

1. IME ZDRAVILA

Ezetimib Teva 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

Bela tableta v obliki kapsule, z vtisnjenim napisom »93« na eni in »A11« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

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

Študije o učinkovitosti ezetimiba pri preprečevanju zapletov ateroskleroze še niso zaključene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnik mora upoštevati ustrezno dieto za zmanjševanje vrednosti lipidov v krvi. Dieto mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Ezetimib Teva.

Zdravilo se uporablja peroralno. Priporočeni odmerek je ena 10 mg tableta zdravila Ezetimib Teva dnevno. Zdravilo Ezetimib Teva se lahko jemlje ob kateremkoli času dneva, sočasno s hrano ali brez nje.

Ko zdravljenju s statinom dodamo zdravilo Ezetimib Teva, moramo uporabiti predpisani običajni začetni odmerek statina ali pa nadaljevati uporabo že določenega večjega odmerka statina. Pri tem je treba upoštevati navodila za odmerjanje statina.

Sočasna uporaba z izmenjevalci žolčnih kislin

Zdravilo Ezetimib Teva je treba vzeti najmanj 2 uri pred aplikacijo izmenjevalca žolčnih kislin ali najmanj 4 ure po njej.

Uporaba pri starejših bolnikih

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

Uporaba pri pediatričnih bolnikih

Otroci in mladostniki, stari 10 let in več: prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2), vendar so klinične izkušnje z otroki in mladostniki (starih od 9 do 17 let) omejene.

Otroci, stari manj kot 10 let: uporaba zdravila Ezetimib Teva pri otrocih, starih do 10 let, se odsvetuje, ker ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (lestvica po Child-Pughu 5 do 6) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno (lestvica po Child-Pughu 7 do 9) ali hudo (lestvica po Child-Pughu > 9) okvaro jeter se zdravljenje z zdravilom Ezetimib Teva odsvetuje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

V primerih sočasne uporabe zdravila Ezetimib Teva in statina preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za izbrani statin.

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

Sočasna uporaba zdravila Ezetimib Teva 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 Ezetimib Teva in statina preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za izbrani statin.

Jetrne encimi

V nadzorovanih preskušanjih kombinirane uporabe so pri bolnikih, ki so hkrati prejeli ezetimib in statin, večkrat zapored opazili povečanje ravni transaminaz (nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti [ZMN]). Pri uporabi zdravila Ezetimib Teva skupaj s statinom je treba opraviti teste delovanja jeter ob začetku zdravljenja in nato skladno s priporočili za ustrezn statin (glejte poglavje 4.8).

Skeletne mišice

V obdobju trženja ezetimiba so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih se je pojavila rabdomioliza, je jemala statin sočasno z ezetimibom. Vendar pa so o rabdomiolizi zelo redko poročali pri samostojnem zdravljenju z ezetimibom ali ko so ezetimib dodali drugim zdravilom, za katera je znano, da povečajo tveganje za rabdomiolizo. Če glede na mišične simptome sumimo, da gre za miopatijo ali če jo potrdimo s povečano vrednostjo kreatin-fosfokinaze (CPK) več kot 10-krat nad ZMN, je treba takoj prekiniti zdravljenje z ezetimibom, katerimkoli statinom ali katerimkoli drugim zdravilom, ki znano povečuje tveganje za rabdomiolizo, ki jih je bolnik sočasno jemal. Vse bolnike, ki se začnejo zdraviti z ezetimibom, je treba seznaniti s tveganjem za miopatijo in jim dati navodilo, naj nemudoma sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali mišično oslabelost (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro niso znani, se uporabo ezetimiba pri teh bolnikih odsvetuje (glejte poglavje 5.2).

Fibrati

Varnosti in učinkovitosti sočasne uporabe ezetimiba in fibratov še niso ugotovili.

Če pri bolnikih, ki prejemajo ezetimib in fenofibrat, obstaja sum na holelitiazo, 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 Ezetimib Teva. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezetimib Teva in ciklosporin, je treba nadzorovati koncentracijo ciklosporina (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulansi

Če zdravilo Ezetimib Teva dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulanšu 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

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so opravili samo pri odraslih.

Predklinične študije so pokazale, 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 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 farmakokinetiko teh zdravil. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko uporabnost ezetimiba.

