijo ali zaplete v povezavi z žolčnimi kamni ali pankreatitisom.

Laboratorijske vrednosti

V študijah s kontrolno skupino, v katerih so preiskovanci prejeli samo eno zdravilo, je bila pogostnost pojavljanja klinično pomembnih zvišanj vrednosti serumskih transaminaz (ALT in/ali AST $\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) podobna pri ezetimibu (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preizkušanjih sočasne uporabe zdravil je pogostnost pojavljanja znašala 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s statinom, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Tovrstna zvišanja so bila v splošnem asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, vrednosti pa so se po prenehanju zdravljenja ali ob trajnem zdravljenju vrnila na izhodiščno raven (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preizkušanjih so o vrednosti CPK $>10 \times$ ZMN poročali pri 4 od 1.674 (0,2 %) bolnikov, ki so jemali samo ezetimib, v primerjavi z 1 od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so jemali placebo, ter pri 1 od 917 (0,1 %) bolnikov, ki so sočasno jemali ezetimib in statin, v primerjavi s 4 od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so jemali samo statin. Z jemanjem ezetimiba ni bilo povezanih več primerov miopatije ali rhabdomiolize kot v ustreznih kontrolnih krakih (placebo ali samo statin) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb, ki so do 14 dni zapored prejemale odmerek 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni zapored prejeli odmerek 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo.

Pri živalih po enkratnih peroralnih odmerkih 5.000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili nobenih toksičnih učinkov.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja ezetimiba. Večina jih ni bila povezana z neželenimi učinki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila, ki vplivajo na ravni lipidov, oznaka ATC: C10A X09

Mehanizem delovanja

Zdravilo Elanix sodi v novi razred zdravil za zniževanje ravni lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Zdravilo Elanix deluje po peroralni uporabi, njegov mehanizem delovanja pa se razlikuje od drugih skupin zdravil za zniževanje ravni holesterola (npr. statini, izmenjevalci žolčnih kislin [smole], derivati fibrične kisline in rastlinski stanoli). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v epitelnih celicah resic tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar prispeva k zmanjšanju prenosa črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšujejo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju koncentracije holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo so ugotovili, da je ezetimib v primerjavi s placebom zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Farmakodinamični učinki

Opravili so vrsto predkliničnih študij, s katerimi so želeli določiti selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [¹⁴C]-holesterola, ne da bi pri tem vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Epidemiološke študije so dokazale, da sta obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni prenosorazmerni z vrednostmi celokupnega holesterola in LDL-holesterola ter obratnosorazmerni z vrednostmi HDL-holesterola.

Uporaba ezetimiba s statinom je učinkovita pri zmanjševanju tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi.

Klinična učinkovitost in varnost

V nadzorovanih kliničnih študijah je ezetimib, uporabljen samostojno ali sočasno s statinom, pomembno znižal vrednost celokupnega holesterola, holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (LDL-holesterol), apolipoproteina B (Apo B) in trigliceridov (TG) ter zvišal vrednost holesterola v lipoproteinih z visoko gostoto (HDL-holesterol) pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Primarna hiperholesterolemija

V 8-tedenski, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji, v kateri je sodelovalo 769 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so se že zdravili s statinom kot monoterapijo in pri katerih niso bile dosežene ciljne vrednosti LDL-holesterola po NCEP (*National Cholesterol Education Program* – Državni program za izobraževanje o holesterolu) 2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] glede na izhodiščne lastnosti, so preiskovance randomizirali v dve skupini, ki sta poleg že potekajočega zdravljenja s statinom prejemale bodisi ezetimib v odmerku 10 mg ali placebo.

Izmed bolnikov, ki so prejemale statine in pri katerih ob začetku študije niso bile dosežene ciljne vrednosti LDL-holesterola (~82 %), so bile ob zaključku študije te vrednosti dosežene pri statistično pomembno večjem številu bolnikov iz skupine z ezetimibom (72 %) v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (19 %). Ustrezni znižanji vrednosti LDL-holesterola sta se pomembno razlikovali (ezetimib 25 % in placebo 4 %). Poleg tega je ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statini pomembno znižal vrednosti celokupnega holesterola, Apo B in TG ter povečal raven HDL-holesterola v primerjavi s placebom. Ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statinom je mediano vrednost C-reaktivnega proteina znižal za 10 %, placebo pa za 0 % glede na izhodiščno vrednost.

