

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EZETROL
10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg ezetimibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 55 mg monohydrátu laktózy.
EZETROL obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele tablety v tvare kapsuly, približne 2,60 mm hrubé, s vyrazeným „414“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna hypercholesterolémia

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

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

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

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

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

EZETROL podávaný súbežne so statínom je indikovaný ako prídavná liečba k diéte pacientom s HoFH. Pacienti môžu dostávať aj podporné liečby (napr. LDL aferézu).

Homozygotná sitosterolémia (fytosterolémia)

EZETROL je indikovaný ako prídavná liečba k diéte pacientom s homozygotnou familiárnou sitosterolémiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacient má držať primeranú diétu na zníženie lipidov a počas liečby EZETROLOM má v tejto diéte pokračovať.

Liek sa podáva perorálne. Odporúčaná dávka EZETROLU je 10 mg jedenkrát denne. EZETROL sa môže podávať kedykoľvek v priebehu dňa, s jedlom alebo bez jedla.

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

Použitie u pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze

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

Súbežné podávanie so sekvestrantmi žľčových kyselín

EZETROL sa má podať ≥ 2 hodiny pred alebo ≥ 4 hodiny po podaní sekvestrantu žľchovej kyseliny.

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

Liečba sa musí začať pod dohľadom špecialistu.

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

Keď sa EZETROL podáva so statínom, majú sa vziať do úvahy pokyny pre dávkovanie statínu u detí.

Deti < 6 rokov: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí vo veku < 6 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo ťažkou pečevnou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa liečba EZETROLOM neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ak sa EZETROL podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.

Liečba EZETROLOM súbežne so statínom je počas gravidity a laktácie kontraindikovaná.

EZETROL súbežne podávaný so statínom je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo nevysvetlenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa EZETROL podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.

Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaníach súbežného podávania sa u pacientov užívajúcich EZETROL so statínom pozorovali konšekutívne zvýšenia transamináz (≥ 3 x hornej hranice normy [HHN]). Ak sa EZETROL podáva súbežne so statínom, majú sa na začiatku liečby a ďalej podľa odporúčaní pri príslušnom statíne urobiť vyšetrenia funkcie pečene (pozri časť 4.8).

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

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

Kostrový sval

V rámci skúseností s EZETROLOM po jeho uvedení na trh sa hlásili prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala statín súbežne s EZETROLOM. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii EZETROLOM a veľmi zriedkavo pri pridaní EZETROLU k iným látkam, o ktorých je známe, že sú spojené so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov alebo ak je potvrdená hladinou kreatínkinázy (CK) > 10 násobok HHN, podávanie EZETROLU, akéhokoľvek statínu a akýchkoľvek iných týchto látok, ktoré pacient užíva súbežne, musí byť okamžite ukončené. Všetci pacienti, u ktorých sa začína s liečbou EZETROLOM, musia byť oboznámení s rizikom myopatie a upozornení, aby okamžite hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

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

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

Porucha funkcie pečene

V dôsledku neznámych účinkov zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa u nich EZETROL neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

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

Účinnosť a bezpečnosť EZETROLU súbežne podávaného so simvastatínom u pacientov vo veku 10 až 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou boli hodnotené v kontrolovanom klinickom skúšaní u dospievajúcich chlapcov (Tannerovo štádium II alebo vyššie) a u dievčat minimálne jeden rok po menarché.

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

Bezpečnosť a účinnosť EZETROLU súbežne podávaného so simvastatínom v dávkach nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali.

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

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

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť EZETROLU podávaného s fibrátmi neboli stanovené.

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

Cyklosporín

Ak sa začína podávať EZETROL počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatnosť. U pacientov užívajúcich EZETROL a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

Antikoagulanciá

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

Pomocná látka

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Antacidá

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

Cholestyramín

Súbežné podávanie cholestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + glukuronid ezetimibu) približne o 55 %. Prírastok zníženia LDL cholesterolu (LDL-C) v dôsledku pridania EZETROLU k cholestyramínu môže byť touto interakciou znížený (pozri časť 4.2).

Fibráty

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

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

Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo koncentrácie celkového ezetimibu (približne 1,5- a 1,7-násobne v uvedenom poradí).

Súbežné podávanie EZETROLU s inými fibrátmi sa neštudovalo.

