

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Ezelip 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Tablete so bele do umazano bele barve, v obliki kapsule, s prirezanimi robovi. Velikost tablet: 8 x 4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

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

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

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za zmanjševanje vrednosti lipidov v krvi in mora nadaljevati s to dieto tudi med zdravljenjem z zdravilom Ezelip.

Priporočen odmerek je ena 10 mg tableta zdravila Ezelip na dan. Zdravilo Ezelip se lahko jemlje ob kateremkoli času dneva, s hrano ali brez nje.

Ko dodamo zdravilo Ezelip statinu, moramo uporabiti predpisan običajni začetni odmerek ustreznega statina ali pa nadaljevati z že določenim večjim odmerkom statina. Pri tem je potrebno upoštevati navodila za odmerjanje za ustrezní statin.

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 ezetimib v odmerku 10 mg uporablja s statinom z dokazano srčno-žilno koristjo.

Sočasna uporaba z izmenjevalci žolčnih kislin

Zdravilo Ezelif je potrebno vzeti najmanj 2 uri pred ali najmanj 4 ure po uporabi izmenjevalcev žolčnih kislin.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravljenje je treba začeti po priporočilu 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 Ezelif 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.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (lestvica po Child-Pugh-u 5 do 6) odmerkov ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (lestvica po Child-Pugh-u 7 do 9) ali hudo (lestvica po Child-Pugh-u > 9) motnjo delovanja jeter zdravljenja z ezetimibom ne priporočamo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo se jemlje peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. V primeru sočasne uporabe zdravila Ezelif in statina vas prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za to določeno zdravilo.

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

Sočasna uporaba zdravila Ezelif in statina je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim trajnim povečanjem aktivnosti serumskih transaminaz.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primerih sočasne uporabe zdravila Ezelif in statina vas prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za to določeno zdravilo.

Jetrni encimi

V preizkušanjih s kontrolno skupino pri bolnikih, ki so hkrati prejeli ezetimib in statin, so večkrat

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zapored zabeležili porast vrednosti transaminaz (≥ 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti [ZMN]). Pri uporabi zdravila Ezelip skupaj s statinom je treba opraviti teste jetrne funkcije ob začetku zdravljenja in nato v skladu s priporočili za ustrezni statin (glejte poglavje 4.8).

V preskušanju 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 ($\geq 3 \times$ ZMN) 2,5 % in pri simvastatinu 2,3 % (glejte poglavje 4.8).

V kontrolirani klinični študiji, v kateri so več kot 9000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali tako, da so dnevno prejeli 10 mg ezetimiba 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 ($> 3 \times$ ZMN) pri ezetimibu v kombinaciji s simvastatinom 0,7 % in pri placebo 0,6 % (glejte poglavje 4.8).

Skeletne mišice

V obdobju trženja ezetimiba so poročali o primerih miopatije in rhabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rhabdomiolize, je jemala statin sočasno z ezetimibom. Vendar pa so o rhabdomiolizi, sicer zelo redko, poročali pri zdravljenju samo z ezetimibom ali, ko so ezetimib dodali drugim zdravilom z znanim večjim tveganjem za rhabdomiolizo. Če glede na mišične simptome sumimo, da gre za miopatijo ali če jo dokažemo z ravnjo kreatin fosfokinaze (CPK) več kot 10-krat nad ZMN, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Ezelip, s katerimkoli statinom ali s katerimkoli teh drugih zdravil, ki jih je bolnik sočasno jemal. Vse bolnike, ki jim uvedemo zdravljenje z zdravilom Ezelip, je treba seznaniti s tveganjem za miopatijo in jim dati navodilo, naj nemudoma sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, pretirano občutljivost mišic na bolečino ali mišično oslabeledost (glejte poglavje 4.8).

V preskušanju 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 CK ≥ 10 -kratna ZMN ali dveh zaporednih vrednostih CK med ≥ 5 -kratno in < 10 -kratno ZMN. Pojavnost rhabdomiolize je znašala 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 (glejte poglavje 4.8).