Antacidi: pri sočasnem jemanju ezetimiba in antacida se je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar to ni vplivalo na njegovo biološko uporabnost. Zmanjšane hitrosti absorpcije niso ocenili za klinično pomembno.

Holestiramin: pri sočasnem jemanju ezetimiba s holestiraminom se je povprečna vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib in ezetimib-glukuronid) zmanjšala za približno 55 %. Ta interakcija lahko zmanjša učinek dodatnega znižanja holesterola LDL, kadar se ezetimib doda zdravljenju s holestiraminom (glejte poglavje 4.2).

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

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

Pri sočasnem jemanju ezetimiba s fenofibratom se je koncentracija celokupnega ezetimiba povečala za približno 1,5-krat, pri sočasnem jemanju z gemfibrozilom pa za 1,7-krat.

Sočasne uporabe ezetimiba z drugimi fibrati niso preučevali.

Fibrati lahko zvečajo izločanje holesterola v žolč, kar lahko povzroči holelitiazo. V študijah na živalih je ezetimib včasih zvečal koncentracijo holesterola v žolču iz žolčnika, a ne pri vseh vrstah živali (glejte poglavje 5.3). Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi z zdravljenjem z ezetimibom 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, večjim od 50 ml/min, ki so prejeli nespremenjen 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 z zdravo kontrolno skupino iz druge študije, ki je prejela samo ezetimib (n = 17). V neki drugi študiji se je pri bolniku po presaditvi ledvice, s hudo okvaro ledvične funkcije, ki je jemal ciklosporin in več drugih zdravil, izpostavljenost skupnemu ezetimibu povečala za 12-krat v primerjavi z ustrezno kontrolno skupino, ki je prejela samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih preiskovancev, je pri osem dnevnem zdravljenju z ezetimibom 20 mg dnevno in enim 100-mg odmerkom ciklosporina sedmi dan zdravljenja prišlo do povprečno 15-odstotnega povečanja vrednosti AUC ciklosporina (razpon od 10-odstotnega zmanjšanja do 51-odstotnega povečanja) v primerjavi z uporabo samega ciklosporina v enkratnem 100-mg odmerku. Nadzorovane študije o vplivu sočasnega jemanja ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. Ob uvedbi ezetimiba bolnikom, ki se zdravijo s ciklosporinom, je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki prejemajo ezetimib in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant: sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat dnevno) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih odraslih moških. V obdobju trženja pa so poročali o povečanih vrednostih INR pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če ezetimib dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Sočasna uporaba zdravila Ezetimib Teva in statina je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila za izbrani statin.

Nosečnost

Nosečnicam se lahko zdravilo Ezetimib Teva predpiše samo, če je nujno potrebno. Klinični podatki o uporabi zdravila Ezetimib Teva med nosečnostjo niso na voljo. Študije na živalih, kjer so preizkušali samostojno uporabo ezetimiba, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka oziroma plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

V obdobju dojenja se zdravila Ezetimib Teva ne sme uporabljati. Študije na podganah so pokazale, da ezetimib prehaja v mleko. Ni znano, ali ezetimib prehaja v materino mleko tudi pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in uporabe strojev niso izvedli.

Vendar pa je pri vožnji in upravljanju strojev treba upoštevati, da so med zdravljenjem z ezetimibom poročali o pojavu omotice.

4.8 Neželeni učinki

Klinične študije

V kliničnih študijah, ki so trajale od 8 do 14 tednov, je 3.366 bolnikov dnevno prejelo 10 mg odmerke ezetimiba samostojno ali skupaj s statinom, 185 bolnikov pa ezetimib skupaj s fenofibratom. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni. Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila podobna za ezetimib in placebo. Tudi pogostost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila pri ezetimibu in placebo primerljiva.

Pri bolnikih, ki so jemali samo ezetimib (n = 1.691), ezetimib v kombinaciji s statinom (n = 1.675) ali v kombinaciji s fenofibratom (n = 185), so pogosto ($\geq 1/100$, $< 1/10$) poročali o naslednjih neželenih učinkih, povezanih z zdravilom:

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

uporaba samega ezetimiba	
organski sistem	neželeni učinki
bolezni živčevja	glavobol
bolezni prebavil	bolečine v trebuhu in driska
ezetimib v kombinaciji s statinom	
bolezni živčevja	glavobol utrujenost
bolezni prebavil	bolečine v trebuhu zaprtost driska flatulenca navzeja
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija
ezetimib v kombinaciji s fenofibratom	
bolezni prebavil	bolečine v trebuhu