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

Statíny

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

Cyklosporín

V štúdií ôsmich pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu mala jednorazová 10-mg dávka EZETROLU za následok 3,4-násobné (rozsah 2,3- až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou z inej štúdie, ktorá dostávala ezetimib samotný (n = 17). V inej štúdií pacient po transplantácii obličky s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorý dostával cyklosporín a viacero iných liekov, preukázal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolnými pacientmi, ktorí dostávali ezetimib samotný. V dvojdobernej skríženej štúdií s dvanástimi zdravými osobami viedlo denné podávanie ezetimibu 20 mg počas 8 dní s jednorazovou 100-mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému nárastu AUC cyklosporínu o 15 % (rozsah 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100-mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa nevykonala. Ak sa začína podávať EZETROL pri liečbe cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich EZETROL a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

Antikoagulancia

V štúdií s dvanástimi zdravými dospelými mužmi nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg jedenkrát denne) významný účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh sa však vyskytli hlásenia o zvýšení medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, ktorým bol EZETROL pridaný k warfarínu alebo fluindiónu. Ak je EZETROL

pridaný k warfarínu, inému kumarínovému antikoagulantu alebo fluindiónu, má sa primerane monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

EZETROL súbežne podávaný so statínom je kontraindikovaný počas gravidity a laktácie (pozri časť 4.3), oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného statínu.

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

EZETROL podávaný samostatne alebo súbežne so statínom:

U pacientov liečených EZETROLOM (n = 2 396) a vo väčšej miere ako pri placebe (n = 1 159), alebo u pacientov liečených EZETROLOM podávaným súbežne so statínom (n = 11 308) a vo väčšej miere ako pri podávaní samotného statínu (n = 9 361) sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie.

Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh sa odvodili z hlásení pri podávaní EZETROLU samostatne alebo so statínom. Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s EZETROLOM (v monoterapii alebo podávaným súbežne so statínom) alebo pri užívaní samotného EZETROLU alebo EZETROLU so statínom po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke 1. Tieto reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

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

Tabuľka 1
Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
-----------------------------------	--------------------------

Frekvencia	
Poruchy krvi a lymfatického systému	
neznáme	trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
neznáme	precitlivosť vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy	
menej časté	znižená chuť do jedla
Psychické poruchy	
neznáme	depresia
Poruchy nervového systému	
časté	bolesť hlavy
menej časté	parestézia
neznáme	závrat
Poruchy ciev	
menej časté	nával tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
menej časté	kašeľ
neznáme	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
časté	bolesť brucha, hnačka, nadúvanie
menej časté	dyspepsia, gastroezofageálny reflux, nevoľnosť, sucho v ústach, gastritída
neznáme	pankreatitída, zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest	
neznáme	hepatitída, cholelitiáza, cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
menej časté	pruritus, vyrážka, urtikária
neznáme	multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
časté	myalgia
menej časté	artralgia, svalové kŕče, bolesť šije, bolesť chrbta, svalová slabosť, bolesť v končatine
neznáme	myopatia/rabdomyolýza (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
časté	únavu
menej časté	bolesť na hrudi, bolesť, asténia, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
časté	zvýšená ALT a/alebo AST
menej časté	zvýšená CK v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza, abnormálny výsledok vyšetrenia funkcie pečene

EZETROL podávaný súbežne s fenofibrátom

Poruchy gastrointestinálneho traktu: bolesť brucha (časté).

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

fenofibrátom a 1,7 % (0,6; 4,0) pre EZETROL podávaný súbežne s fenofibrátom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pediatrickí pacienti (vo veku 6 až 17 rokov)

V štúdií zahŕňajúcej pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou (n = 138) sa zvýšenia ALT a/alebo AST (≥ 3 x HHN, konsekutívne) pozorovali u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebo. Zvýšenie CK (≥ 10 x HHN) sa neobjavilo. Nehlásili sa žiadne prípady myopatie.

V separátnej štúdií zahŕňajúcej dospelých pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n = 248) sa zvýšenia ALT a/alebo AST (≥ 3 x HHN, konsekutívne) pozorovali u 3 % pacientov (4 pacienti) v skupine s ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine so simvastatínom v monoterapii; pre zvýšenie CK (≥ 10 násobok HHN) boli hodnoty v skupine s ezetimibom/simvastatínom 2 % (2 pacienti) a v skupine so simvastatínom v monoterapii 0 %. Nehlásili sa žiadne prípady myopatie.

