

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ezetimib Stada 10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá tableta obsahuje 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 58 mg monohydrátu laktózy a 0,80 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela až takmer biela, oválna tableta v tvare kapsuly s dĺžkou asi 8 mm a šírkou asi 4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna hypercholesterolémia

Ezetimib Stada podávaný súčasne s inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statínom) je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní samotným statínom.

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

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Ezetimib Stada je indikovaný na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 5.1) u pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze, pridaním k už prebiehajúcej liečbe statínom alebo začatím podávania súbežne so statínom.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Ezetimib Stada podávaný súčasne so statínom je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s HoFH. Pacienti môžu tiež dostávať doplnujúcu liečbu (napr. LDL aferézu).

Homozygotná sitosterolémia (fytoosterolémia)

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacient má byť na príslušnej diéte znižujúcej lipidy a počas terapie ezetimibom má v tejto diéte pokračovať.

Odporúčaná dávka je jedna tableta 10 mg ezetimibu denne. Ezetimib sa môže podávať kedykoľvek v priebehu dňa, s jedlom alebo bez jedla.

Ak sa ezetimib pridá k statínu, má sa pokračovať buď v indikovanej zvyčajnej začiatkovej dávke príslušného statínu, alebo sa má pokračovať v už určenej vyššej dávke. V tomto prípade sa treba oboznámiť s pokynmi na dávkovanie príslušného statínu.

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

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

Súbežné podávanie s adsorbentmi žlčových kyselín

Ezetimib sa má podať najmenej 2 hodiny pred alebo 4 hodiny po podaní adsorbentu žlčovej kyseliny.

Osobitné skupiny

Starší pacienti

U starších pacientov nie je nutná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je nutná úprava dávky. Liečba ezetimibom sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Liečba sa musí začať pod dohľadom odborného lekára.

Deti a dospievajúci \geq 6 rokov:

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí vo veku 6 až 17 rokov sa nestanovila. Súčasný dostupný údaj je súpisané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, nie je však možné odporučiť dávkovanie.

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

Deti < 6 rokov:

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí vo veku do 6 rokov sa nestanovila. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

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

Ak sa ezetimib podáva súčasne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.

Súbežná liečba ezetimibom a statínom je počas gravidity a laktácie kontraindikovaná.

Ezetimib podávaný súbežne 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 ezetimib podáva súčasne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.

Hepatálne enzýmy

V kontrolovanom skúšaní súčasného podávania sa u pacientov užívajúcich ezetimib so statínom pozorovalo konštatívne zvýšenie transamináz (≥ 3 x hornej hranice normy [HHN]). Ak sa ezetimib podáva súčasne so statínom, má sa na začiatku terapie a ďalej podľa odporúčaní pri príslušnom statíne urobiť vyšetrenie hepatálnych enzýmov (pozri časť 4.8).

V skúšaní IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bolo 18 144 pacientov s ischemickou 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 konštatívnych zvýšení transamináz (> 3 x HHN) pri ezetimibe/simvastatíne 2,5 % a pri simvastatíne 2,3 %. (Pozri časť 4.8)

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

Kostrový sval

Po uvedení ezetimibu na trh sa vyskytli prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala statín súčasne s ezetimibom. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo po pridaní ezetimibu k iným látkam, u ktorých je známa súvislosť so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov alebo ak je potvrdená hladinou kreatínfosfokinázy (CPK) > 10 -násobok HHN, podávanie ezetimibu, akéhokoľvek statínu a akýchkoľvek iných týchto látok, ktoré pacient užíva súčasne, musí byť okamžite ukončené. Všetci pacienti, u ktorých sa začína s terapiou ezetimibom, musia byť informovaní o riziku myopatie a o tom, že majú okamžite hlásiť akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

V skúšaní IMPROVE-IT bolo 18 144 pacientov s ischemickou 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 konštatívne 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 konštatívnych 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 10 mg ezetimibu v kombinácii s 20 mg simvastatínu denne (n = 4 650) alebo placebo (n = 4 620) (medián sledovaného obdobia 4,9 rokov), bol výskyt myopatie/rabdomyolýzy 0,2 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % pri placebe (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu sa u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou hepatálnou insuficienciou ezetimib neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť ezetimibu u pacientov vo veku 6 až 10 rokov s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou boli hodnotené v 12-týždňovom 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).

