

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ezetimibe Medreg
10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 61,75 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele tablety v tvare kapsuly, ploché so skosenými hranami, s vyrazeným „J7“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Rozmery tablety sú $8,2 \pm 0,2$ mm (dĺžka) a $4,1 \pm 0,2$ mm (šírka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna hypercholesterolémia

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

Ezetimibe Medreg v monoterapii je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s primárnou (heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou) hypercholesterolémiou, u ktorých je statín považovaný za nevhodný alebo nie je tolerovaný.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Ezetimibe Medreg 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 pri pridaní k už prebiehajúcej liečbe statínom alebo začatí súbežne s liečbou statínom.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Ezetimibe Medreg podávaný súbežne so statínom je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s HoFH. Pacienti môžu tiež dostávať doplnkovú liečbu (napr. LDL aferézu).

Homozygotná sitosterolémia (fytosterolémia)

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacient má dodržiavať primeranú diétu na zníženie lipidov a počas liečby liekom Ezetimibe Medreg má v tejto diéte pokračovať.

Liek sa podáva perorálne. Odporúčaná dávka je jedna 10 mg tableta jedenkrát denne. Ezetimibe Medreg sa môže podávať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

Keď sa Ezetimibe Medreg pridá k statínu, má sa pokračovať buď v indikovanej zvyčajnej počiatočnej dávke príslušného statínu, alebo sa má pokračovať v už určenej vyššej dávke statínu. V tomto prípade je potrebné oboznámiť sa s pokynmi na dávkovanie príslušného statínu.

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

Na postupné zníženie kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca a AKS v anamnéze sa má Ezetimibe Medreg 10 mg podávať spolu so statínom, ktorý má potvrdený kardiovaskulárny prínos.

Súbežné podávanie s adsorbentmi žľových kyselín

Ezetimibe Medreg sa má podať buď ≥ 2 hodiny pred podaním adsorbentu žľovej kyseliny alebo ≥ 4 hodiny po jeho podaní.

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Liečba sa musí začať pod dohľadom špecialistu.

Deti a dospievajúci vo veku ≥ 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 Ezetimibe Medreg podáva so statínom, je potrebné dodržiavať pokyny na dávkovanie statínu u detí.

Deti < 6 rokov: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí < 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 úprava dávkovania. Liečba liekom Ezetimibe Medreg sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo ťažkou (Childovo-Pughovo skóre > 9) poruchou funkcie pečene (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

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

Ak sa Ezetimibe Medreg podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, so súhrnom charakteristických vlastností (SPC) príslušného lieku.

Súbežna liečba liekom Ezetimibe Medreg so statínom je počas gravidity a laktácie kontraindikovaná.

Ezetimibe Medreg podávaný súbežne so statínom je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo s neobjasneným pretrvávajúcim zvýšením hodnôt sérových transamináz.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných klinických štúdiách súbežného podávania sa u pacientov, ktorí užívali ezetimib so statínom, pozorovalo konšekutívne zvýšenie hodnôt transamináz (≥ 3 -násobok hornej hranice normy [*upper limit of normal*, ULN]). Ak sa ezetimib podáva súbežne so statínom, majú sa na začiatku liečby a ďalej podľa odporúčani pre príslušný statín vykonať testy pečeňových funkcií (pozri časť 4.8).

V štúdií 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 mg/40 mg denne ($n = 9\,067$) alebo simvastatínu v dávke 40 mg denne ($n = 9\,077$). Počas mediánu sledovaného obdobia 6,0 rokov bola incidencia konšekutívnych zvýšení transamináz (≥ 3 -násobok ULN) 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 podávanie buď ezetimibu 10 mg v kombinácii so simvastatínom 20 mg denne ($n = 4\,650$) alebo placebo ($n = 4\,620$) (medián sledovaného obdobia 4,9 roka), bola incidencia konšekutívnych zvýšení hodnôt transamináz (> 3 -násobok ULN) 0,7 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom a 0,6 % pri placebe (pozri časť 4.8).