Tieto skúšania neboli vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich liekových reakcií.

Pacienti s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze

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

Pacienti s chronickým ochorením obličiek

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

Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických skúšaniach monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 3 x HHN, konsekutívne) podobná pri EZETROLE (0,5 %) a placebe (0,3 %). V skúšaniach súbežného podávania bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených EZETROLOM v kombinácii so statínom a 0,4 % u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a vrátili sa na východiskovú hodnotu po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bolo podávanie ezetimibu 50 mg/deň 15 zdravým osobám až po dobu 14 dní alebo 40 mg/deň 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. U zvierat sa nepozorovala žiadna toxicita po jednorazových perorálnych dávkach 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myši a 3 000 mg/kg u psov.

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania EZETROLOM; väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. V prípade predávkovania treba použiť symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné látky upravujúce lipidy, ATC kód: C10AX09

Mechanizmus účinku

EZETROL je nová trieda látok znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. EZETROL je perorálne aktívny a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín látok znižujúcich cholesterol (napr. statíny, sekvestranty žlčových kyselín [živice], deriváty kyseliny fibrovej a rastlinné stanoly). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženiu dodávky črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni, a spoločne tieto odlišné mechanizmy zabezpečujú komplementárnu redukciu cholesterolu.

V dvojtyždňovom klinickom skúšaní u 18 pacientov s hypercholesterolémiou EZETROL inhiboval črevnú absorpciu cholesterolu o 54 % v porovnaní s placebom.

Farmakodynamické účinky

Na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu sa vykonala séria predklinických skúšaní. Ezetimib inhiboval absorpciu [14 C]-cholesterolu bez účinku na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žlčových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového-C a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C. Podávanie EZETROLU so statínom je účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Primárna hypercholesterolémia

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdiu bolo 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu statínom a podľa „National Cholesterol Education Program (NCEP)“ nedosiahli cieľový LDL-C (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl] v závislosti od vstupných hodnôt) randomizovaných tak, aby k prebiehajúcej liečbe statínom dostávali buď EZETROL 10 mg alebo placebo.

Medzi pacientmi liečenými statínom, ktorí pri vstupe do štúdie nemali cieľovú hladinu LDL-C (~82 %), signifikantne viac pacientov randomizovaných na EZETROL dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C na konci štúdie v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo, 72 % a 19 % v uvedenom poradí. Príslušné zníženia LDL-C boli signifikantne rozdielne (25 % pre EZETROL a 4 % pre placebo). Okrem toho, EZETROL pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C. EZETROL alebo placebo pridané k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 % resp. 0 % oproti východiskovým hodnotám.

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

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

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

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

Pediatrická populácia

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdiu bolo 138 pacientov (59 chlapcov a 79 dievčat), vo veku 6 až 10 rokov (priemerný vek 8,3 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-

familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) s východiskovými hladinami LDL-C medzi 3,74 a 9,92 mmol/l, randomizovaných buď na EZETROL 10 mg alebo na placebo počas 12 týždňov.

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

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdií bolo 142 chlapcov (Tannerovo štádium II a vyššie) a 106 dievčat po menarché, vo veku 10 až 17 rokov (priemerný vek 14,2 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) s východiskovými hladinami LDL-C medzi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizovaných buď na EZETROL 10 mg podávaný súbežne so simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) alebo na samotný simvastatín (10, 20 alebo 40 mg) počas 6 týždňov, ďalej na EZETROL podávaný súbežne so simvastatínom 40 mg alebo na samotný simvastatín 40 mg počas ďalších 27 týždňov a následne na otvorené súbežné podávanie EZETROLU a simvastatínu (10, 20 alebo 40 mg) počas ďalších 20 týždňov.

