

1 IME ZDRAVILA

Ezetimib Accord 10 mg tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 83 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do sivo bela neobložena ploska tableta v obliki kapsule, s posnetimi robovi, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako »10« in brez oznake na drugi strani.

Dolžina: 8,2 mm

Širina: 4,1 mm

Debelina: 2,6 mm

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

Zdravilo Ezetimib Accord je pri sočasnem dajanju z zaviralcem reduktaze HMG-CoA (statinom) indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko in nedružinsko) hiperholesterolemijo, pri katerih holesterola ni mogoče nadzorovati samo s statinom.

Samostojno zdravljenje z zdravilom Ezetimib Accord je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko in nedružinsko) hiperholesterolemijo, pri katerih zdravljenje s statinom ni primerno ali ga bolnik ne prenaša.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Zdravilo Ezetimib Accord je indicirano za zmanjševanje tveganja srčno-žilnih dogodkov (glejte poglavje 5.1) pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo in anamnezo akutnega koronarnega sindroma (AKS), ko je dodano obstoječemu zdravljenju s statinom ali je uvedeno sočasno s statinom.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravilo Ezetimib Accord je ob sočasni uporabi s statinom indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Bolniki lahko dobivajo tudi dodatna zdravljenja (npr. LDL-aferezo).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnik mora biti na primerni dieti za zniževanje lipidov in mora med zdravljenjem z

zdravilom Ezetimib Accord z dieto nadaljevati.

Način uporabe: peroralna uporaba. Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Ezetimib Accord dnevno. Zdravilo Ezetimib Accord se lahko vzame kadar koli čez dan, s hrano ali brez.

Kadar je zdravilo Ezetimib Accord dodano zdravljenju s statinom, mora bolnik nadaljevati z jemanjem indiciranega običajnega začetnega odmerka tega statina ali že vzpostavljenega višjega odmerka statina. V tem primeru je treba upoštevati navodila za odmerjanje tega statina.

Uporaba pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo in dogodki AKS v anamnezi

Za stopnjevanje zmanjševanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo in dogodki AKS v anamnezi se lahko zdravilo Ezetimib Accord uporablja sočasno s statinom z dokazanimi srčno-žilnimi koristmi.

Sočasna uporaba z adsorbenti žolčnih kislin

Bolnik mora zdravilo Ezetimib Accord vzeti ≥ 2 uri pred ali ≥ 4 ure po adsorbentu žolčnih kislin.

Starostniki

Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravljenje mora biti uvedeno pod nadzorom specialista.

Otroci in mladostniki, stari ≥ 6 let: Varnost in učinkovitost ezetimiba pri otrocih, starih od 6 do 17 let, nista bili ugotovljeni. Podatki, ki so na voljo, so opisani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2, a priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati.

Ob sočasni uporabi zdravila Ezetimib Accord in statina je treba upoštevati navodila za odmerjanje tega statina pri otrocih.

Otroci, stari < 6 let: Varnost in učinkovitost ezetimiba pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili ugotovljeni. Podatki niso na voljo.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno insuficienco (5 ali 6 točk po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Zdravljenje z zdravilom Ezetimib Accord ni priporočljivo pri bolnikih z zmerno (7 do 9 točk po lestvici Child-Pugh) ali hudo (> 9 točk po lestvici Child-Pugh) motnjo delovanja jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli od pomožnih snovi, navedenih v poglavju 6.1.

Kadar se ezetimib daje sočasno s statinom, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ta statin.

Sočasno zdravljenje z ezetimibom in statinom je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem.

Sočasno zdravljenje z ezetimibom in statinom je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenimi trajno povišanimi vrednostmi transaminaz v serumu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar se ezetimib daje sočasno s statinom, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ta statin.

Jetrni encimi

V kontroliranih preskušanjih, v katerih so bolniki sočasno prejeli ezetimib in statin, so opazili zaporedna povišanja vrednosti transaminaz ($\geq 3 \times$ zgornje meje normalne vrednosti [ZMN]). Kadar se ezetimib daje sočasno s statinom, se morajo ob uvedbi zdravljenja in v skladu s priporočili za statin opraviti testi jetrne funkcije.

V preskušanju *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International* (IMPROVE-IT) so 18.144 bolnikov s koronarno srčno boleznijo in dogodki AKS v anamnezi randomizirali v skupini, ki sta prejeli ezetimib/simvastatin 10/40 mg dnevno ($n = 9.067$) ali simvastatin 40 mg dnevno ($n = 9.077$). Pri mediani spremljanja 6,0 let je bila pojavnost zaporednih povišanj transaminaz ($\geq 3 \times$ ZMN) 2,5 % za ezetimib/simvastatin in 2,3 % za simvastatin (glejte poglavje 4.8).

V kontrolirani klinični študiji, v kateri je bilo preko 9.000 bolnikov s kronično boleznijo ledvic randomiziranih v skupini, ki sta prejeli 10 mg ezetimiba skupaj z 20 mg simvastatina dnevno ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$), (mediana spremljanja 4,9 let), je bila pojavnost zaporednih povišanj transaminaz ($> 3 \times$ ZMN) 0,7 % za ezetimib v kombinaciji s simvastatinom in 0,6 % za placebo (glejte poglavje 4.8).

Skeletno mišičje

V obdobju trženja ezetimiba so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih se je razvila rabdomioliza, je sočasno z ezetimibom prejela statin. Rabdomioliza pa se je zelo redko pojavila pri samostojni terapiji z ezetimibom in zelo redko pri dodajanju ezetimiba drugim zdravilom, ki so povezana s povišanim tveganjem za rabdomiolizo. Če na podlagi mišičnih simptomov obstaja sum na miopatijo ali je miopatija potrjena z vrednostmi kreatin fosfokinaze (CPK), ki so $> 10 \times$ ZMN, se mora zdravljenje z ezetimibom, katerim koli statinom in katerim koli od teh drugih zdravil, ki jih bolnik jemlje sočasno z ezetimibom, takoj prekiniti. Vsi bolniki, ki pričenjajo z zdravljenjem z ezetimibom, morajo biti seznanjeni s tveganjem za pojav miopatije in takoj poročati o nepojasnjenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali oslabeledosti mišic (glejte poglavje 4.8).