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

Účinnosť a bezpečnosť ezetimibu podávaného spolu so simvastatínom pacientom vo veku 10 až 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa hodnotila v kontrolovanom klinickom skúšaní u adolescentných chlapcov (Tannerovo štádium II alebo vyššie) a u dievčat, ktoré boli minimálne jeden rok po menarché.

V tomto limitovanom kontrolovanom skúšaní nebol u adolescentných chlapcov alebo dievčat vo všeobecnosti žiadny zistiteľný vplyv na rast alebo sexuálne dospievanie, ani akýkoľvek vplyv na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat. Účinky ezetimibu na rast a sexuálne dospievanie počas liečebného obdobia > 33 týždňov sa však neštudovali (pozri časti 4.2 a 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného spolu s dávkami simvastatínu nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali.

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

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

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi nebola stanovená.

Ak je u pacienta užívajúceho ezetimib 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 ezetimib začína podávať počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich ezetimib a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

Antikoagulanciá

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

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek 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 štúdiách klinických interakcií nemal ezetimib žiadny vplyv na farmakokinetiku súbežne podávaného dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol

a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín podávaný súbežne s ezetimibom nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

Antacidá

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

Kolestyramín

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

Fibráty

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

Ak je u pacienta užívajúceho ezetimib 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 celkové koncentrácie ezetimibu (približne 1,5- a 1,7-násobne, v uvedenom poradí).

Súbežné podávanie ezetimibu 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 ezetimibu nie je možné vylúčiť.

Statíny

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

Cyklosporín

V štúdiu ôsmich pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu mala jednorazová 10-mg dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozsah 2,3- až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou, ktorá dostávala samotný ezetimib v inej štúdiu (n=17). V inej štúdiu mal pacient s transplantovanou obličkou a ťažkou renálnou insuficienciou, ktorý užíval cyklosporín a inú mnohobočetnú liečbu, 12-násobne vyššiu expozíciu k celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolami užívajúcimi samotný ezetimib. V skríženom skúšaní v dvoch obdobiach s dvanástimi zdravými osobami viedlo denné podávanie 20 mg ezetimibu počas 8 dní s jednorazovou 100-mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému 15 % nárastu AUC cyklosporínu (rozmedzie 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100-mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolované skúšanie účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou sa nevykonalo. Ak sa začína podávať ezetimib pri liečbe cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich ezetimib a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

Antikoagulancia

V skúšaní s dvanástimi zdravými dospelými mužmi nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg raz denne) významný účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. Po uvedení do praxe však bolo hlásené zvýšenie International Normalized Ratio (INR) u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo fluindiónu. Ak je ezetimib pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo fluindiónu, je potrebné náležite monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Gravidita:

Ezetimib sa má podávať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití ezetimibu 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:

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

Fertilita:

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinického skúšania o účinkoch ezetimibu na fertilitu ľudí. Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu 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 vozidla alebo obsluhovaní strojov sa však má vziať do úvahy, že boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke (klinické skúšania a skúsenosti po uvedení lieku na trh)

V klinických skúšaniach trvajúcich do 112 týždňov bolo denne podávané 10 mg ezetimibu 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 ezetimibe a placebe podobná. Podobne, počet prerušení účasti v skúšaní z dôvodu nežiaducich účinkov bol pre ezetimib a placebo porovnateľný.

Ezetimib podávaný samostatne alebo spolu so statínom:

U pacientov liečených ezetimibom (n=2 396) a vo väčšej miere ako pri placebe (n=1 159), alebo u pacientov liečených ezetimibom podávaným spolu 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 boli odvodené z hlásení pri podávaní ezetimibu samostatne alebo so statínom.

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).