V 6. týždni EZETROL podávaný súbežne so simvastatínom (všetky dávky) v porovnaní so samotným simvastatínom (všetky dávky) signifikantne znížil celkový-C (38 % oproti 26 %), LDL-C (49 % oproti 34 %), Apo B (39 % oproti 27 %), a non-HDL-C (47 % oproti 33 %). Výsledky týchto liečebných skupín boli podobné pre TG (-17 % oproti -12 %) a HDL-C (+7 % oproti +6 %). V 33. týždni boli výsledky konzistentné s výsledkami zo 6. týždňa a signifikantne viac pacientov užívajúcich EZETROL a simvastatín 40 mg (62 %) dosiahlo ideálny cieľ podľa NCEP APP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) pre LDL-C v porovnaní s pacientmi užívajúcimi samotný simvastatín 40 mg (25 %). V 53. týždni, na konci otvoreného predĺženia, boli účinky na lipidové parametre zachované.

Bezpečnosť a účinnosť EZETROLU podávaného súbežne s dávkami simvastatínu nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali. Bezpečnosť a účinnosť EZETROLU podávaného súbežne so simvastatínom sa u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov neštudovali. Dlhodobá účinnosť liečby s EZETROLOM u pacientov mladších ako 17 rokov na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa neštudovala.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

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

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

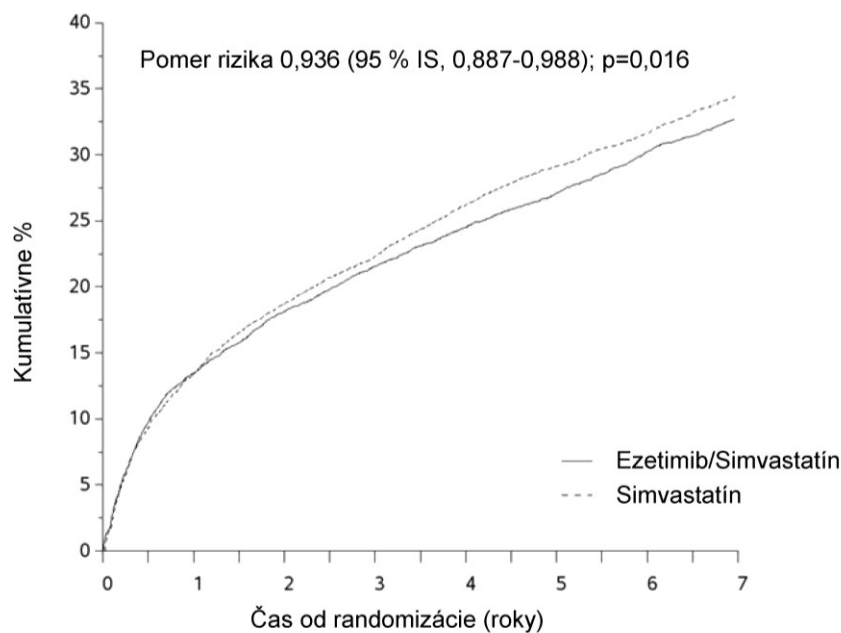
Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, veľkých koronárnych príhod (MCE [major coronary events], definované ako nefatálny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon, ktorý sa uskutočnil aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby) a nefatálnej cievej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom súbežne so simvastatínom poskytla

dodatočný prínos pri znižovaní primárneho cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, MCE a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní so samotným simvastatínom (zníženie relatívneho rizika 6,4 %, $p = 0,016$). Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 2 572 z 9 067 pacientov (7-ročná Kaplanova-Meierova [KM] hodnota 32,72 %) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a u 2 742 z 9 077 pacientov (7-ročná KM hodnota 34,67 %) v skupine užívajúcej samotný simvastatín. (pozri obrázok 1 a tabuľku 2). Očakáva sa, že tento dodatočný prínos je podobný pri súbežnom podávaní s inými statínmi, u ktorých bolo preukázané, že sú účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod. Celková úmrtnosť sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila (pozri tabuľku 2).

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

Účinok liečby ezetimibom/simvastatínom bol vo všeobecnosti zhodný s celkovými výsledkami medzi mnohými podskupinami zahŕňajúcimi pohlavie, vek, rasu, diabetes mellitus v anamnéze, východiskové hladiny lipidov, predchádzajúcu liečbu statínom, predchádzajúcu cievnnu mozgovú príhodu a hypertenziu.