V preskušanju IMPROVE-IT je bilo 18.144 bolnikov s koronarno srčno boleznijo in dogodki AKS v anamnezi randomiziranih v skupini, ki sta prejeli ezetimib/simvastatin 10/40 mg dnevno ($n = 9.067$) ali simvastatin 40 mg dnevno ($n = 9.077$). Pri mediani spremljanja 6,0 let je bila pojavnost miopatije 0,2 % za ezetimib/simvastatin in 0,1 % za simvastatin, kjer je bila miopatija opredeljena kot nepojasnjena oslabeledost mišic ali bolečina v mišicah z vrednostmi CK v serumu $\geq 10 \times$ ZMN ali dvema zaporednima opaženima vrednostma CK $\geq 5 \times$ in $< 10 \times$ ZMN. Pojavnost rabdomiolize je bila 0,1 % za ezetimib/simvastatin in 0,2 % za simvastatin, kjer je bila rabdomioliza opredeljena kot nepojasnjena oslabeledost mišic ali bolečina v mišicah z vrednostmi CK v serumu $\geq 10 \times$ ZMN z znaki poškodbe ledvic, $\geq 5 \times$ ZMN in $< 10 \times$ ZMN v dveh zaporednih meritvah z znaki poškodbe ledvic ali vrednostjo CK ≥ 10.000 i. e. /l brez znakov poškodbe ledvic (glejte poglavje 4.8).

V kliničnem preskušanju, v katerem so preko 9.000 bolnikov s kronično ledvično boleznijo randomizirali v skupini, ki sta prejeli 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 20 mg simvastatina dnevno ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$) (mediana spremljanja 4,9 let), je bila pojavnost

miopatije/rabdomiolize 0,2 % za ezetimib v kombinaciji s simvastatinom in 0,1 % za placebo (glejte poglavje 4.8).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno insuficienco zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu zdravljenje z ezetimibom ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost ezetimiba pri bolnikih, starih od 6 do 10 let, s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo sta bili ocenjeni v 12-tedenskem s placebom kontroliranem kliničnem preskušanju. Učinki ezetimiba v obdobju zdravljenja > 12 tednov za to starostno skupino niso bili preučeni (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Pri bolnikih, mlajših od 6 let ezetimiba niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Učinkovitost in varnost sočasnega dajanja ezetimiba in simvastatina pri bolnikih, starih od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo sta bili ocenjeni v kontroliranem kliničnem preskušanju fantov (stopnja II in več po Tannerju) in deklet vsaj eno leto po menarhi.

V tej omejeni kontrolirani študiji niso bili opaženi učinki na rast ali spolno dozorevanje mladostnikov ali mladostnic ali kakršen koli učinek na dolžino menstruacijskega ciklusa pri mladostnicah. Učinki ezetimiba na rast in spolno dozorevanje za obdobje zdravljenja > 33 tednov pa niso bili preučeni (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Varnost in učinkovitost sočasnega jemanja ezetimiba in odmerkov simvastatina, višjih od 40 mg dnevno, nista bili preučeni pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let.

Varnost in učinkovitost sočasnega jemanja ezetimiba in simvastatina nista bili preučeni pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Dolgoročna učinkovitost zdravljenja z ezetimibom pri bolnikih, mlajših od 17 let, za zniževanje obolevnosti in smrtnosti v odrasli dobi ni bila preučena.

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasnega jemanja ezetimiba in fibratov nista bili ugotovljeni.

Če pri bolniku, ki prejema ezetimib in fenofibrat, obstaja sum na holelitiazo, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa se mora prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ciklosporin

Pri uvedbi ezetimiba v zdravljenje s ciklosporinom je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki prejemajo ezetimib in ciklosporin, je treba nadzirati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulant

Če se ezetimib dodaja varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno nadzirati mednarodno normalizirano razmerje (INR) (glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov

Bolniki z redkimi dednimi težavami intolerance za galaktozo, laponske oblike zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcije glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V predkliničnih študijah je bilo dokazano, 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 bile opažene klinično pomembne farmakokinetične interakcije.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja ezetimiba in dapsona, dekstrometorfana, digoksina, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol in levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ali midazolama ezetimib ni imel nobenega učinka na njihove farmakokinetične lastnosti. Cimetidin pri sočasnem dajanju z ezetimibom ni imel nobenega učinka na biološko uporabnost ezetimiba.

Antacidi

Sočasno jemanje antacida je znižalo stopnjo absorpcije ezetimiba, a ni imelo učinka na biološko uporabnost ezetimiba. Ta znižana stopnja absorpcije ne velja za klinično pomembno.

Holestiramin

Sočasno jemanje holestiramina je zmanjšalo povprečno površino pod krivuljo (AUC) skupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55 %. Stopnjevano znižanje ravni holesterola z lipoproteini nizke gostote (LDL-C) je lahko pri dodajanju ezetimiba holestiraminu zaradi te interakcije zmanjšano.

Fibrati

Pri bolnikih, ki prejemajo fenofibrat in ezetimib, se morajo zdravniki zavedati možnega tveganja za holecitiazno in bolezen žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če pri bolniku, ki prejema ezetimib in fenofibrat, obstaja sum na holecitiazno, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa se mora prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Koncentracije skupnega ezetimiba so bile zmerno povečane pri sočasni uporabi s fenofibratom (približno 1,5-krat) ali gemfibrozilom (približno 1,7-krat).

Sočasne uporabe ezetimiba in drugih fibratov niso preučili.

Fibrati lahko pospešijo izločanje holesterola v žolč, kar lahko vodi v holecitiazno. V študijah na živalih je ezetimib včasih zvišal holesterol v žolču žolčnika, a ne pri vseh živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3). Litogenega tveganja, povezanega s terapevtsko uporabo ezetimiba, ne moremo izključiti.

Statini

Pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ali rosuvastatina klinično pomembne farmakokinetične interakcije niso bile opažene.

Ciklosporin

V študiji osmih bolnikov po presaditvi ledvice z očistkom kreatinina > 50 ml/min pri stalnem odmerku ciklosporina je enkratni 10 mg odmerek ezetimiba povzročil 3,4-kratno (razpon 2,3- do 7,9-krat) povečanje povprečne AUC za skupni ezetimib v primerjavi z zdravo kontrolno populacijo iz druge študije (n = 17), ki je prejela samo ezetimib. V drugi študiji se je pri bolniku z ledvičnim presadkom s hudo ledvično insuficienco, ki je prejemal ciklosporin in več drugih zdravil, pokazala 12-krat večja izpostavljenost skupnemu ezetimibu v primerjavi s hkratnimi kontrolnimi skupinami, ki so prejemale samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema dvanajstih zdravih oseb je dnevno jemanje 20 mg ezetimiba v obdobju 8 dni z enkratnim odmerkom 100 mg ciklosporina 7. dan povzročilo povprečno 15 % povečanje AUC ciklosporina (razpon 10 % zmanjšanje do 51 % povečanje) v primerjavi z

zgolj/samo enkratnim odmerkom 100 mg ciklosporina. Kontrolirana študija učinka sočasne uporabe ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih z ledvičnim presadkom ni bila opravljena. Pri uvedbi ezetimiba v zdravljenje s ciklosporinom je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki prejema ezetimib in ciklosporin, je treba nadzirati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant

Sočasna uporaba ezetimiba (10 mg enkrat dnevno) ni imela pomembnega učinka na biološko uporabnost varfarina in protrombinski čas v študiji, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih odraslih moških. V obdobju trženja pa so poročali o povišanem mednarodnem normaliziranem razmerju (INR) pri bolnikih, pri katerih so zdravljenju z varfarinom in fluindionom dodali ezetimib. Če se ezetimib dodaja varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba INR ustrezno nadzirati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Sočasna uporaba ezetimiba in statina je kontraindicirana med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3). Upoštevajte povzetek glavnih značilnosti uporabljenega statina.