Monoterapia ezetimibom		
Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšené ALT a/alebo AST; zvýšené CPK v krvi; zvýšená gamaglutamyltransferáza; abnormálny test funkcie pečene	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy,	kašeľ	menej časté

hrudníka a mediastína		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha; hnačka; flatulencia	časté
	dyspepsia; gastroezofageálny reflux; nauzea	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia; kŕče svalov; bolesť krku	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	menej časté
Poruchy ciev	návaly tepla; hypertenzia	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	časté
	bolesť na hrudi, bolesť	menej časté
Ďalšie nežiaduce reakcie pri ezetimibe podávanom spolu so statínom		
Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšené ALT a/alebo AST	časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
	parestézia	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach; gastritída	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus; vyrážka; urtikária	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia	časté
	bolesť chrbta; svalová slabosť; bolesť v končatine	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia; periférny edém	menej časté
Skúsenosti po uvedení lieku na trh (so statínom alebo bez neho)		
Trieda orgánového systému	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopenia	neznáme
Poruchy nervového systému	závraty; parestézia	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	pankreatitída; zápcha	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	multiformný erytém	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia; myopatia/rabdomyolýza (pozri časť 4.4)	neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	neznáme
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému	neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída; cholelitiáza; cholecystitída	neznáme
Psychické poruchy	depresia	neznáme

Ezetimib podaný spolu s fenofibrátom:

Poruchy gastrointestinálneho traktu: abdominálna bolesť (časté).

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou bolo liečených 625 pacientov počas obdobia do 12 týždňov a 576 pacientov počas obdobia do 1 roka. V tejto štúdií 172 pacientov liečených ezetimibom a fenofibrátom dokončilo 12 týždňov liečby a 230 pacientov liečených ezetimibom a fenofibrátom (vrátane 109 pacientov, ktorí počas prvých 12 týždňov dostávali samotný ezetimib) dokončilo 1 rok liečby. Toto skúšanie nebolo usporiadané tak, aby porovnávalo liečebné skupiny podľa zriedkavých nežiaducich účinkov. Hodnoty incidencie (95 % IS) klinicky významných zvýšení ($> 3 \times$ HHN, po sebe) sérových transamináz upravené na expozíciu liečbe boli 4,5 % (1,9; 8,8) pre monoterapiu fenofibrátom a 2,7 % (1,2; 5,4) pre ezetimib podávaný spolu 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 ezetimib podávaný spolu s fenofibrátom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pediatrická populácia

V skúšaní zahŕňajúcom pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou ($n = 138$) sa zvýšenia ALT a/alebo AST ($\geq 3 \times$ HHN, po sebe) pozorovali u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Zvýšenie CPK ($\geq 10 \times$ HHN) sa neobjavilo. Neboli hlásené 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 ($\geq 3 \times$ 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. Výskyt prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bol 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 ($\geq 3 \times$ HHN) bola 2,5 % pri ezetimibe/simvastatíne a 2,3 % pri simvastatíne. (Pozri časť 4.4). Nežiaduce účinky súvisiace so žlčníkom boli hlásené u 3,1 % pacientov s ezetimibom/simvastatínom oproti 3,5 % pacientov so simvastatínom. Incidencia hospitalizácií z dôvodu cholecystektómie bola v oboch 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 ezetimibu 10 mg s 20 mg simvastatínu denne ($n = 4\,650$) alebo placebo ($n = 4\,620$), boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 4,9 roka porovnateľné. V tomto skúšaní sa zaznamenávali len závažné nežiaduce udalosti a prerušenia liečby z dôvodu akýchkoľvek nežiaducich udalostí. Výskyt prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bol porovnateľný (10,4 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom, 9,8 % u pacientov, ktorí dostávali placebo). Výskyt myopatie/rabdomyolýzy bol 0,2 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % u pacientov, ktorí dostávali placebo. Konsekutívne zvýšenia transamináz ($> 3 \times \text{HHN}$) sa objavili u 0,7 % pacientov liečených ezetimibom 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 ezetimibe v kombinácii so simvastatínom, 9,5 % pri placebe), hepatitídy, cholecystektómie alebo komplikácií žlčových kameňov alebo pankreatitídy.

Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických skúšaní monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST $\geq 3 \times \text{HHN}$, po sebe) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebe (0,3 %). V štúdiách súčasného podávania bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom 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 do východiskových hodnôt po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaní bola CPK $> 10 \times \text{HHN}$ hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov, ktorí dostávali ezetimib samotný oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali placebo a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali súčasne ezetimib a statín oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorí dostávali samotný statín. V porovnaní s príslušným kontrolným ramenom (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom 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 skúšaní bolo podávanie ezetimibu 15 zdravým jedincom v dávke 50 mg/deň až počas 14 dní alebo 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou v dávke 40 mg/deň až počas 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. Po jednorazovej perorálnej dávke 5 000 mg/kg ezetimibu potkanom a myšiam a 3 000 mg/kg psom sa u týchto zvierat nepozorovala žiadna toxicita.

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom; 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: C10A X09

Mechanizmus účinku

Ezetimib patrí do novej skupiny liečiv znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je aktívny po perorálnom podaní a má

mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín liečiv znižujúcich cholesterol (napr. statínov, adsorbentov žlčových kyselín [živíc], fibrátov a rastlinných stanolov). Molekulárnym cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytoosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem sliznice tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženému dodaniu črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni a spolu týmito odlišnými mechanizmami poskytujú doplnujúcu redukciu cholesterolu. V dvojtzdňovej klinickej štúdiu u 18 hypercholesterolemických pacientov inhiboval ezetimib v porovnaní s placebom absorpciu cholesterolu v čreve o 54 %.

Farmakodynamické účinky

Na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu sa vykonali série predklinických štúdií. Ezetimib inhiboval absorpciu [¹⁴C]-cholesterolu, pričom nemal žiadny účinok 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 ezetimibu so statínom je účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných klinických štúdiách ezetimib v monoterapii aj súčasne podávaný so statínom významne 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 u 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu statínom a nedosiahli cieľovú hladinu LDL-C podľa „National Cholesterol Education Program (NCEP)“ (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl] v závislosti od vstupných hodnôt), boli pacienti randomizovaní tak, aby dostávali k doterajšej liečbe statínom buď 10 mg ezetimibu alebo placebo.

Spomedzi pacientov liečených statínom, ktorí pri vstupe do štúdie nespĺňali cieľovú hladinu LDL-C (~82 %), dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C na konci štúdie 72 % pacientov randomizovaných na ezetimib a 19 % pacientov randomizovaných na placebo. Korešpondujúce zníženia LDL-C boli významne rozdielne (25 % pre ezetimib a 4 % pre placebo). Okrem toho, ezetimib pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom v porovnaní s placebom významne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C. Ezetimib alebo placebo pridané k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 % a 0 % v tomto poradí oproti východiskovým hodnotám.

V dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných, 12-týždňových štúdiách u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou ezetimibu v dávke 10 mg v porovnaní s placebom významne znížil celkový-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %). Navyše ezetimib 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 dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných, 12-týždňových štúdiách u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou sa pri podávaní ezetimibu v dávke 10 mg v porovnaní s podávaním placebo významne znížili hladiny TC (o 13 %), LDL-C (o 19 %), Apo B (o 14 %) a TG (o 8 %) a zvýšila sa hladina HDL-C (o 3 %). Ezetimib okrem toho nemal žiadny vplyv na plazmatické koncentrácie vitamínov rozpustných v tukoch - vitamínov A, D a E, ani

na protrombínový čas a, podobne ako iné hypolipidemiká, nenarušil produkciu steroidných hormónov v kôre nadobličiek.

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdií (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 mieraná 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 štúdií 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 ezetimib 10 mg alebo na placebo počas 12 týždňov.

V 12. týždni ezetimib 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 tomto poradí).