V dveh dvojno slepih, randomiziranih, s placebom primerjanih 12-tedenskih študijah, v katerih je sodelovalo 1.719 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, je ezetimib v odmerku 10 mg v primerjavi s placebom pomembno znižal raven celokupnega holesterola (13 %), LDL-holesterola (19 %), Apo B (14 %) in trigliceridov (8 %) ter zvišal raven HDL-holesterola (3 %). Poleg tega ezetimib ni vplival na plazemske koncentracije v maščobah topnih vitaminov A, D in E, ni imel vpliva na protrombinski čas in kot drugi pripravki za zniževanje ravnih lipidov ni zaviral tvorbe steroidnih hormonov v skorji nadledvične žleze. V multicentrični, dvojno slepi, nadzorovani klinični študiji (ENHANCE) so 720 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 2 leti prejemale odmerek 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina (n = 357) ali odmerek 80 mg simvastatina (n = 363). Primarni cilj študije je bil ugotoviti vpliv kombinacije ezetimiba in simvastatina na debelino intime-medije (DIM) karotidne arterije v primerjavi s samim simvastatinom. Vpliv tega surogatnega markerja na obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni opazovani dogodek, sprememba povprečne DIM vseh šestih segmentov karotide (merjeno z uporabo *B-mode* ultrazvoka), se ni pomembno razlikovala ($p = 0,29$) med obema zdravljenima skupinama. V obdobju 2 let, kolikor je študija trajala, se je pri uporabi odmerka 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina debelina intime-medije povečala za 0,0111 mm, pri uporabi odmerka 80 mg simvastatina v monoterapiji pa za 0,0058 (izhodiščna DIM karotide 0,68 mm oz. 0,69 mm).

Ezetimib v odmerku 10 mg je v kombinaciji s simvastatinom v odmerku 80 mg pomembno bolj znižal raven LDL-holesterola, celokupnega holesterola, Apo B in TG kot simvastatin v odmerku 80 mg. V odstotkih izraženo zvišanje koncentracije HDL-holesterola je bilo pri obeh zdravljenih skupinah podobno. Neželene učinki, o katerih so poročali za ezetimib v odmerku 10 mg v kombinaciji z 80 mg simvastatina, so se ujemali z njegovim znanim varnostnim profilom.

Pediatrična populacija

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani študiji, so 138 bolnikov (59 dečkov in 79 deklet), starih 6 do 10 let (v povprečju 8,3 leta), s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola med 3,74 in 9,92 mmol/l randomizirali tako, da so 12 tednov prejeli ezetimib 10 mg ali placebo.

V 12. tednu je ezetimib v primerjavi s placebom pomembno znižal vrednosti celokupnega holesterola (-21 % proti 0 %), LDL-holesterola (-28 % proti -1 %), Apo B (-22 % proti -1 %) in ne-HDL-holesterola (-26 % proti 0 %). Za TG in HDL-holesterol so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-6 % proti +8 % in +2 % proti +1 %).

V multicentrični, dvojno slepi, nadzorovani študiji so 142 fantov (stopnja Tanner II ali višja) in 106 deklet po menarhi, starih 10 do 17 let (v povprečju 14,2 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola med 4,1 in 10,4 mmol/l randomizirali tako, da so najprej 6 tednov prejeli ezetimib v odmerku 10 mg skupaj s simvastatinom (10 mg, 20 mg ali 40 mg) ali samo simvastatin (10 mg, 20 mg ali 40 mg), naslednjih 27 tednov ezetimib in 40 mg simvastatina ali samo 40 mg simvastatina, potem pa so 20 tednov v odprtem delu študije prejeli sočasno ezetimib in simvastatin (10 mg, 20 mg ali 40 mg).