Nosečnost

Ezetimib se nosečnicam daje le, kadar je to nujno potrebno. O uporabi ezetimiba med nosečnostjo klinični podatki niso na voljo. V študijah na živalih, v katerih so preučevali samostojno zdravljenje z ezetimibom, niso opazili posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ezetimiba se med dojenjem ne sme uporabljati. Študije na podganah so pokazale, da se ezetimib izloča v materino mleko. Ni znano, ali se ezetimib v materino mleko izloča tudi pri ljudeh.

Plodnost

O učinku ezetimiba na plodnost ljudi klinični podatki preskušanj niso na voljo. Ezetimib ni imel učinka na plodnost samcev ali samic podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o učinkih na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile opravljene. Med vožnjo in upravljanjem strojev pa je treba upoštevati, da so poročali o pojavih vrtoglavice.

4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov v preglednici (klinične študije in obdobje trženja)

V kliničnih študijah, ki so trajale do 112 tednov, je 10 mg ezetimiba dnevno prejelo 2.396 bolnikov, ezetimib v kombinaciji s statinom 11.308 bolnikov, ezetimib v kombinaciji s fenofibratom pa 185 bolnikov. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni. Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila pri ezetimibu podobna kot pri placebo. Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil med ezetimibom in placebo prav tako primerljiv.

Samostojno zdravljenje z ezetimibom ali sočasna uporaba s statinom:

Naslednji neželeni učinki so bili opaženi pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom (n = 2.396), z višjo pojavnostjo kot pri placebo (n = 1.159), ali pri bolnikih, sočasno zdravljenih z

ezetimibom in statinom (n = 11.308), z višjo pojavnostjo kot pri samostojnem zdravljenju s statinom (n = 9.361). Neželeni učinki v obdobju trženja izhajajo iz poročil samostojnega zdravljenja z ezetimibom ali sočasne uporabe ezetimiba in statina.

Pogostnost je definirana 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 (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Samostojno zdravljenje z ezetimibom		
Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost
Preiskave	povišane vrednosti ALT in/ali AST; povišane vrednosti CPK v krvi; povišane vrednosti gama-glutamilttransferaze; nenormalni testi jetrne funkcije	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu; driska; flatulenca	pogosti
	dispepsija; gastroezofagealna refluksna bolezen; navzea	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija; mišični krči; bolečine v vratu	občasni
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	občasni
Žilne bolezni	navali vročine; hipertenzija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	bolečine v prsih, bolečina	občasni
Dodatni neželeni učinki pri sočasni uporabi ezetimiba in statina		
Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost
Preiskave	povišane vrednosti ALT in/ali AST	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	parestezija	občasni
Bolezni prebavil	suha usta; gastritis	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus; izpuščaj; urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti
	bolečine v hrbtu; oslabeledost mišic; bolečine v udih	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija; periferni edem	občasni
Izkušnje v obdobju trženja (z ali brez statina)		
Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	neznana
Bolezni živčevja	vrtočlavica; 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; holecistitisa; holecistitis	neznana
Psihiatrične motnje	depresija	neznana

Sočasna uporaba ezetimiba in fenofibrata:

Bolezni prebavil: bolečine v trebuhu (pogosti).

V multicentrični dvojno slepi s placebom kontrolirani klinični študiji bolnikov z mešano hiperlipidemijo je bilo 625 bolnikov zdravljenih v obdobju do 12 tednov, 576 bolnikov pa v obdobju do 1 leta. V tej študiji je 172 bolnikov, zdravljenih z ezetimibom in fenofibratom, zaključilo 12 tednov zdravljenja, 230 bolnikov, zdravljenih z ezetimibom in fenofibratom (vključno s 109 bolniki, ki so prvih 12 tednov prejeli samo ezetimib), pa je zaključilo 1 leto zdravljenja. Ta študija ni bila zasnovana za primerjavo pojavnosti nerednih dogodkov med obema skupinama zdravljenja. Delež pojavnosti (95-odstotni IZ) klinično pomembnih povišanj ($> 3 \times \text{ZMN}$, zaporedno) transaminaz v serumu sta bila 4,5 % (1,9, 8,8) pri samostojnem zdravljenju s fenofibratom in 2,7 % (1,2, 5,4) pri sočasni uporabi ezetimiba in fenofibrata, prilagojena glede na izpostavljenost zdravilu. Delež pojavnosti za holecistektomijo sta bila 0,6 % (0,0, 3,1) pri samostojnem zdravljenju s fenofibratom in 1,7 % (0,6, 4,0) pri sočasni uporabi ezetimiba in fenofibrata (glejte poglavje 4.4 in 4.5).

Pediatrična populacija

V študiji, ki je vključevala pediatrične bolnike (od 6. do 10. leta starosti) s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo ($n = 138$), so bile povišane vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times \text{ZMN}$, zaporedno) opažene pri 1,1 % (1 oseba) bolnikov, ki so prejeli ezetimib, v primerjavi z 0 % v skupini, ki je prejela placebo. Povišanj CPK ni bilo ($\geq 10 \times \text{ZMN}$). O primerih miopatije niso poročali.

V ločeni študiji, v katero so bili vključeni adolescentni (od 10. do 17. leta starosti) bolniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ($n = 248$), so bile povišane vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times \text{ZMN}$, zaporedno) opažene pri 3 % (4 osebe) bolnikov, ki so prejeli ezetimib/simvastatin, v primerjavi z 2 % (2 osebi) bolnikov v skupini samostojnega zdravljenja s simvastatinom; povišane vrednosti CPK ($\geq 10 \times \text{ZMN}$) so v teh skupinah opazili pri 2 % (2 osebi) oziroma 0 % bolnikov. O primerih miopatije niso poročali.