V kliničnem preskušanju, v katerem so več kot 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali tako, da so dnevno prejeli 10 mg ezetimiba v kombinaciji s simvastatinom v odmerku 20 mg ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$) (mediana čas spremljanja 4,9 let), je znašala pojavnost miopatije/rhabdomiolize pri ezetimibu v kombinaciji s simvastatinom 0,2 % in pri placebo 0,1 % (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Ker učinek povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni znan, uporabe zdravila Ezelip pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost ezetimib pri bolnikih s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo, starih 6 do 10 let, so ocenili v 12-tedenskem, s placebom nadzorovanim

SmPCPIL095615_1	04.07.2017 – Updated: 04.07.2017	Page 4 of 20
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

kliničnim preskušanjem. Učinkov ezetimiba v obdobju zdravljenja > 12 tednov pri tej starostni skupini niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Ezetimiba niso preučevali 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 kontroliranem kliničnem preskušanju pri odraščajočih fantih (stopnja Tanner II ali višja) in dekletih vsaj eno leto po menarhi.

V tej manjši kontrolirani študiji pri odraščajočih fantih in dekletih večinoma ni bilo nobenega določljivega učinka na rast ali spolno dozorevanje in nobenega učinka na dolžino menstrualnega ciklusa pri dekletih. Vendar pa učinkov ezetimiba na rast in spolno dozorevanje v obdobju zdravljenja > 33 tednov niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Varnosti in učinkovitosti ezetimiba pri uporabi 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, starih < 10 let, niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

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

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov še nista bili dokazani.

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezepil in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ciklosporin

V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Ezepil. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezepil in ciklosporin, je treba nadzorovati koncentracijo ciklosporina v krvi (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulanti

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

V kliničnih študijah interakcij pri sočasni uporabi dapsona, dekstrometorfana, digoksina, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol in levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ali midazolama ezetimib ni imel nobenega učinka na njihovo farmakokinetiko. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko uporabnost ezetimiba.

Antacidi: sočasna uporaba z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na njegovo biološko uporabnost. Zmanjšana hitrost absorpcije ni bila klinično pomembna.

Holestiramin: sočasna uporaba s holestiraminom je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukoronid) za približno 55 %. Zaradi te interakcije je dodatno znižanje holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (holesterol LDL), do

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

katerega naj bi prišlo ob dodajanju ezetimiba holestiraminu, lahko manjše (glejte poglavje 4.2).

Fibrati: pri bolnikih, ki sočasno prejemajo fenofibrat in zdravilo Ezelip, se morajo zdravniki zavedati možnega tveganja za žolčne kamne in bolezni žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezelip in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasnem jemanju ezetimiba s fenofibratom oz. gemfibrozilom se je koncentracije celokupnega ezetimiba rahlo povečale (za približno 1,5- oz. 1,7-krat). Uporabe ezetimiba skupaj z drugimi fibrati niso preučevali.

Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar lahko povzroči nastanek žolčnih kamnov. V študijah na živalih je ezetimib včasih povečal koncentracijo holesterola v žolču iz žolčnika, toda ne pri vseh vrstah živali (glejte poglavje 5.3). Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s zdravilom Ezelip ne moremo izključiti.

Statini: pri sočasnem jemanju ezetimiba in atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ali rosuvastatina niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Ciklosporin: v študiji pri osmih bolnikih po presaditvi ledvic, s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so ves čas prejemali nespremenjen odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba povečala 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino iz druge študije, ki je prejela samo ezetimib (n = 17). V drugi študiji se je pri bolniku po presaditvi ledvic, s hudo okvaro ledvic, ki je jemal ciklosporin in številna druga zdravila, pojavila 12-krat večja izpostavljenost celokupnemu ezetimibu kot pri pripadajočih kontrolnih skupinah, ki so prejemale samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih preiskovancev, je pri osemdnevnem zdravljenju z ezetimibom 20 mg dnevno in z enim odmerkom 100 mg ciklosporina, sedmi dan zdravljenja prišlo do povprečno 15 % povečanja AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja) v primerjavi z dajanjem samo ciklosporina v enkratnem 100 mg odmerku. Kontroliranih študij o vplivu sočasnega jemanja ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Ezelip. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezelip in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant: sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. S tržišča 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 Ezelip dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija: Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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

Nosečnost

Nosečnici lahko predpišemo zdravilo Ezelip samo, če je nujno potrebno. Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Ezelip med nosečnostjo ni na voljo. Študije na živalih, kjer so preizkušali samostojno uporabo ezetimiba, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

SmPCPIL095615_1	04.07.2017 – Updated: 04.07.2017	Page 6 of 20
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Plodnost

Podatkov iz kliničnih študij glede vplivov ezetimiba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Ezetimib ni imel vpliva na plodnost pri samcih ali samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju s stroji treba upoštevati, da so med zdravljenjem z ezetimibom poročali o omotici.