Obrázok 1: Účinok ezetimibu/simvastatínu na primárny zložený cieľový ukazovateľ kardiovaskulárneho úmrtia, veľkej koronárnej príhody alebo nefatálnej cievnnej mozgovej príhody



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

Tabuľka 2

Veľké kardiovaskulárne príhody podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu IMPROVE-IT

Výsledok	Ezetimib/Simvastatín 10/40 mg^a (n = 9 067)		Simvastatín 40 mg^b (n = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti						
(KV úmrtie, veľké koronárne príhody a nefatálna cievna mozgová príhoda)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti						
Úmrtie z dôvodu KCHS, nefatálny IM, naliehavá koronárna revaskularizácia po 30 dňoch	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
MCE, nefatálna cievna mozgová príhoda, úmrtie (všetky príčiny)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
KV úmrtie, nefatálny IM, nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu, akákoľvek revaskularizácia, nefatálna cievna mozgová príhoda	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a vybrané cieľové ukazovatele účinnosti (prvý výskyt špecifikovanej príhody v akomkoľvek čase)						
Kardiovaskulárne úmrtie	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Veľká koronárna príhoda:						
Nefatálny IM	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronárna revaskularizácia po 30 dňoch	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nefatálna cievna mozgová príhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
IM (fatálny a nefatálny)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nehemoragická cievna mozgová príhoda ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemoragická cievna mozgová príhoda	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a 6 % bolo vytitrovaných na ezetimib/simvastatín 10/80 mg.^b 27 % bolo vytitrovaných na simvastatín 80 mg.^c Odhad v 7.roku podľa Kaplan-Meiera.^d Zahŕňa ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo cievnu mozgovú príhodu neurčeného typu.

Prevenia veľkých vaskulárnych príhod pri chronickom ochorení obličiek (Chronic Kidney Disease, CKD)

Štúdia *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) bola mnohonárodná randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia vykonaná u 9 438 pacientov s chronickým ochorením obličiek, z ktorých jedna tretina podstupovala pri zaradení do štúdie dialýzu. Celkovo bolo 4 650 pacientov randomizovaných na kombináciu fixných dávok EZETROLU 10 mg s 20 mg simvastatínu a 4 620 na placebo a pacienti sa sledovali počas mediánu 4,9 rokov. Priemerný vek pacientov bol 62 rokov a 63 % bolo mužov, 72 % belochov, 23 % diabetikov a u tých pacientov, ktorí nepodstupovali dialýzu, bola priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Neboli udané žiadne vstupné kritéria pre hladiny lipidov. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 108 mg/dl. Vráťane pacientov, ktorí už viac neužívali skúšaný liek, sa po jednom roku znížila hladina LDL-C samotným simvastatínom 20 mg o 26 % a EZETROLOM 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu o 38 % v porovnaní s placebom.

Primárnym porovnaním, ktoré bolo špecifikované protokolom štúdie SHARP, bola analýza podľa liečebného zámeru (*intention to treat*) „veľkých vaskulárnych príhod“ (MVE, definované ako nefatálny infarkt myokardu alebo kardiálne úmrtie, cievná mozgová príhoda alebo akýkoľvek revaskularizačný výkon) len u tých pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní do skupiny s EZETROLOM v kombinácii so simvastatínom (n = 4 193) alebo do skupiny s placebom (n = 4 191). Sekundárne analýzy zahŕňali rovnaký súbor analyzovaný v celej kohorte randomizovanej (na začiatku štúdie alebo v 1. roku) na EZETROL v kombinácii so simvastatínom (n = 4 650) alebo na placebo (n = 4 620), ako aj zložky tohto súboru.

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

Tento dizajn štúdie však neumožnil sledovať separátne prínos samotného ezetimibu k účinnosti významne znížiť riziko veľkých vaskulárnych príhod u pacientov s CKD.

Jednotlivé zložky MVE u všetkých randomizovaných pacientov sú uvedené v tabuľke 3. EZETROL v kombinácii so simvastatínom významne znížil riziko cievnej mozgovej príhody a akejkolvek revaskularizácie, s nesignifikantnými číselnými rozdielmi v prospech EZETROLU v kombinácii so simvastatínom pri nefatálnom infarkte myokardu a kardiálnom úmrtí.

Tabuľka 3

Veľké vaskulárne príhody podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu SHARP^a

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

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

^b MAE; definované ako súbor nefatálneho infarktu myokardu, koronárneho úmrtia, nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo akejkoľvek revaskularizácie.