Po 6 tednih so se pri sočasni uporabi ezetimiba in simvastatina (v vseh odmerkih) v primerjavi z uporabo simvastatina samega (v vseh odmerkih) pomembno znižale vrednosti celokupnega holesterola (38 % proti 26 %), LDL-holesterola (49 % proti 34 %), Apo B (39 % proti 27 %) in ne-HDL-holesterola (47 % proti 33 %). Za TG in HDL-holesterol so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-17 % proti -12 % oz. +7 % proti +6 %). Po 33 tednih so bili rezultati skladni s tistimi po 6 tednih. Idealne ciljne vrednosti po NCEP (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) za LDL-holesterol je doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli ezetimib in odmerek 40 mg simvastatina (62 %), kot bolnikov, ki so prejeli samo odmerek 40 mg simvastatina (25 %).

Po 53 tednih, na koncu odprtega podaljška študije, so se učinki na lipidne parametre ohranili.

Varnosti in učinkovitosti ezetimiba skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali.

Varnosti in učinkovitosti ezetimiba pri sočasni uporabi s simvastatinom, pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, niso preučevali. Dolgoročne učinkovitosti zdravljenja z ezetimibom pri bolnikih, mlajših od 17 let, za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Klinično preskušanje IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) je bilo multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, z učinkovino nadzorovana študija pri 18.144 bolnikih, ki so jih vključili v obdobju 10 dni po sprejemu v bolnišnico zaradi akutnega koronarnega sindroma (ACS; bodisi akutni miokardni infarkt [MI] ali nestabilna angina pectoris). Bolniki z ACS so imeli vrednost LDL-holesterola ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), če niso jemali hipolipemičnih zdravil, ali ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) v primeru jemanja hipolipemičnih zdravil. Vse bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali tako, da so prejeli ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg ($n = 9.067$) ali simvastatin v odmerku 40 mg ($n = 9.077$) in so jih spremljali 6,0 let (mediana vrednost).

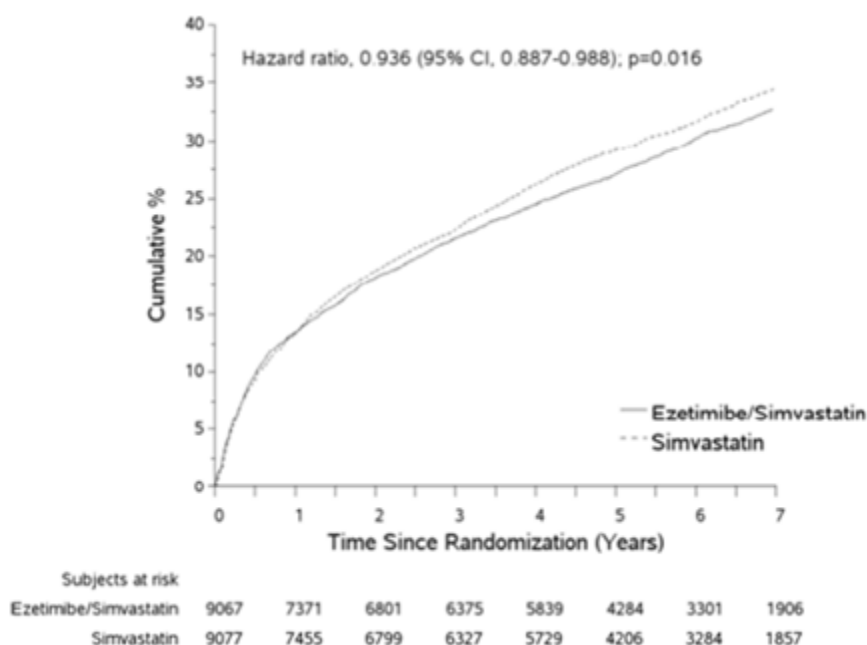
Povprečna starost bolnikov je bila 63,6 let, 76 % je bilo moških, 84 % je bilo belcev in 27 % je imelo sladkorno bolezen. Povprečna vrednost LDL-holesterola ob vključitvi v študijo je bila za tiste, ki so jemali hipolipemična zdravila, 80 mg/dl (2,1 mmol/l) (n = 6.390), in 101 mg/dl (2,6 mmol/l) za tiste, ki predhodno niso jemali hipolipemičnih zdravil (n = 11.594). Pred bolnišničnim zdravljenjem zaradi dogodka ACS je statine jemalo 34 % bolnikov. Po enem letu je bila pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, povprečna vrednost LDL-holesterola v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l), in v skupini, ki je prejela simvastatin kot samostojno zdravljenje, 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l). Vrednosti lipidov so bile izmerjene pri bolnikih, ki so bili še vedno vključeni v študijo.