4.8 Neželeni učinki

Ocenjene pogostnosti neželenih učinkov, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s z zdravilom Ezetip, so po dogovoru razvrščene, kot sledi:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah **pogostnosti** so neželeni učinki navedeni po **padajoči** resnosti.

Seznam neželenih učinkov v preglednici (klinične študije in izkušnje iz obdobja trženja zdravila)

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 pojavnost 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 samostojno ali v kombinaciji s statinom:

Naslednje neželene učinke so pogosteje kot pri placebu (N = 1.159) opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ezetimib (N = 2.396), ter pogosteje kot pri statinu samem (N = 9.361) pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib in statin (N = 11.308). Neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila so bili pridobljeni iz poročil za sam ezetimib ali v kombinaciji s statinom.

Ezetimib – samostojno zdravljenje		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostost
<i>Preiskave</i>	zvišane vrednosti ALT in/ali AST, zvišana vrednost CPK v krvi, zvišana vrednost gama-glutamiltransferaze, nenormalne vrednosti jetrnih testov	občasni
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj	občasni
<i>Bolezni prebavil</i>	bolečine v trebuhu, diareja, flatulenca	pogosti
	dispepsija, gastroezofagalna refluksna bolezen, navzea	občasni
<i>Bolezni mišično-skeletnega</i>	artralgija, mišični krči, bolečina	občasni

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>sistema in vezivnega tkiva</i>	v vratu	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšan apetit	občasni
<i>Žilne bolezni</i>	vročinski oblivi, hipertenzija	občasni
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	pogosti
	bolečina v prsnem košu, bolečine	občasni
Dodatni neželeni učinki pri sočasni uporabi ezetimiba in statina		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostost
<i>Preiskave</i>	zvišane vrednosti ALT in/ali AST	pogosti
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	pogosti
	parestezija	občasni
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta, gastritis	občasni
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	srbenje, izpuščaj, urtikarija	občasni
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija	pogosti
	bolečine v hrbtu, šibkost mišic, bolečine v udih	občasni
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija, periferni edemi	občasni
Izkušnje iz obdobja trženja zdravila (z ali brez statina)		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	trombocitopenija	neznana
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica, parestezija	neznana
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	dispneja	neznana
<i>Bolezni prebavil</i>	pankreatitis, zaprtje	neznana
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	multiformni eritem	neznana
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija, miopatija/rabdomioliza (glejte poglavje 4.4)	neznana
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija	neznana
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivost, vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilaksijo in angioedemom	neznana
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	hepatitis, holecistitis, holecistitis	neznana
<i>Psihiatrične motnje</i>	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 ter 576 bolnikov 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 povišanja (> 3 x ZMN, zaporedoma) 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,

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prilagojena glede na izpostavljenost zdravilu. Odgovarjajoča 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).

Pediatrični bolniki (stari 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 bile pri 2 % (2 bolnikih) oz. 0 %. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

Preskušanja nista bili primerna 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 odmere ezetimiba/simvastatina povečali na 10 mg/80 mg) bodisi simvastatin v odmerku 40 mg (n = 9.077; pri 27 % od teh so odmere simvastatina povečali na 80 mg), sta bila varnostna profila v obdobju spremljanja 6,0 let (mediana vrednost) podobna. Odstotek prekinitiv 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 rbdomiolize je bila pri ezetimibu/simvastatinu 0,1 % in pri simvastatinu 0,2 %. Rbdomioliza 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 hospitalizacij 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 boleznijo ledvic

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 10 mg ezetimiba 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 katerih koli neželenih učinkov. Odstotka prekinitiv 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/rbdomiolize 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 ($> 3 \times$

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 pojavnost klinično pomembnih povišanj 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 pojavnost znašala 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s statinom, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Tvrstna povišanja 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 ezetimibom 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 preiskovancev, ki so do 14 dni prejeli 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejeli 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Pri živalih po enkratnih peroralnih odmerkih 5000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili nobenih toksičnih učinkov.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja z ezetimibom. 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: Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov; oznaka ATC: C10AX09.