Ezetimib v kombinaciji s fenofibratom

V večcentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji pri bolnikih z mešano hiperlipidemijo se je 625 bolnikov zdravilo v obdobju do 12 tednov in 576 bolnikov v obdobju do enega leta. V tej študiji se je 172 bolnikov zdravilo z ezetimibom in fenofibratom 12 tednov, 230 bolnikov pa se je zdravilo z ezetimibom in fenofibratom eno leto (vključno s 109 bolniki, ki so prvih 12 tednov prejeli samo ezetimib). Ta študija ni bila zasnovana za primerjavo pojavnosti redkejših neželenih dogodkov med skupinami bolnikov. Odstotka pojavnosti (95-odstotni interval zaupanja) za klinično pomembna povišanja ravni (zaporedoma več kot 3-krat nad ZMN) 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 zdravljenju. Ustrezna odstotka pojavnosti holecistektomije 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 poglavje 4.4 in 4.5).

Vrednosti laboratorijskih preiskav

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih so preiskovanci prejeli samo eno zdravilo, je bila pojavnost klinično pomembnega povečanja vrednosti serumskih transaminaz (ALT in/ali AST zaporedoma ≥ 3 -kratna ZMN) podobna pri ezetimibu (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preskušanjih sočasne uporabe zdravil je bila pojavnost povečanja vrednosti serumskih transaminaz 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s statinom, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Tovrstna povečanja so bila na splošno asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, vrednosti pa so se po prenehanju zdravljenja ali ob nadaljevanju zdravljenja vrstile na izhodiščno raven (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih so o vrednostih kreatin-fosfokinaze, več kot 10-krat višjih od ZMN, poročali pri 4 od 1674 (0,2 %) bolnikov, ki so jemali samo ezetimib, v primerjavi z enim od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so dobivali placebo, in pri enem od 917 (0,1 %) v primerjavi s 4 od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so jemali samo statin. V povezavi z ezetimibom ni bilo več primerov miopatije ali rhabdomiolize kot v ustreznih kontrolnih krakih (s placebom ali samo statinom) (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

V obdobju trženja so poročali o dodatnih neželenih učinkih, ki so navedeni v nadaljevanju. Ker ti neželeni učinki izhajajo iz spontanega poročila, njihova dejanska pogostost ni znana in je ni mogoče oceniti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: trombocitopenija.

Bolezni imunskega sistema: preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem in koprivnico, anafilakso in angioedemom.

Psihiatrične motnje: depresija.

Bolezni živčevja: omotica, parestezija.

Bolezni prebavil: navzea, pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: hepatitis, holelitiaza, holecistitis.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: artralgijska, mialgijska, miopatija/rabdomioliza (glejte poglavje 4.4).

Izvidi laboratorijskih preiskav: povečane vrednosti transaminaz, povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah je 15 zdravih preiskovancev, ki so do 14 dni prejeli 50 mg ezetimiba dnevno, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejeli 40 mg ezetimiba dnevno, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. V študijah na živalih po enkratnih peroralnih odmerkih 5000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili 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 uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila, ki spreminjajo raven lipidov; oznaka ATC: C10AX09.

Zdravilo Ezetimib Teva spada v novi razred zdravil za zmanjšanje ravni lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Zdravilo Ezetimib Teva je namenjeno peroralni uporabi in ima drugačen mehanizem delovanja kot drugi razredi zdravil za zniževanje ravni holesterola (na primer statini, izmenjevalci žolčnih kislin [smole], fibrati in rastlinski stanoli). Ciljna molekula zdravila Ezetimib Teva je sterolni prenašalec Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Zdravilo Ezetimib Teva se razporedi v apikalnih delih celic sluznice tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar prispeva k zmanjšanju prenosa črevesnega holesterola v jetra. V dvotedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib v primerjavi s placebom zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

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 premo sorazmerni z vrednostmi celokupnega holesterola in holesterola LDL ter obratno sorazmerni z

vrednostmi holesterola HDL. Študije o učinkovitosti ezetimiba pri preprečevanju zapletov ateroskleroze še niso zaključene.

Klinična preskušanja

V nadzorovanih kliničnih študijah je samostojno zdravljenje z ezetimibom pomembno zmanjšalo vrednost celokupnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov ter povečalo vrednost holesterola HDL pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Primarna hiperholesterolemija

V 8-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani 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, tako da so poleg že potekajočega zdravljenja s statinom prejeli ezetimib v odmerku 10 mg ali placebo.