Ta preskušanja niso bila primerna za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Bolniki s koronarno srčno boleznijo in dogodki AKS v anamnezi

V študiji IMPROVE-IT (glejte poglavje 5.1), ki je vključevala 18.144 bolnikov, zdravljenih z ezetimibom/simvastatinom 10/40 mg ($n = 9.067$; od katerih je pri 6 % prišlo do povečanja odmerka na ezetimib/simvastatin 10/80 mg) ali simvastatinom 40 mg ($n = 9.077$; od katerih je pri 27 % prišlo do povečanja odmerka na simvastatin 80 mg), sta bila varnostna profila ob mediani spremljanja 6,0 let podobna. Do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 10,6 % bolnikov, zdravljenih z ezetimibom/simvastatinom, in 10,1 % bolnikov, zdravljenih s simvastatinom. Pojavnost miopatije je bila 0,2 % za ezetimib/simvastatin in

0,1 % za simvastatin, pri čemer je bila miopatija opredeljena kot nepojasnjena mišična oslabelost ali bolečina v mišicah z vrednostmi CK v serumu $\geq 10 \times \text{ZMN}$ ali dvema zaporednima meritvama $\text{CK} \geq 5 \times$ in $< 10 \times \text{ZMN}$. Pojavnost rabdomiolize je bila 0,1 % za ezetimib/simvastatin in 0,2 % za simvastatin, kjer je bila rabdomioliza opredeljena kot nepojasnjena oslabelost mišic ali bolečina v mišicah z vrednostmi CK v serumu $\geq 10 \times \text{ZMN}$ z znaki poškodbe ledvic, $\geq 5 \times \text{ZMN}$ in $< 10 \times \text{ZMN}$ v dveh zaporednih meritvah z znaki poškodbe ledvic ali vrednostjo $\text{CK} \geq 10.000 \text{ i. e./l}$ brez znakov poškodbe ledvic. Pojavnost zaporednih povišanj transaminaz ($\geq 3 \times \text{ZMN}$) je bila 2,5 % za ezetimib/simvastatin in 2,3 % za simvastatin (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, povezani z žolčnikom, so bili opaženi pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli ezetimib/simvastatin, v primerjavi s 3,5 % bolnikov, ki so prejeli simvastatin. Pojavnost hospitalizacij zaradi holecistektomije je bila v obeh skupinah zdravljenja 1,5 %. Rak (definiran kot kakršen koli nov malignom) je bil med preskušanjem diagnosticiran pri 9,4 % oziroma 9,5 % bolnikov.

Bolniki s kronično boleznijo ledvic

V študiji *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) (glejte poglavje 5.1), ki je vključevala preko 9.000 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo fiksnih odmerkov ezetimiba 10 mg in simvastatina 20 mg dnevno ($n = 4.650$) ali placebo ($n = 4.620$), sta bila varnostna profila ob mediani spremljanja 4,9 let primerljiva. V tem preskušanju so bili zabeleženi le resni neželeni dogodki in prekinitve zdravljenja zaradi katerega koli neželenega dogodka. Deleža prekinitev zdravljenja zaradi neželenih dogodkov sta bila primerljiva (10,4 % pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo ezetimiba in simvastatina, in 9,8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo). Pojavnost miopatije/rabdomiolize je bila 0,2 % pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo ezetimiba in simvastatina, in 0,1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Zaporedna povišanja transaminaz ($> 3 \times \text{ZMN}$) so se pojavila pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo ezetimiba in simvastatina, v primerjavi z 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4). V tem preskušanju ni bilo statistično značilnih povišanj v pojavnosti predhodno določenih neželenih dogodkov, vključno z rakom (9,4 % pri ezetimibu v kombinaciji s simvastatinom, 9,5 % pri placebo), hepatitisom, holecistektomijo ali zapleti pri žolčnih kamnih ali pankreatitisu.

Laboratorijske vrednosti

V kontroliranih kliničnih preskušanjih samostojnega zdravljenja je bila pojavnost klinično pomembnih povišanj vrednosti transaminaz v serumu (ALT in/ali $\text{AST} \geq 3 \times \text{ZMN}$, zaporedno) med ezetimibom (0,5 %) in placebom (0,3 %) primerljiva. V preskušanjih sočasnega jemanja z drugimi zdravili je bila pojavnost 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib in statin, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Ta povišanja so bila praviloma asimptomatska, nepovezana s holestazo, in so se spustila na izhodiščno raven po prekinitvi zdravljenja ali z nadaljevanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih so bile vrednosti $\text{CPK} > 10 \times \text{ZMN}$ opažene pri 4 od 1.674 (0,2 %) bolnikov, ki so prejeli samo ezetimib, v primerjavi z 1 od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so prejeli placebo, in pri 1 od 917 (0,1 %) bolnikov, ki so sočasno prejeli ezetimib in statin, v primerjavi s 4 od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so prejeli samo statin. V primerjavi z relevantnim kontrolnim krakom (placebo ali samo statin) z ezetimibom ni bilo povezanih več primerov miopatije ali rabdomiolize.

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 jemanje 50 mg ezetimiba dnevno do 14 dni in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo jemanje 40 mg dnevno do 56 dni praviloma dobro prenašalo. V študijah na živalih niso opazili toksičnosti po enkratnih peroralnih odmerkih 5.000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg ezetimiba pri psih.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerka: večina jih ni bila povezana z neželenimi učinki. Opaženi neželeni učinki niso bili resni. V primeru prevelikega odmerjanja so potrebni simptomatski in podporni ukrepi.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov.

Oznaka ATC: C10A X09

Mehanizem delovanja

Ezetimib spada v novo skupino učinkovin za zniževanje ravni lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Ezetimib je peroralno aktiven in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od ostalih razredov zdravil, ki znižujejo holesterol (npr. statinov, adsorbentov [smole] žolčnih kislin, fibratov in rastlinskih stanolov). 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 epitelni celicih resic tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar prispeva k zmanjšanju prenosa holesterola iz črevesja v jetra; statini zavirajo sintezo holesterola v jetrih, skupaj pa ta dva različna mehanizma prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji, ki je vključevala 18 bolnikov s hiperholesterolemijo, je ezetimib v primerjavi s placebom absorpcijo holesterola v črevesju zmanjšal za 54 %.

Farmakodinamični učinki

Opravljenih je bilo več predkliničnih študij, v katerih so ugotavljali 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 pokazale, da sta obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni premo sorazmerni z vrednostmi skupnega holesterola in holesterola LDL in obratno sorazmerni z vrednostmi holesterola HDL.

Sočasna uporaba ezetimiba in statina je učinkovita pri zniževanju tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo in dogodki AKS v anamnezi.