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen dogodek, ki je obsegal srčno-žilno smrt, večje koronarne dogodke (MCE - *Major Coronary Events*; opredeljeni kot miokardni infarkt brez smrtnega izida, dokumentirana nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje, ali kateri koli koronarni revaskularizacijski poseg, opravljen vsaj 30 dni po randomizirani dodelitvi zdravila) in možgansko kap brez smrtnega izida. Študija je pokazala, da je zdravljenje z ezetimibom, dodanim simvastatinu, v primerjavi s simvastatinom kot monoterapijo prineslo dodatno korist glede zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, in sicer srčno-žilne smrti, MCE in možganske kapi brez smrtnega izida (relativno zmanjšanje tveganja 6,4 %, p = 0,016). Primarni opazovani dogodek se je pojavil pri 2.572 od 9.067 bolnikov (7-letni Kaplan-Meierjev [KM] delež 32,72 %) v skupini z ezetimibom/simvastatinom in pri 2.742 od 9.077 bolnikov (7-letni KM delež 34,67 %) v skupini s simvastatinom samim (glejte Sliko 1 in Preglednico 1) Pričakovati je, da je dodatna korist podobna tudi pri sočasni uporabi drugih statinov z dokazano učinkovitostjo pri zmanjšanju tveganja za srčno-žilne dogodke. Skupna umrljivost je ostala nespremenjena v tej skupini z visokim tveganjem (glejte Preglednico 1).

Celokupna korist se je pokazala za vse vrste možganske kapi; pri skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin pa se je v primerjavi s skupino, ki je prejela simvastatin kot monoterapijo, pokazalo majhno neznačilno povečanje hemoragične možganske kapi (glejte Preglednico 1). Tveganja za hemoragično možgansko kap pri uporabi ezetimiba z večjimi odmerki statinov v dolgotrajnih študijah končnega izida zdravljenja niso ocenili.

Učinek zdravljenja z ezetimibom/simvastatinom je bil na splošno skladen s celokupnimi rezultati v številnih podskupinah, vključno po spolu, starosti, rasi, anamnezi sladkorne bolezni, izhodiščni vrednosti lipidov, predhodnem zdravljenju s statini, predhodni možganski kapi in hipertenziji.

Slika 1: Vpliv ezetimiba/simvastatina na primarni sestavljeni opazovani dogodek srčno-žilne smrti, večjega koronarnega dogodka ali možganske kapi brez smrtnega izida



Preglednica 1

Večji srčno-žilni dogodki glede na terapevtsko skupino pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji IMPROVE-IT

Končni izid	Ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg^a (N=9.067)		Simvastatin 40 mg^b (N=9.077)		Razmerje ogroženosti (95% CI)	Vrednost p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primarni sestavljeni opazovani dogodek učinkovitosti						
(Srčno-žilna smrt, večji koronarni dogodki in možganska kap brez smrtnega izida)	2.572	32,72 %	2.742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundarni sestavljeni opazovani dogodki učinkovitosti						
Smrt zaradi CHD, MI brez smrtnega izida, nujna koronarna revaskularizacija po 30 dneh	1.322	17,52 %	1.448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, možganska kap brez smrtnega izida, smrt (zaradi vseh vzrokov)	3.089	38,65 %	3.246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Srčno-žilna smrt, MI brez smrtnega izida, nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo, kakršna koli revaskularizacija, možganska kap brez smrtnega izida	2.716	34,49 %	2.869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Elementi primarnega sestavljenega opazovanega dogodka in izbrani opazovani dogodki učinkovitosti (prvi pojavi opredeljenega dogodka kadar koli)						
Srčno-žilna smrt	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Večji koronarni dogodek						
MI brez smrtnega izida	945	12,77 %	1.083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija po 30 dneh	1.690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107

Možganska kap brez smrtnega izida	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Vsi MI (s smrtnim izidom in brez njega)	977	13,13 %	1.118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Vse možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Nehemoragična možganska kap ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemoragična možganska kap	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Smrt zaradi katerega koli vzroka	1.215	15,36 %	1.231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a Pri 6 % so odmerke povečali na 10 mg/80 mg ezetimiba/simvastatina.