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 ezetimib 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 ezetimib podávaný súbežne so simvastatínom 40 mg alebo na samotný simvastatín 40 mg počas ďalších 27 týždňov a následne na otvorené súbežné podávanie ezetimibu a simvastatínu (10, 20 alebo 40 mg) počas ďalších 20 týždňov.

V 6. týždni ezetimib 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 ezetimib 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 ezetimibu podávaného súbežne s dávkami simvastatínu nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali. Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom sa u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov neštudovali.

Dlhodobá účinnosť liečby ezetimibom 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 ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), ak neužívali liečbu na zníženie tukov alebo ≤ 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.

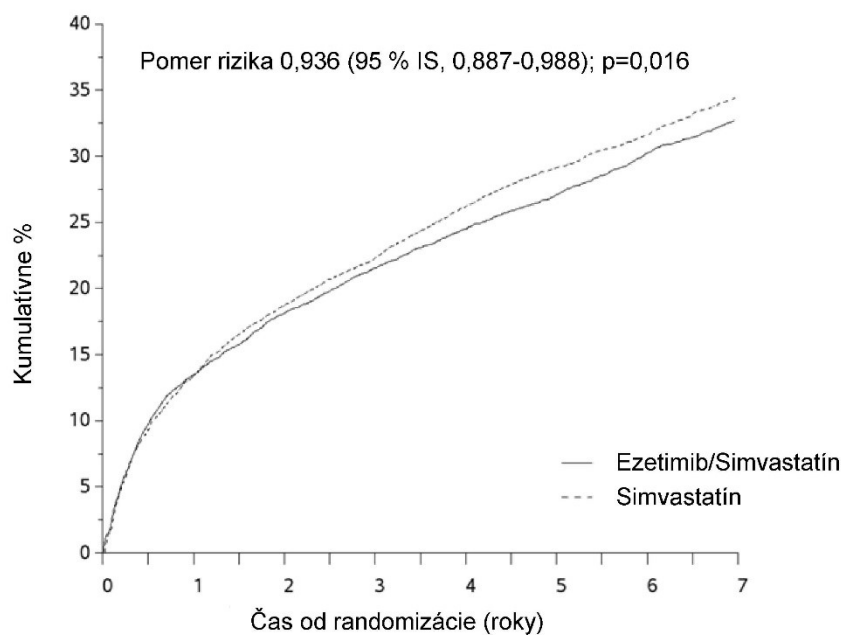
Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, veľkých koronárnych príhod (MCE [major coronary events], definované ako nefatálny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon, ktorý sa uskutočnil aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby) a nefatálnej cievnej 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 cievnej 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 1). 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 1).

Pre všetky typy cievnej mozgovej príhody sa pozoroval celkový prínos, avšak v skupine užívajúcej ezetimib so simvastatínom sa pozoroval nesignifikantný nárast hemoragickej cievnej mozgovej príhody v porovnaní so skupinou so samotným simvastatínom (pozri tabuľku 1). Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody pri podávaní ezetimibu súbežne s účinnejšími statínmi sa v dlhodobých štúdiách nehodnotilo.

Účinnosť 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 cievnu mozgovú príhodu a hypertenziu.

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



Osoby s rizikom	0	1	2	3	4	5	6	7
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 1

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

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		
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 ezetimibu 10 mg s 20 mg simvastatínu a 4 620 na placebo a pacienti sa sledovali počas mediánu 4,9 roka. 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 ezetimibom 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, cievna mozgová príhoda alebo akýkoľvek revaskularizačný výkon) len u tých pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní do skupiny s ezetimibom 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 ezetimib v kombinácii so simvastatínom (n = 4 650) alebo na placebo (n = 4 620), ako aj zložky tohto súboru.

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

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

Jednotlivé zložky MVE u všetkých randomizovaných pacientov sú uvedené v tabuľke 2. Ezetimib v kombinácii so simvastatínom významne znížil riziko cievnej mozgovej príhody a akejkolvek revaskularizácie, s nesignifikantnými číselnými rozdielmi v prospech ezetimibu v kombinácii so simvastatínom pri nefatálnom infarkte myokardu a kardiálnom úmrtí.