Absolútne zníženie LDL cholesterolu dosiahnuté EZETROLOM v kombinácii so simvastatínom medzi pacientmi s nižšou východiskovou hladinou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a pacientmi podstupujúcimi pri zaradení do štúdie dialýzu bolo nižšie ako u ostatných pacientov a zodpovedajúce zníženia rizika v týchto dvoch skupinách boli zoslabené.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

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

Homozygotná sitosterolémia (fytosterolémia)

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

Aortálna stenóza

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

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol súbor veľkých kardiovaskulárnych udalostí (major cardiovascular events, MCE) pozostávajúci z kardiovaskulárneho úmrtia, chirurgickej náhrady aortálnej chlopne (aortic valve replacement, AVR), kongestívneho srdcového zlyhania (congestive heart failure, CHF) v dôsledku progresie AS, nefatálneho infarktu myokardu, bypassu koronárnej artérie (coronary artery bypass grafting, CABG), perkutánnej koronárnej intervencie (percutaneous coronary intervention, PCI), hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris a nehemoragickej cievnej mozgovej príhody. Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli súbory podskupín kategórií udalostí primárneho cieľového ukazovateľa.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a extenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) ezetimib-glukuronidu sa dosiahnu za 1 až 2 hodiny a ezetimibu za 4 až 12 hodín. Absolútnu biologickú dostupnosť ezetimibu nemožno stanoviť, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekciu.

Súbežné podanie jedla (jedál s vysokým obsahom tukov alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť ezetimibu podávaného ako EZETROL 10 mg tablety. EZETROL sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Ezetimib je primárne metabolizovaný v tenkom čreve a v pečeni konjugáciou na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné od liečiva odvodené látky detegované v plazme, pričom ezetimib tvoril približne 10 až 20 % a ezetimib-glukuronid približne 80 až 90 % celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sú pomaly eliminované z plazmy s dôkazom signifikantnej enterohepatálnej cirkulácie. Biologický polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Eliminácia

Po perorálnom podaní ^{14}C -ezetimibu (20 mg) ľudským jedincom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkovej rádioaktivity v plazme. Počas 10-dňového obdobia zberu sa izolovalo približne 78 % podanej rádioaktivity v stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách neboli v plazme detegovateľné hladiny rádioaktivity.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Staršie osoby

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u starších pacientov (≥ 65 rokov) približne 2-násobne vyššie ako u mladých pacientov (18 až 45 rokov). Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u starších a mladých osôb liečených EZETROLOM porovnateľné. Preto u starších nie je nutná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými osobami. V 14-dňovej štúdií opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) bola priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšená približne 4-násobne 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými osobami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa u týchto pacientov EZETROL neodporúča (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

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

Ďalší pacient v tejto štúdií (po transplantácii obličky, ktorý dostával mnohopočetnú liečbu vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu.

Pohlavie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadne cieľové orgány pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žľzníčkovej žľazi zvýšila 2,5 až 3,5-násobne. V jednoročnej štúdií na psoch, ktorým sa podávali dávky do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity spojené s terapeutickým užívaním EZETROLU nemožno vylúčiť.

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

V sérii *in vivo* a *in vitro* hodnotení ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne so statínmi neprejavil žiadny genotoxický potenciál. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne.

Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov, ani sa nezistila jeho teratogenicita u potkanov alebo u králikov a nemal ani vplyv na prenatálny alebo postnatálny vývoj. U gravidných potkanov a králikov, ktorí dostali opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nebolo teratogénne u potkanov. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet deformít skeletu (spojené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Podávanie ezetimibu súbežne s lovastatínom malo za následok embryoletálne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza
povidón (K29-32)
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Blistre: uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaše: fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednodávkové odlupovacie blistre z priehľadného polychlórtrifluóretylénu/PVC prilepeného na vinylom pokrytú hliníkovú fóliu podloženú papierom a polyesterom v baleniach po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 alebo 300 tabliet.

Pretláčacie blistre z priehľadného polychlórtrifluóretylénu/PVC prilepeného na vinylom pokrytú hliníkovú fóliu v baleniach po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 alebo 300 tabliet.

Jednodávkové pretláčacie blistre z priehľadného polychlórtrifluóretylénu/PVC pokrývajúceho hliníkovú fóliu v baleniach po 50, 100 alebo 300 tabliet.

Fľaše HDPE s polypropylénovým viečkom obsahujúce 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0044/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. marca 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. mája 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021