^b Pri 27 % so odmerke povečali na 80 mg simvastatina.

^c Kaplan-Meierjeva ocena po 7 letih.

^d Vključuje ishemično možgansko kap ali možgansko kap neugotovljene vrste.

Preprečevanje večjih žilnih dogodkov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo

Študija SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) je bila mednarodna, randomizirana, s placebom nadzorovana dvojno-slepa študija, v katero je bilo vključenih 9.438 bolnikov s kronično ledvično boleznijo. V izhodišču je bila tretjina teh bolnikov na dializi. Skupno je 4.650 bolnikov prejelo fiksno kombinacijo ezetimiba 10 mg z 20 mg simvastatina, 4.620 jih je prejelo placebo, mediana čas spremljanja pa je bil 4,9 let. Povprečna starost bolnikov je bila 62 let, 63 % je bilo moških, 72 % belcev, 23 % sladkornih bolnikov. Za bolnike, ki niso bili na dializi, je bila povprečna ocenjena hitrost glomerulne filtracije (*eGFR-estimated glomerular filtration rate*) 26,5 ml/min/1,73 m². Raven lipidov ni bila določena kot vključitveni kriterij v študijo. Povprečna vrednost LDL-holesterola v izhodišču je znašala 108 mg/dl. Po enem letu se je vrednost LDL-holesterola pri bolnikih, vključno s tistimi, ki niso več jemali zdravila vključenega v študijo, v primerjavi s placebom znižala za 26 % pri tistih, ki so prejeli samo simvastatin v odmerku 20 mg, ter za 38 % pri tistih, ki so prejeli ezetimib v odmerku 10 mg v kombinaciji s simvastatinom v odmerku 20 mg.

Primarna primerjava, opredeljena v protokolu SHARP, je vključevala analizo z namenom zdravljenja (ITT - *intention-to-treat*) "večjih žilnih dogodkov" (opredeljenih kot miokardni infarkt brez smrtnega izida ali kardiogena smrt, kap ali kateri koli postopek revaskularizacije) le pri tistih bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani v skupino, ki je prejela ezetimib v kombinaciji s simvastatinom (n = 4.193) ali placebo (n = 4.191). Sekundarne analize so vključevale enako sestavo dogodkov, kot je bila za celotno kohorto, randomizirano (v izhodišču študije ali ob 1. letu) tako, da so bolniki prejeli ezetimib v kombinaciji s simvastatinom (n = 4.650) ali placebo (n = 4.620), ter tudi komponente te sestave.

Analiza primarnega opazovanega dogodka je pokazala, da je ezetimib v kombinaciji s simvastatinom pomembno zmanjšal tveganje za pojav večjih žilnih dogodkov (749 bolnikov z dogodki v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi s 639 bolniki v skupini, ki je prejela ezetimib v kombinaciji s simvastatinom) z relativnim zmanjšanjem tveganja za 16 % (p = 0,001).

Vseeno pa zasnova te študije ne more pokazati prispevka ezetimiba kot monoterapije k učinkovitosti pri pomembnem zmanjšanju tveganja za pojav večjih žilnih dogodkov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

Posamezne komponente večjih žilnih dogodkov pri vseh randomiziranih bolnikih so predstavljene v Preglednici 1. Ezetimib v kombinaciji s simvastatinom je pomembno zmanjšal tveganje za pojav kapi in

katerekoli revaskularizacije, s statistično nepomembnimi številčnimi razlikami v korist ezetimiba v kombinaciji s simvastatinom pri pojavu miokardnega infarkta brez smrtnega izida in kardiogene smrti.