Klinična učinkovitost in varnost

V kontroliranih kliničnih študijah je ezetimib samostojno ali ob sočasni uporabi s statinom pomembno zmanjšal vrednosti skupnega holesterola (total-C), holesterola z lipoproteini nizke gostote (LDL-C), apolipoproteina B (Apo B) in trigliceridov (TG) in povečal vrednosti holesterola z lipoproteini visoke gostote (HDL-C) pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Primarna hiperholesterolemija

V dvojno slepi s placebom kontrolirani 8-tedenski študiji so 769 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so se že zdravili s samostojno terapijo statina in niso dosegli ciljnih vrednosti LDL-C 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 lastnosti) randomizirali v skupini, ki sta sočasno z obstoječim zdravljenjem s statinom prejeli še ezetimib 10 mg ali placebo.

Med bolniki, zdravljenimi s statinom, ki ob izhodišču niso dosegli ciljnih vrednosti LDL-C (~82 %), je ob koncu študije statistično pomembno več bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela ezetimib, doseglo ciljne vrednosti LDL-C (72 %) v primerjavi z bolniki, randomiziranimi v skupino, ki je prejela placebo (19 %). Znižanje vrednosti LDL-C sta se statistično pomembno razlikovali (25 % za ezetimib in 4 % za placebo). Poleg tega je dodatek ezetimiba obstoječemu zdravljenju s statinom v primerjavi s placebom pomembno znižal vrednosti total-C, Apo B, TG in zvišalo vrednosti HDL-C. Ezetimib, dodan zdravljenju s statinom, je glede na izhodiščno vrednost znižal mediano C-reaktivnega proteina za 10 % v primerjavi s placebom, ki je mediano C-reaktivnega proteina znižal za 0 %.

V dveh dvojno slepih randomiziranih s placebom kontroliranih 12-tedenskih študijah, v kateri je bilo vključenih 1.719 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, je ezetimib 10 mg v primerjavi s placebom pomembno znižal vrednosti total-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) in TG (8 %) in povečal HDL-C (3%). Poleg tega ezetimib ni imel učinka na plazemske koncentracije v maščobi topnih vitaminov A, D in E, ni imel učinka na protrombinski čas in, kot ostala zdravila za zniževanje lipidov, ni zaviral tvorbe steroidnih hormonov v skorji nadledvičnih žlez.

V multicentrični dvojno slepi kontrolirani klinični študiji (ENHANCE) je bilo 720 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomiziranih v skupini, ki sta 2 leti prejeli ezetimib 10 mg v kombinaciji s simvastatinom 80 mg (n = 357) ali simvastatin 80 mg (n = 363). Primarni cilj študije je bil ugotoviti učinek zdravljenja s kombinacijo ezetimib/simvastatin na debelino intime in medije karotidne arterije (IMT) v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s simvastatinom. Vpliv tega nadomestnega označevalca na obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni opazovani dogodek, sprememba povprečne IMT vseh šestih segmentov karotidne arterije (izmerjene z ultrazvočno tehniko B-mode), se med obema skupinama ni pomembno razlikoval (p = 0,29). V obdobju 2 let se je pri uporabi ezetimiba 10 mg v kombinaciji s simvastatinom 80 mg debelina intime in medije povečala za 0,0111 mm, pri samostojni uporabi simvastatina 80 mg pa za 0,0058 mm (izhodiščne vrednosti IMT karotidne arterije 0,68 mm oziroma 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg v kombinaciji s simvastatinom 80 mg je v primerjavi s simvastatinom 80 mg pomembno znižal vrednosti LDL-C, total-C, Apo B in TG. Odstotni delež povišanja vrednosti HDL-C je bil pri obeh skupinah zdravljenja podoben. Neželeni učinki, o katerih so poročali

za ezetimib 10 mg v kombinaciji s simvastatinom 80 mg, so se ujemali z njegovim varnostnim profilom.

Pediatrična populacija

V multicentrični dvojno slepi kontrolirani študiji je bilo 138 bolnikov (59 fantov in 79 deklet), starih od 6 do 10 let (povprečna starost 8,3 let), s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo z izhodiščnimi vrednostmi LDL-C med 3,74 in 9,92 mmol/l randomiziranih v skupini, ki sta 12 tednov prejeli ezetimib 10 mg ali placebo.

V 12. tednu je ezetimib v primerjavi s placebom pomembno znižal vrednosti total-C (–21 % v primerjavi z 0 %), LDL-C (–28 % v primerjavi z –1 %), Apo B (–22 % v primerjavi z –1 %) in ne-HDL-C (–26 % v primerjavi z 0 %). Vrednosti TG in HDL-C so bile v obeh skupinah zdravljenja podobne (–6 % v primerjavi +8 % in +2 % v primerjavi s +1 %).

V multicentrični dvojno slepi kontrolirani študiji so 142 fantov (stopnja Tanner II ali višja) in 106 deklet po menarhi, starih od 10 do 17 let (povprečna starost 14,2 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo z izhodiščnimi vrednostmi LDL-C med 4,1 in 10,4 mmol/l randomizirali tako, da so najprej 6 tednov prejeli ezetimib 10 mg in simvastatin (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, nato pa so v odprtem delu študije 20 tednov sočasno prejeli ezetimib in simvastatin (10 mg, 20 mg ali 40 mg).

V 6. tednu je sočasna uporaba ezetimiba in simvastatina (vsi odmerki) v primerjavi s samostojno terapijo s simvastatinom (vsi odmerki) pomembno znižala vrednosti total-C (38 % v primerjavi s 26 %), LDL-C (49 % v primerjavi s 34 %), Apo B (39 % v primerjavi s 27 %) in ne-HDL-C (47 % v primerjavi s 33 %). V obeh skupinah zdravljenja so bile vrednosti TG in HDL-C podobne (–17 % v primerjavi z –12 % oziroma +7 % v primerjavi s +6 %). V 33. tednu so bili rezultati skladni s tistimi iz 6. tedna in statistično pomembno več bolnikov, ki so prejeli ezetimib in 40 mg simvastatina (62 %), je doseglo idealne ciljne vrednosti LDL-C po NCEP-u (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 40 mg simvastatina (25 %). V 53. tednu na koncu odprtega podaljška študije so se učinki na lipidne parametre ohranili.

Varnost in učinkovitost sočasnega jemanja ezetimiba in odmerkov simvastatina, višjih od 40 mg dnevno, nista bili preučeni pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let. Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in simvastatina pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let, niso bili preučeni.