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Mehanizem delovanja

Ezetimib sodi v novi razred zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Ezetimib je za peroralno uporabo in ima drugačen mehanizem delovanja kot drugi razredi zdravil za zmanjšanje 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 zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib v primerjavi s placebom zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Farmakodinamični učinki

Opravili so vrsto predkliničnih študijah, 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 srčno-žilnih bolezni premo sorazmerni z vrednostmi celokupnega holesterola in holesterola LDL ter obratno sorazmerni z vrednostmi holesterola HDL.

Uporaba zdravila 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 samostojno ali sočasno s statinom pomembno zmanjšal vrednost celokupnega holesterola, holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (holesterol LDL), apolipoproteina B (Apo B) in trigliceridov (TG) ter povečal vrednost holesterola v lipoproteinih z visoko gostoto (holesterol HDL) 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 že bili vključeni v samostojno zdravljenje s statinom in niso dosegli ciljnih vrednosti holesterola LDL po Državnem programu za izobraževanje o holesterolu (National Cholesterol Education Program – NCEP) (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] glede na izhodiščne vrednosti), so preiskovance naključno razporedili v dve skupini, ki sta poleg že potekajočega zdravljenja s statinom prejemale bodisi ezetimib 10 mg ali placebo.

Izmed bolnikov, ki so prejemale statine in ob začetku študije niso dosegli ciljnih vrednosti holesterola LDL (~ 82 %), je ob zaključku študije te vrednosti doseglo statistično značilno več bolnikov iz skupine z ezetimibom (72 %) v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (19 %). Odgovarjajoči znižanji vrednosti holesterola LDL sta se pomembno razlikovali (25 % pri ezetimibu in 4 % pri placebo). Poleg tega je ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statini pomembno znižal vrednosti celokupnega holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov ter povečal holesterol HDL v primerjavi s placebom. Ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statinom je, glede na izhodiščno vrednost, srednjo vrednost C-reaktivnega proteina zmanjšal za 10 %, placebo pa za 0 %.

V dveh 12-tedenskih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom primerjanih študijah, v katerih je sodelovalo 1719 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, je ezetimib v odmerku 10 mg v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal celokupni holesterol (13 %), holesterol LDL (19 %), apolipoprotein B (14 %) in trigliceride (8 %) ter povečal holesterol HDL (3 %). Poleg tega Ezetimib ni vplival na

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

plazemske koncentracije v maščobi topnih vitaminov A, D in E, ni imel vpliva na protrombinski čas in, kot druga zdravila za zmanjševanje lipidov, ni zaviral tvorbe steroidnih hormonov v skorji nadledvične žleze.

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani klinični študiji (ENHANCE) so 720 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 2 leti prejeli 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina (n = 357) ali 80 mg simvastatina (n = 363). Primarni cilj študije je bil ugotoviti učinek kombinacije ezetimib/simvastatin na debelino intime-medije (DIM) karotidne arterije v primerjavi s samim simvastatinom. Vpliv tega surogatnega markerja na obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni končni 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 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina debelina intime-medije povečala za 0,0111 mm, pri uporabi 80 mg simvastatina samega pa za 0,0058 (izhodiščna DIM karotide 0,68 mm oz. 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg je v kombinaciji s simvastatinom 80 mg pomembno bolj zmanjšal holesterol LDL, celokupni holesterol, Apo B in TG kot simvastatin 80 mg. Povišanje holesterola HDL v odstotkih je bilo v obeh zdravljenih skupinah podobno. Neželjeni učinki, o katerih so poročali za ezetimib 10 mg v kombinaciji z 80 mg simvastatina, so se ujeli z njegovim 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 holesterola LDL 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 %), holesterola LDL (-28 % proti -1 %), Apo B (-22 % proti -1 %) in ne-holesterola HDL (-26 % proti 0 %). Za TG in holesterol HDL so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-6 % proti +8 % in +2 % proti +1 %).