Preglednica 2

Večji žilni dogodki glede na zdravljenje pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji SHARP^a

<u>Izid</u>	<u>ezetimib</u> <u>10 mg +</u> <u>simvastatin</u> <u>20 mg</u> (N = 4.650)	<u>Placebo</u> (N = 4.620)	<u>Stopnja tveganja</u> (95 % IZ)	<u>P-</u> <u>vrednost</u>
Večji žilni dogodki	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Miokardni infarkt brez smrtnega izida	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Kardiogena smrt	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Kap	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Ne-hemoragična kap	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragična kap	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Kakršnakoli revaskularizacija	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Večji aterosklerotični dogodki (MAE – Major Atherosclerotic Events) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aIntention-to-treat analiza vseh bolnikov v študiji SHARP, v izhodišču ali ob 1. letu randomiziranih v skupino, ki je prejela ezetimib v kombinaciji s simvastatinom, ali skupino, ki je prejela placebo

^bMAE; sestavljeni iz miokardnega infarkta brez smrtnega izida, koronarne smrti, ne-hemoragične kapi ali kakršne koli revaskularizacije.

Absolutno znižanje LDL-holesterola, doseženo z ezetimibom v kombinaciji s simvastatinom, je bilo nižje pri bolnikih z nižjo vrednostjo LDL-holesterola v izhodišču (< 2,5 mmol/l) in pri bolnikih na dializi v izhodišču kot pri ostalih bolnikih; ustrezno zmanjšanje tveganja v teh dveh skupinah je manj izrazito.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V 12-tedensko dvojno-slepo randomizirano študijo so vključili 50 bolnikov s klinično in/ali genotipsko diagnozo homozigotne družinske hiperholesterolemije, ki so prejeli atorvastatin ali simvastatin (odmerek 40 mg), s sočasno aferezo LDL ali brez afereze. Ezetimib je pri sočasni uporabi z atorvastatinom (odmerek 40 mg ali 80 mg) ali simvastatinom (odmerek 40 mg ali 80 mg) pomembno znižal vrednost LDL-holesterola za 15 % v primerjavi s povečanim samostojnim odmerkom simvastatina ali atorvastatina s 40 mg na 80 mg.

Aortna stenoza

Študija SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis* – Simvastatin in ezetimib za zdravljenje aortne stenoze) je bila multicentrična, dvojno slepa, s placebo primerjana študija, ki je trajala (mediana vrednost) 4,4 leta, in je vključevala 1.873 bolnikov z asimptomatsko aortno stenozo (AS), ugotovljeno z Dopplerjevim merjenjem največje hitrosti pretoka skozi aorto v območju 2,5 do 4,0 m/s. V študijo so vključili samo bolnike, za katere so ocenili, da pri njih zdravljenje s statini za zmanjšanje tveganja za pojav aterosklerozne srčnožilne bolezni ni potrebno. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli placebo ali sočasno ezetimib v odmerku 10 mg in simvastatin v odmerku 40 mg dnevno.

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz pomembnejših srčnožilnih dogodkov: smrti zaradi srčnožilnih bolezni, kirurške zamenjave aortne zaklopke, kongestivnega srčnega popuščanja kot posledice napredovanja aortne stenoze, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, kirurške premostitve koronarne arterije, perkutane koronarne intervencije, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris in nehemoragične kapi. Ključne sekundarne opazovane dogodke so sestavljale različne skupine komponent primarnega opazovanega dogodka.

V primerjavi s placebom kombinacija ezetimiba in simvastatina v odmerku 10 mg/40 mg ni pomembno zmanjšala tveganja za pojav pomembnejših srčnožilnih dogodkov. Do primarnega izida je prišlo pri 333 bolnikih (35,3 %) v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 355 bolnikih (38,2 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, 0,96; 95-odstotni IZ 0,83 do 1,12; $p = 0,59$). Zamenjavo aortne zaklopke so izvedli pri 267 bolnikih (28,3 %) iz skupine, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 278 bolnikih (29,9 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti 1,00; 95-odstotni IZ 0,84 do 1,18; $p = 0,97$). V skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin je imelo ishemične srčnožilne dogodke manj bolnikov ($n = 148$) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n=187$) (razmerje ogroženosti 0,78; 95-odstotni IZ 0,63 do 0,97; $p = 0,02$), večinoma zaradi manjšega števila bolnikov, ki so prestali kirurško premostitev koronarne arterije.