Dolgoročna učinkovitost zdravljenja z ezetimibom pri bolnikih, mlajših od 17 let, za zniževanje obolenosti in smrtnosti v odrasli dobi ni bila preučena.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Preskušanje *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) je bila multicentrična randomizirana dvojno slepa aktivno kontrolirana študija 18.144 bolnikov, ki so jih vključili v obdobju 10 dni po hospitalizaciji zaradi akutnega koronarnega sindroma (AKS; bodisi akutni miokardni infarkt [MI] ali nestabilna angina pectoris). Bolniki z AKS so ob sprejemu imeli vrednosti LDL-C ≥ 125 mg/dl ($\geq 3,2$ mmol/l), če niso jemali zdravil za zniževanje lipidov, ali ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l), če so jemali zdravila za zniževanje lipidov. Vse bolnike so randomizirali v razmerju 1 : 1 v skupini, ki sta prejeli ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9.067) ali simvastatin 40 mg (n = 9.077), in jih spremljali za mediano obdobje 6,0 let.

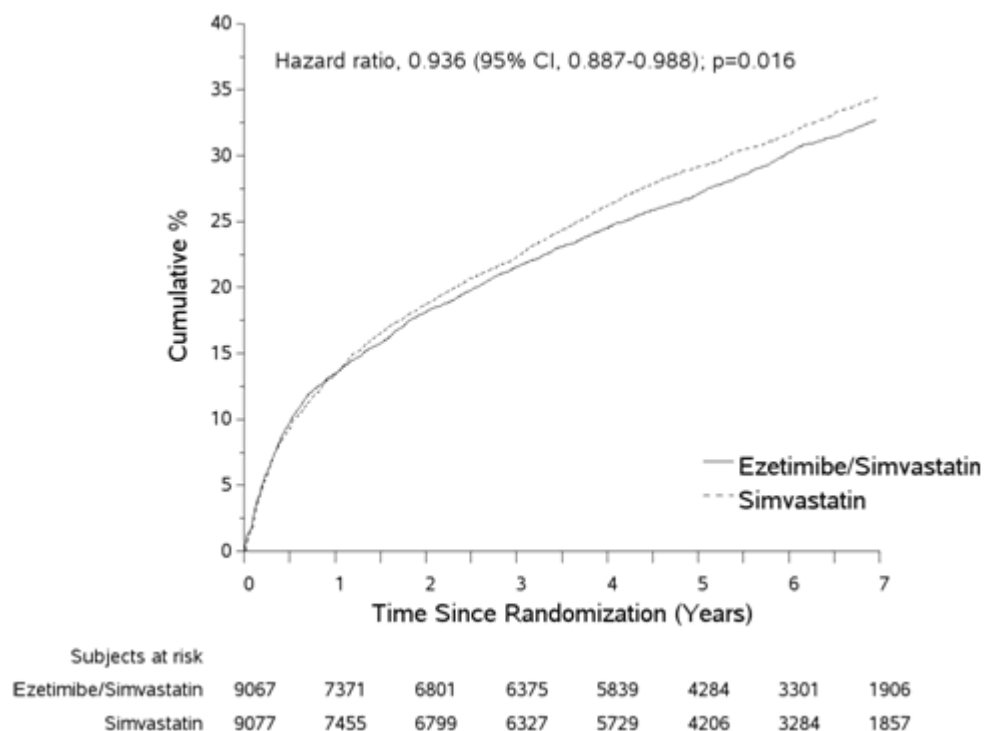
Povprečna starost bolnikov je bila 63,6 let; 76 % je bilo moških, 84 % je bilo belcev in 27 % je imelo sladkorno bolezen. Povprečne vrednosti LDL-C ob vključitvi v študijo so bile 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pri bolnikih, ki so jemali zdravila za zniževanje lipidov (n = 6.390) in 101 mg/dl (2,6 mmol/l) pri bolnikih, ki niso jemali zdravil za zniževanje lipidov (n = 11.594). Pred hospitalizacijo zaradi dogodka AKS se je 34 % bolnikov zdravilo s statinom. Pri enem letu je bila pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, povprečna vrednost LDL-C v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) in 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) v skupini, ki je prejela simvastatin kot samostojno zdravljenje. Vrednosti lipidov so bile praviloma 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 (*Major Coronary Events* – MCE; 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, zagotavljalo stopnjevano korist pri zmanjševanju primarnih opazovanih dogodkov srčno-žilne smrti, MCE in možganske kapi brez smrtnega izida v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s simvastatinom (relativno zmanjšanje tveganja za 6,4 %, $p = 0,016$). Do primarnega opazovanega dogodka je prišlo pri 2.572 od 9.067 bolnikov (7-letna ocena po Kaplan-Meierju [KM] 32,72 %) v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in 2.747 od 9.077 bolnikov (7-letna ocena KM 34,67 %) v skupini, ki je prejela samo simvastatin (glejte sliko 1 in preglednico 1.) Pričakovano je, da je stopnjevana korist podobna pri sočasni uporabi z drugimi statini, ki so dokazano učinkoviti pri zmanjševanju tveganja za srčno-žilne dogodke. Skupna umrljivost je bila v tej skupini z visokim tveganjem nespremenjena (glejte preglednico 1).

Opažena je bila splošna korist za preprečevanje vseh vrst možganskih kapi; v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin pa je bilo v primerjavi s skupino, ki je prejela simvastatin, opaženo majhno neznatno povečanje pojavnosti hemoragične možganske kapi (glejte preglednico 1). Tveganje za hemoragično možgansko kap pri sočasni uporabi ezetimiba in močnejšimi statini v dolgoročnih študijah izidov ni bilo ocenjeno.

Učinek zdravljenja z ezetimibom/simvastatinom je bil praviloma skladen s skupnimi rezultati v številnih podskupinah, vključno s spolom, starostjo, raso, sladkorne bolezni v anamnezi, izhodiščnimi vrednostmi lipidov, predhodnim zdravljenjem s statini, predhodno možgansko kapjo in hipertenzijo.

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



EN	SL
Hazard ratio 0.936 (95 % CI, 0.887-0.988); p=0.016	Razmerje ogroženosti 0,936 (95-odstotni IZ, 0,887–0,988); p = 0,016
Cumulative %	Skupni delež (%)
Ezetimibe/Simvastatin	ezetimib/simvastatin
Simvastatin	simvastatin
Time Since Randomization (Years)	Čas od randomizacije (leta)
Subjects at risk	Osebe s tveganjem
Ezetimibe/Simvastatin	ezetimib/simvastatin
9067	9.067
7371	7.371
6801	6.801
6375	6.375
5839	5.839
4284	4.284
3301	3.301
1906	1.906
Simvastatin	simvastatin
9077	9.077
7455	7.455
6799	6.799
6327	6.327
5729	5.729
4206	4.206
3284	3.284
1857	1.857

Preglednica 1

Večji srčno-žilni dogodki glede na skupino zdravljenja pri vseh randomiziranih bolnikih v preskušanju IMPROVE-IT

Izid	ezetimib/simvastatin 10/40 mg^a (n = 9.067)		simvastatin 40 mg^b (n = 9.077)		Razmerje ogroženosti (95- odstotni IZ)	p- vrednost
	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 dogodek učinkovitosti						
smrt zaradi koronarne bolezni, 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 (vsi vzroki)	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 zahteva 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 dogodkov ob katerem koli času)						
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 zahteva hospitalizacijo	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija po 30 dneh	1.690	21,84 %	1.793	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 smrtnega izida)	977	13,13 %	1.118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Vse možganske kapi (s smrtnim izidom in brez	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734,	0,052

smrtnega izida)					1,001)	
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 iz kakršnega koli vzroka	1.215	15,36 %	1.231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a Pri 6 % bolnikov so odmerek povešali na ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

^b Pri 27 % bolnikov so odmerek povešali na simvastatin 80 mg.