Od bolnikov, ki so prejeli 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 %). Ustrezni znižanji vrednosti holesterola LDL sta se pomembno razlikovali (25 % pri ezetimibu in 4 % pri placebu). Poleg tega je ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statini pomembno znižal vrednosti celokupnega holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov ter zvečal holesterol HDL v primerjavi s placebom. Ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statinom je, glede na izhodiščno vrednost, zmanjšal srednjo vrednost C-reaktivnega proteina za 10 %, placebo pa za 0 %.

V dveh 12-tedenskih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je sodelovalo 1719 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, je ezetimib v odmerku 10 mg v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal ravni celokupnega holesterola (13 %), holesterola LDL (19 %), apolipoproteina B (14 %) in trigliceridov (8 %) ter povečal raven holesterola HDL (3 %). Poleg tega ezetimib ni vplival na 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.

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 nje. Ezetimib je pri sočasni uporabi z atorvastatinom (40 ali 80 mg) ali simvastatinom (40 ali 80 mg) pomembno znižal raven holesterola LDL (za 15 %) v primerjavi s povečanim samostojnim odmerkom simvastatina ali atorvastatina s 40 na 80 mg.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in obsežno konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) 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, primernih za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na biološko uporabnost ezetimiba, zaužitega v obliki 10-mg tablet. Zdravilo Ezetimib Teva se lahko zaužije sočasno s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: 99,7 % ezetimiba in 88 do 92 % ezetimib-glukuronida se veže na beljakovine v človeški plazmi.

Presnova: ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetrih z glukuronidno 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-glukuronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukuronid se počasi odstranjujeta iz plazme; dokazali so, da ima pri njuni presnovi pomembno vlogo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Izločanje: po zaužitju ^{14}C -ezetimiba (20 mg) je bila pri ljudeh vrednost skupnega ezetimiba 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

Pediatrični bolniki

Absorpcija in presnova ezetimiba sta pri otrocih in mladostnikih (10 do 18 let) podobni kot pri odraslih. Pri preučevanju vrednosti celokupnega ezetimiba niso ugotovili farmakokinetičnih razlik med mladostniki in odraslimi. Farmakokinetični podatki za pediatrično populacijo, staro manj kot 10 let, niso na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih (starih od 9 do 17 let) so omejene na bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali sitosterolemijo.

Starejši bolniki

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starostnikih (starejših od 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje ravni holesterola LDL in varnostni profil 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 jetrno okvaro (lestvica po Child-Pughu 5 ali 6) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg dnevno) pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (lestvica po Child-Pughu 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 jetrno okvaro odmerkov ni potrebno prilagajati. Učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (lestvica po Child-Pughu več kot 9) niso znani, zato se uporabe ezetimiba pri teh bolnikih ne priporoča (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 $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 se je zdravil z več zdravili, vključno s ciklosporinom, je bil 12-krat bolj izpostavljen skupnemu ezetimibu.

Spol

Koncentracije celokupnega ezetimiba v plazmi so pri ženskah rahlo višje (približno za 20 %) kot pri moških. Znižanje ravni holesterola LDL in varnostni profil pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljiva. Odmerkov zato na podlagi spola ni potrebno 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 pojavnosti holelitiaze ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi z zdravljenjem z ezetimibom ne moremo izključiti.

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in statini so opazili toksične učinke, skoraj v celoti značilno povezane s statini. Nekateri toksični učinki so bili izrazitejši kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To pripisujejo farmakokinetičnim in farmakodinamičnim interakcijam pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah ni prišlo do takih 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 preskušanjih *in vivo* in *in vitro*, pri samostojnem zdravljenju ali 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 zarodke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
poloksamer 407
povidon (K-30)
natrijev lavrilsulfat
predgelirani škrob (koruzni škrob)
stearinska kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

12 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja s pretisnimi omoti iz aluminija in aluminija, ki vsebujejo po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 in 300 tablet

ali

pakiranja s pretisnimi omoti iz aluminija in aluminija in s sušilom, ki vsebujejo po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 in 300 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

škafila s 30 tabletami: 5363-I-2024/10
škafila s 100 tabletami: 5363-I-2025/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

6.10.2010

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

7.1.2010