Tabuľka 2

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

Výsledok	Ezetimib 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
Akákolvek 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
Akákolvek 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 ezetimib 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 akejkolvek revaskularizácie.

Absolútne zníženie LDL cholesterolu dosiahnuté ezetimibom 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 súčasnou LDL aferézou alebo bez nej. Ezetimib podávaný súběžne s atorvastatínom (40 alebo 80 mg) alebo

simvastatínom (40 alebo 80 mg) signifikantne znížil LDL-C o 15 % v porovnaní so zvýšením dávky simvastatínu alebo atorvastatínu od 40 do 80 mg pri monoterapii.

Homozygotná sitosterolémia (fytoosterolémia)

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdií bolo randomizovaných 37 pacientov s homozygotnou sitosterolémiou tak, že dostávali ezetimib 10 mg (n = 30) alebo placebo (n = 7). Niektorí pacienti dostávali inú liečbu (napr. statíny, živice). Ezetimib signifikantne 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 roka 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 súbežne 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 intenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahne ezetimib-glukuronid za 1 až 2 hodiny a ezetimib za 4 až 12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť ezetimibu nemôže byť stanovená, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekciu.

Súčasnité podávanie jedla (s vysokým obsahom tuku alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť ezetimibu podávaného ako 10 mg tablety ezetimibu. Ezetimib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Ezetimib je primárne metabolizovaný v tenkom čreve a v pečeni cez konjugáciu na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých vyšetovaných druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné od liečiva odvodené zlúčeniny detegované v plazme a tvoria približne 10 až 20 % (ezetimib) a 80 až 90 % (ezetimib-glukuronid) celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sú pomaly eliminované z plazmy s dokázaným signifikantným enterohepatálnym obehom. Počas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Eliminácia

Po perorálnom podaní ¹⁴C-ezetimibu (20 mg) ľudským jedincom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkovej rádioaktívne značenej látky v plazme. Približne 78 % podanej rádioaktívne značenej látky sa počas 10 dní vylúčilo do stolice a 11 % do moču. Po 48 hodinách neboli v plazme zistiteľné žiadne koncentrácie rádioaktívne značenej látky.

Osobitné skupiny pacientov:

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti

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

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej dávky 10 mg ezetimibu stúpila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými jedincami priemerná AUC celkového ezetimibu približne 1,7-krát. V 14-dňovej štúdií opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) stúpila priemerná AUC celkového ezetimibu v 1. a 14. deň štvornásobne v porovnaní so zdravými jedincami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je nutná úprava dávkovania. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa u týchto pacientov ezetimib neodporúča (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej 10-mg dávky ezetimibu stúpila priemerná AUC celkového ezetimibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (n=8; priemerný klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min/1,73 m²) v porovnaní so zdravými jedincami (n=9) približne 1,5-krát. 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 porovnateľné u mužov a žien liečených ezetimibom. Preto nie je vzhľadom na pohlavie nutná úprava dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadny cieľový orgán pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žľzníkovej žľazi zvýšila 2,5- až 3,5-krát. V jeden rok trvajúcej štúdiu na psoch, ktoré dostávali dávky až 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 pri terapeutickom použití ezetimibu sa nedá vylúčiť.

V štúdiách súčasného podávania ezetimibu a statínov boli pozorované rovnaké toxické účinky, 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 v kombinácii 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 teratogenita u potkanov alebo u králikov a nemal ani vplyv na prenatalný alebo postnatalný vývoj. U gravidných potkanov a králikov, ktoré dostali opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súčasné 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 v kombinácii s lovastatínom malo za následok embryoletné účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
mikrokryštalická celulóza (E460)
povidón (E1201)
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
laurylsíran sodný
stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/PVC // ALU blistre
PVC/PE/PVdC (číra, transparentná) fólia // ALU blistre
PVC/PCTFE/PVC // ALU blistre s jednotlivými dávkami
PVC/PE/PVdC (číra, transparentná) fólia // ALU blistre s jednotlivými dávkami

Balenia obsahujú 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0407/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. augusta 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022