^c Ocena po Kaplan-Meierju pri 7 letih.

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

Preprečevanje večjih žilnih dogodkov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo

Študija *Heart and Renal Protection* (SHARP) je bila multinacionalna randomizirana s placebom kontrolirana dvojno slepa študija, v katero je bilo vključenih 9.438 bolnikov s kronično ledvično boleznijo, izmed katerih jih je ob izhodišču bila tretjina na dializi. Skupno je bilo 4.650 bolnikov razvrščenih v skupino, ki je prejela kombinacijo fiksnih odmerkov ezetimiba 10 mg s simvastatinom 20 mg, 4.620 bolnikov pa v skupino, ki je prejela placebo. Skupini so spremljali za mediano obdobje 4,9 let. Povprečna starost bolnikov je bila 62 let, 63 % je bilo moških, 72 % je bilo belcev, 23 % je imelo sladkorno bolezen. Pri bolnikih, ki niso bili na dializi, je bila povprečna ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Raven lipidov ni bila določena kot vključitveni kriterij v študijo. Povprečna vrednost LDL-C ob izhodišču je bila 108 mg/dl. Po enem letu se je vrednost LDL-C pri bolnikih, vključno s tistimi, ki študijskega zdravila več niso prejeli, v primerjavi s placebom zmanjšala za 26 % v skupini, ki je prejela samo simvastatin 20 mg, in za 38 % v skupini, ki je prejela ezetimib 10 mg v kombinaciji s simvastatinom 20 mg.

Primarna primerjava, opredeljena v protokolu SHARP, je bila analiza z namenom zdravljenja »večjih žilnih dogodkov« (MVE – *Major Vascular Events*; opredeljeni kot MI brez smrtnega izida ali srčna smrt, možganska kap ali kateri koli postopek revaskularizacije) le pri tistih bolnikih, ki so bili sprva randomizirani v skupino, ki je prejela ezetimib v kombinaciji s simvastatinom (n = 4.193), ali v skupino, ki je prejela placebo (n = 4.191). Sekundarne analize so vključevale enako sestavo dogodkov kot za celotno kohorto, randomizirano (ob izhodišču študije ali po 1 letu) tako, da so bolniki prejeli ezetimib v kombinaciji s simvastatinom (n = 4.650) ali placebo (n = 4.620) in 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 z dogodki v skupini, ki je prejela ezetimib v kombinaciji s simvastatinom) z relativnim zmanjšanjem tveganja za 16 % (p = 0,001).

Vseeno zasnova študije ne more prikazati prispevka ezetimiba samega k učinkovitosti za pomembno zmanjšanje tveganja za večje žilne dogodke pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

Posamezne komponente večjih žilnih dogodkov (MVE) pri vseh randomiziranih bolnikih so prikazane v preglednici 2. Ezetimib v kombinaciji s simvastatinom je pomembno zmanjšal

tveganje za pojav možganske kapi in kakršne koli revaskularizacije s statistično nepomembnimi številčnimi razlikami v korist ezetimiba v kombinaciji s simvastatinom pri pojavu MI brez smrtnega izida in srčne smrti.

Preglednica 2

Večji žilni dogodki glede na skupino zdravljenja pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji SHARP^aIt

<u>Izid</u>	Ezetimib 10 mg v kombinaciji s simvastatinom 20 mg (n = 4.650)	Placebo (n = 4.620)	<u>Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)</u>	<u>p-vrednost</u>
Večji žilni dogodki	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77–0,94)	0,001
MI brez smrtnega izida	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66–1,05)	0,12
Srčna smrt	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,7–1,10)	0,38
Kakršna koli možganska kap	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66–0,99)	0,038
Nehemoragična možganska kap	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60–0,94)	0,011
Hemoragična možganska 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 ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74–0,94)	0,002

^a Analiza z namenom zdravljenja vseh bolnikov v študiji SHARP ob izhodišču ali ob 1. letu, randomiziranih v skupino, ki je prejela ezetimib v kombinaciji s simvastatinom, ali v skupino, ki je prejela placebo.

^b Večji aterosklerotični dogodki, sestavljeni iz miokardnega infarkta brez smrtnega izida, koronarne smrti, nehemoragične možganske kapi ali kakršne koli revaskularizacije.

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

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Dvojno slepa randomizirana 12-tedenska študija je vključevala 50 bolnikov s klinično in/ali genotipsko diagnozo homozigotne družinske hiperholesterolemije, ki so prejeli atorvastatin ali simvastatin (40 mg) z ali brez sočasnega prejetja LDL-afereze. Sočasna uporaba ezetimiba in atorvastatina (40 mg ali 80 mg) ali simvastatina (40 mg ali 80 mg) je pomembno znižala LDL-C za 15 % v primerjavi s povečanjem odmerka pri samostojnem zdravljenju s simvastatinom ali atorvastatinom s 40 mg na 80 mg.

Aortna stenoza

Študija SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*) je bila multicentrična dvojno slepa s placebom kontrolirana študija z mediano trajanja 4,4 let, ki je vključevala 1.873 bolnikov z asimptomatsko aortno stenozo (AS), ugotovljeno z dopplerskim merjenjem največje hitrosti pretoka skozi aorto v območju od 2,5 do 4,0 m/s. V študijo so bili vključeni le bolniki, za katere so ocenili, da ne potrebujejo zdravljenja s statinom za zmanjšanje tveganja aterosklerotične srčno-žilne bolezni. Bolnike so v razmerju 1 : 1

randomizirali v skupino, ki je prejela placebo, ali v skupino, ki je sočasno prejela ezetimib 10 mg in simvastatin 40 mg.

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz naslednjih večjih srčno-žilnih dogodkov: srčno-žilna smrt, kirurška zamenjava aortne zaklopke, kongestivno srčno popuščanje kot posledica napredovale AS, miokardni infarkt brez smrtnega izida, kirurška premostitev koronarne arterije, perkutana koronarna intervencija, hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris in nehemoragična možganska kap. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili sestavljeni iz različnih skupin komponent primarnega opazovanega dogodka.