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani 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 holesterola LDL med 4,1 in 10,4 mmol/l randomizirali tako, da so najprej 6 tednov prejeli ezetimib 10 mg skupaj s simvastatinom (10, 20 ali 40 mg) ali samo simvastatin (10, 20 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 %), holesterola LDL (49 % proti 34 %), Apo B (39 % proti 27 %) in ne-holesterola HDL (47 % proti 33 %). Za TG in holesterol HDL 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-u (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) za holesterol LDL je doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli ezetimib in 40 mg simvastatina (62 %), kot bolnikov, ki so prejeli samo 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 skupaj s simvastatinom pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let niso preučevali.

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Preskušanje IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) je bilo multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, z zdravilno 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 holesterola LDL ≤ 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 holesterola LDL 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 hospitalizacijo zaradi dogodka ACS je statine jemalo 34 % bolnikov. Po enem letu je bila pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, povprečna vrednost holesterola LDL 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.

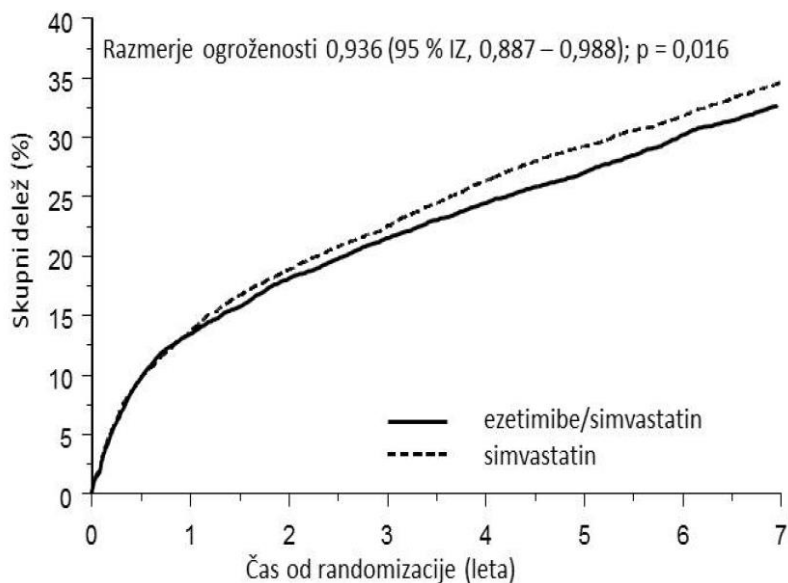
Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen dogodek, ki je obsegal srčno-žilno smrt, večje koronarne dogodke (MCE - *Major Coronary Events*; opredeljeni kot miokardni infarkt brez smrtnega izida, dokumentirana nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo, ali kateri koli koronarni revaskularizacijski 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 samim 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 sam, 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

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI



Osebe s tveganjem								
ezetimibe/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

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 % IZ)	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 %	2742	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 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, možganska kap brez smrtnega izida, smrt (zaradi vseh vzrokov)	3.089	38,65 %	3246	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 %	2869	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)						

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 %	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Nestabilna angina pektoris, ki je zahtevala hospitalizacijo	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 %	1118	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 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

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

^b Pri 27 % so odmerki 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 multinacionalna, 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 10 mg ezetimiba 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 holesterola LDL v izhodišču je znašala 108 mg/dl. Po enem letu se je vrednost holesterola LDL pri bolnikih, vključno s tistimi, ki niso več jemali študijskega zdravila, 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 10 mg ezetimiba 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 zmanjšalo 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

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

simvastatinom) z relativnim zmanjšanjem tveganja za 16 % ($p = 0,001$).