Rak se je pogosteje pojavil v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin (105 proti 70, $p = 0,01$). Klinični pomen tega opažanja je negotov, saj v obsežnejšem kliničnem preskušanju SHARP ni bilo razlike v številu vseh bolnikov, pri katerih se je pojavil kateri koli rak (438 v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, v primerjavi s 439 bolniki v placebo skupini). Poleg tega se v preskušanju IMPROVE-IT skupno število bolnikov s katero koli novo malignostjo (853 v skupini, ki je prejela kombinacijo ezetimiba in simvastatina, v primerjavi z 863 v skupini, ki je prejela simvastatin) ni bistveno razlikovalo. Zato s kliničnim preskušanjem SHARP ne moremo potrditi ugotovitev iz kliničnega preskušanja SEAS ali preskušanja IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in večinoma konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukoronid (ezetimib-glukoronid). Ezetimib-glukoronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{maks}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah.

Absolutne biološke uporabnosti ezetimiba ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, ki bi bile primerne za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na peroralno biološko uporabnost ezetimiba, prejetega v obliki tablet v 10 mg odmerku. Zdravilo Elanix se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

99,7 % ezetimiba in 88 do 92 % ezetimib-glukoronida je pri ljudeh vezano na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetrih z glukoronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnavljanje (reakcija I. reda). Glavni komponenti učinkovine sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotne učinkovine v plazmi, in ezetimib-glukoronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukoronid se iz plazme odstranjujeta počasi; dokazali so, da ima pri njunem presnavljanju pomembno vlogo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukoronida znaša približno 22 ur.

Izločanje

Po zaužitju ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V naslednjih 10 dneh so nato v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah se je raven radioaktivnosti v plazmi znižala pod mejo zaznavnosti.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih ≥ 6 let podobna kot pri odraslih. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo < 6 let ni na voljo.

Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih zajemajo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Starejši bolniki

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starostnikih (≥ 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje ravni LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med starostniki in mlajšimi bolniki primerljivi. Pri starostnikih zato odmerkov ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena po Child-Pughu 5 ali 6) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi osebami. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pughu 7 do 9) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerkov ni potrebno prilagajati. Učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pughu > 9) niso znani, zato uporaba zdravila Elanix pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudim obolenjem ledvic ($n = 8$; povprečni očistek kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($n = 9$). Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati.

Določen bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je bil 12-krat bolj izpostavljen celokupnemu ezetimibu.

Spol

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah malo večje (približno za 20 %) kot pri moških.

Znižanje ravni LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med moškimi in ženskami primerljiva. Odmerkov zato na podlagi spola ni treba prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz žolčnika povečala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pogostnosti pojavljanja žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo zdravila Elanix ni mogoče izključiti.

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in s statini so bili opaženi toksični učinki večinoma tisti, ki so značilni za statine. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To naj bi bilo posledica farmakokinetičnih in farmakodinamičnih medsebojnih delovanj pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah do tovrstnih medsebojnih delovanj ni prišlo. Pri podganah so se miopatije pojavile šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat večji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh (približno 20-kratna vrednost AUC za statine in 500 do 2.000-kratna vrednost AUC za aktivne presnovke).

V številnih preizkušanjih *in vivo* ter *in vitro*, bodisi pri samostojnem zdravljenju ali pri sočasni uporabi s statini, ezetimib ni pokazal genotoksičnega potenciala. Rezultati dolgoročnih preverjanj karcinogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal preko placente pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1.000 mg/kg/dan. Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni imela teratogenih učinkov. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število skeletnih deformacij (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenc). Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je na plod delovala smrtonosno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Plastenke:

Po prvem odprtju: 9 mesecev. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenke: Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot iz Alu/Alu: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 in 100 (bolnišnično pakiranje) tablet.

Bel vsebnik iz HDPE, zaprt z belo navojno zaporko, ki omogoča evidentiranje odprtja in ima pritrjeno kapsulo iz LDPE, ki vsebuje silikagel: 100 tablet in 250 tablet (samo za bolnišnično uporabo in lekarne, ki izdajajo posamezno število tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00532/001-014, 029-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 6. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 11. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 2. 2022