V primerjavi s placebom ezetimib/simvastatin 10/40 mg ni pomembno zmanjšal tveganja za večje srčno-žilne dogodke. Do primarnega izida je prišlo pri 333 bolnikih (35,3 %) v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 355 bolnikih (38,2 %) v skupini, ki je prejela placebo (razmerje ogroženosti v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin 0,96; 95-odstotni IZ, 0,83 do 1,12; $p = 0,59$). Kirurška zamenjava aortne zaklopke je bila opravljena pri 267 bolnikih (28,3 %) v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 278 bolnikih (29,9 %) v skupini, ki je prejela 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; $p = 0,02$), praviloma zaradi manjšega števila bolnikov, ki so prestali kirurško premostitev koronarne arterije.

Rak se je pogosteje pojavil v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin (105 v primerjavi s 70, $p = 0,01$). Klinična pomembnost te ugotovitve je negotova, saj v obsežnejšem preskušanju SHARP ni bilo razlik v številu bolnikov, pri katerih se je pojavila katera koli vrsta raka (438 v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, v primerjavi s 439 v skupini, ki je prejela placebo). Poleg tega se skupno število bolnikov v preskušanju IMPROVE-IT, pri katerih se je pojavil kakršen koli nov malignom (853 v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, v primerjavi z 863 v skupini, ki je prejela simvastatin), ni pomembno razlikovalo, zato ugotovitve preskušanja SEAS niso bile potrjene s študijama SHARP in IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib glukuronid). Povprečno največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) ezetimib glukuronid doseže 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 medijih, primernih za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (obroki z visoko vsebnostjo maščob ali obroki brez maščob) ni imelo učinka na peroralno biološko uporabnost ezetimiba, zaužitega v obliki ezetimib 10 mg tablet. Ezetimib se lahko vzame s hrano ali brez.

Porazdelitev

99,7 % ezetimiba in 88 % do 92 % ezetimib glukuronida je vezano na beljakovine v človeški plazmi.

Biotransformacija

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh vrstah je bila opažena tudi minimalna oksidativna presnova (reakcija I. reda). Glavna presnovka zdravila, odkrita v plazmi, sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 % do 20 % skupnega zdravila v plazmi, in ezetimib glukuronid, ki predstavlja približno 80 % do 90 % skupnega zdravila v plazmi. Ezetimib in

ezetimib glukuronid se počasi odstranjujeta iz plazme. Dokazano je bilo, da ima pri njuni presnovi pomembno vlogo enterohepatična cirkulacija. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib glukuronida je približno 22 ur.

Izločanje

Po zaužitju 14C-ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh skupna vrednost ezetimiba predstavljala približno 93 % skupne radioaktivnosti v plazmi. V obdobju 10 dni se je približno 78 % zaužite radioaktivnosti izločilo z blatom, 11 % pa z urinom. Po 48 urah so bile ravni radioaktivnosti v plazmi pod mejo določljivosti.

Posebne populacije

Pediatrska populacija

Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih, starih ≥ 6 let, in odraslih podobna. Farmakokinetični podatki za pediatrično populacijo, staro < 6 let, niso na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih vključujejo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Starostniki

Pri starostnikih (≥ 65 let) so v primerjavi z mlajšimi bolniki (18 do 45 let) plazemske koncentracije skupnega ezetimiba približno 2-krat višje. Znižanje LDL-C in varnostni profil sta med starostniki in mladimi bolniki, zdravljenimi z ezetimibom, primerljiva. Pri starostnikih zato prilagoditev odmerka ni potrebna.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (5 ali 6 točk po lestvici Child-Pugh) se je v primerjavi z zdravimi osebami po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba, povprečna AUC skupnega ezetimiba približno 1,7-krat povečala. V 14-dnevni študiji večkratnih odmerkov (10 mg dnevno) se je pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (7 do 9 točk po lestvici Child-Pugh) v primerjavi z zdravimi osebami povprečna AUC skupnega ezetimiba 1. in 14. dan približno 4-krat povečala. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo (> 9 točk po lestvici Child Pugh) jetrno okvaro uporaba ezetimiba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n = 8$; povprečni očistek kreatinina ≥ 30 ml/min/1,73m²) se je v primerjavi z zdravimi osebami povprečna AUC skupnega ezetimiba približno 1,5-krat povečala. Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

Določen bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvic in jemanje več zdravil, vključno s ciklosporinom) je imel 12-krat večjo izpostavljenost skupnemu ezetimibu.

Spol

Plazemske koncentracije skupnega ezetimiba so pri ženskah nekoliko višje (približno 20 %) kot pri moških. Znižanje LDL-C in varnostni profil sta pri moških in ženskah, zdravljenih z ezetimibom, primerljiva. Prilagoditev odmerka glede na spol zato ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso odkrili tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so jih štiri tedne zdravili z ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču cističnega voda povišala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu v

enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso opazili povišane pojavnosti holeritiaz ali drugih učinkov na jetra, žolčnik in žolčevode. Pomembnost teh podatkov za ljudi ni znana. Litogenega tveganja, povezanega s terapevtsko uporabo ezetimiba, ne moremo izključiti.

V študijah sočasne uporabe ezetimiba in statinov so praviloma opazili toksične učinke, ki so tipično povezani s statini. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To pripisujejo farmakokinetičnim in farmakodinamičnim interakcijam med sočasno uporabljanimi zdravili. Do takšnih interakcij v kliničnih študijah ni prišlo. Miopatije so pri podganah opazili šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh (približno 20-kratna vrednost AUC za statine in 500- do 2.000-kratna vrednost AUC za aktivne presnovke).

V več *in vivo* in *in vitro* preskusih ezetimib, ob samostojni ali sočasni uporabi s statini, ni pokazal genotoksičnega potenciala. Dolgoročni testi kancerogenosti ezetimiba so bili negativni.

Ezetimib ni imel učinka na plodnost samcev ali samic podgan, ni bil teratogen pri podganah ali kuncih in ni vplival na prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratni odmerek 1.000 mg/kg/dan. Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni bila teratogena. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število skeletnih deformacij (zraščena prsna in repna vretenca, manjše število repnih vretenc). Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je imela smrtonosni učinek na plod.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon k-30 (E1201)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebni posebni temperaturni pogoji shranjevanja.

Pretisni omot: Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Plastenke: Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot: pretisni omot aluminij-aluminij ali aluminij-PVC/Aclar v velikosti pakiranja po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ali 300 tablet.

Plastenka HDPE: bela neprozorna plastenka z belo za otroke varno polipropilensko zaporko v velikosti pakiranja po 30 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8 ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02388/001-022

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

21.09.2017

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.03.2019