Vseeno pa zasnova te študije ne more pokazati prispevka ezetimiba samega 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 Tabeli 2. Ezetimib v kombinaciji s simvastatinom je pomembno zmanjšal tveganje za pojav kapi in katere koli 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

Izid	Ezetimib 10 mg + simvastatin 20 mg (N = 4650)	Placebo (N = 4620)	Stopnja tveganja (95 % IZ)	P-vrednost
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
Kakršna koli 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

^a Intention-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

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

Absolutno znižanje holesterola LDL, doseženo z ezetimibom v kombinaciji s simvastatinom, je bilo nižje pri bolnikih z nižjo vrednostjo holesterola LDL 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 (40 mg), s sočasno aferezo LDL ali brez afereze. Ezetimib je pri sočasni uporabi z atorvastatinom (40 ali 80 mg) ali simvastatinom (40 ali 80 mg) pomembno znižal holesterol LDL za 15 % v primerjavi s povišanim samostojnim odmerkom simvastatina ali atorvastatina s 40 na 80 mg.

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Aortna stenoza

Študija SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis – Simvastatin in ezetimib za zdravljenje aortne stenoze) je bila multicentrična, dvojno slepa, s placebom primerjana študija, ki je trajala (mediana vrednost) 4,4 leta, in je vključevala 1.873 bolnikov z asimptomatsko aortno stenozo (AS), ugotovljeno z dopplerskim 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 aterosklerozne srčno-žilne bolezni ni potrebno. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli placebo ali sočasno ezetimib 10 mg in simvastatin 40 mg dnevno.

Primarni končni opazovani dogodek je bil sestavljen iz večjih srčno-žilnih dogodkov: smrti zaradi srčno-žilnih 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 končne opazovane dogodke so sestavljale različne skupine komponent primarnega končnega opazovanega dogodka.

V primerjavi s placebom kombinacija ezetimib 10 mg / simvastatin 40 mg ni pomembno zmanjšala tveganja za večje srčno-žilne dogodke.

Primarni izid se je pojavil 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 srčno-žilne 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). V kliničnem preskušanju IMPROVE-IT ni bilo pomembne razlike v številu vseh bolnikov, pri katerih se je pojavila katera koli nova malignost (853 v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, v primerjavi z 863 bolniki v skupini, ki je prejela simvastatin), zato s kliničnim preskušanjem SHARP ali IMPROVE-IT ne moremo potrditi ugotovitev iz kliničnega preskušanja SEAS.

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_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti 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 biološko uporabnost ezetimiba, prejetega v obliki 10 mg tablet. Ezetimib se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

99,7 % ezetimiba in 88 do 92 % ezetimib-glukoronida je vezano na humane plazemske beljakovine.

SmPCPIL095615_1	04.07.2017 – Updated: 04.07.2017	Page 17 of 20
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 presnovo (reakcija I. reda). Glavna presnovka 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 počasi odstranjujeta iz plazme; dokazali so, da ima pri njuni presnovi pomembno vlogo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukoronida je 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 določljivosti.

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 (več kot 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje holesterola LDL in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med starostniki in mlajšimi bolniki primerljivi. Pri starostnikih zato prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Okvara jeter

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (lestvica po Child-Pugh-u 5 ali 6) povprečni AUC za celokupni ezetimib povečal za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (lestvica po Child-Pugh-u od 7 do 9) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerkov ni potrebno prilagajati. Učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (lestvica po Child-Pugh-u > 9) niso znani, zato uporabe ezetimiba pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n = 8$; povprečni očistek kreatinina $< 0,5$ ml/s/1,73 m² (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 prilagajanje odmerkov ni potrebno. Bolnik v tej študiji, ki je imel presajeno ledvico in je bil zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom, je bil 12-krat bolj izpostavljen celokupnemu ezetimibu.

Spol

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo višje (približno 20 %) kot pri moških. Znižanje holesterola LDL in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljivi. Odmerkov zato na podlagi spola ni potrebno prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib (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 pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov pri ljudeh ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in statini so bili opaženi toksični učinki, skoraj v celoti značilno povezani s statini. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To naj bi bila posledica farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah ni prišlo do nobenih tovrstnih interakcij. Pri podganah so opazili pojav miopatije šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh (približno 20-kratna vrednost AUC za statine in 500 do 2000-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. Dolgoročni testi 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 skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1000 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 imela smrtonosen učinek na plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev lavrilsulfat
Povidon K30
Manitol (E421)
Premreženi natrijev karmelozat
Mikrokristalna celuloza (E460)
Natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

1.3.1	Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/17/02269/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 3. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 9. 2017