Kostrový sval

V období po uvedení ezetimibu na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala statín súbežne s ezetimibom. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo po pridaní ezetimibu k iným liekom, o ktorých je známe, že súvisia so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových symptómov alebo je potvrdená hladinou kreatínkinázy (CK) > 10 -násobok ULN, podávanie ezetimibu, akéhokoľvek statínu a akýchkoľvek iných týchto liekov, ktoré pacient užíva súbežne, sa musí okamžite ukončiť. Všetci pacienti, u ktorých sa začína s liečbou ezetimibom, majú byť informovaní o riziku myopatie a poučení, aby bezodkladne hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

V štúdií IMPROVE-IT bolo 18 144 pacientov s ischemickou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10 mg/40 mg denne ($n = 9\,067$) alebo simvastatínu v dávke 40 mg denne ($n = 9\,077$). Počas mediánu sledovaného obdobia 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 so sérovou hladinou CK ≥ 10 -násobok ULN alebo hladiny CK ≥ 5 a < 10 -násobok ULN pri dvoch konšekutívnych vyšetreniach. Incidencia rabdomyolýzy bola pri ezetimibe/simvastatíne 0,1 % a pri simvastatíne 0,2%, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť so sérovou hladinou CK ≥ 10 -násobok ULN s dôkazom poškodenia obličiek, ≥ 5 -násobok ULN a < 10 -násobok ULN pri dvoch konšekutívnych vyšetreniach s dôkazom poškodenia obličiek alebo hladinou CK $\geq 10\,000$ IU/l bez dôkazu poškodenia obličiek (pozri časť 4.8).

V klinickej štúdií, v ktorej 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 roka) bola incidencia myopatie/rabdomyolýzy 0,2 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % pri placebe (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na to, že nie sú známe účinky zvýšenej expozície ezetimibu, sa u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene liečba liekom Ezetimibe Medreg neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť ezetimibu u pacientov vo veku 6 až 10 rokov s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou boli hodnotené v 12-týždňovej placebom kontrolovanej klinickej štúdii. Účinky ezetimibu pri liečbe trvajúcej dlhšie ako 12 týždňov neboli v tejto vekovej skupine sledované (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Použitie ezetimibu sa nesledovalo u pacientov mladších ako 6 rokov (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

V tejto limitovanej kontrolovanej štúdii nebol u dospievajúcich chlapcov alebo dievčat vo všeobecnosti zaznamenaný žiadny zistiteľný vplyv na rast alebo pohlavné dospievanie, ani žiadny vplyv na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat. Účinky ezetimibu na rast a pohlavné dospievanie pri liečbe trvajúcej dlhšie ako 33 týždňov však neboli sledované (pozri časti 4.2 a 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg denne u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neboli sledované.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov neboli sledované (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené.

Ak je u pacienta užívajúceho ezetimib a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je nutné vykonať 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 má monitorovať koncentrácia cyklosporínu (pozri časť 4.5).

Antikoagulancia

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

Pomocné látky

Ezetimibe Medreg obsahuje laktózu. 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. Neboli pozorované 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 liekových 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 rýchlosť absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu. Toto zníženie rýchlosti 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 cholesterolu lipoproteínov s nízkou hustotou (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) v dôsledku pridania ezetimibu ku kolestyramínu môže byť touto interakciou znížený (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 nutné vykonať vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.8).

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

Súbežné podávanie ezetimibu s inými fibrátmi nebolo sledované.

Fibráty môžu zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče, čo môže viesť k cholelitiáze. V štúdiách na zvieratách ezetimib v niektorých prípadoch zvýšil hladinu cholesterolu v žlči, nie však u všetkých druhov zvierat (pozri časť 5.3). Litogénne riziko súvisiace s terapeutickým použitím ezetimibu nie je možné vylúčiť.

Statíny

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

Cyklosporín

V štúdií s ôsmimi pacientmi po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min užívajúcimi stabilnú dávku cyklosporínu viedla jednorazová 10 mg dávka ezetimibu k 3,4-násobnému (rozsah 2,3 až 7,9-násobnému) zvýšeniu priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou z inej štúdie (n = 17), ktorá dostávala ezetimib samotný. V inej štúdií pacient po transplantácii obličky s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorý dostával cyklosporín a viacero ďalších liekov, vykazoval 12-násobne vyššiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolnými pacientmi, ktorí dostávali ezetimib samotný. V skríženej štúdií s dvoma obdobiami s dvanástimi zdravými osobami viedlo denné podávanie 20 mg ezetimibu počas 8 dní s jednorazovou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému nárastu AUC cyklosporínu o 15 % (rozsah 10 % zníženie až 51 % zvýšenie) v porovnaní s jednorazovou 100 mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky nebola vykonaná. 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 štúdií s dvanástimi zdravými dospelými mužmi nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg raz denne) významný vplyv na biologickú dostupnosť warfarínu a na protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh však boli hlásené prípady zvýšenia medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo fluindiónu. Ak je ezetimib pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo fluindiónu, má sa náležite sledovať INR (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Gravidita

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

Dojčenie

Ezetimibe Medreg 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

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických štúdií o účinkoch ezetimibu na fertilitu u ľudí. Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu u samcov ani 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 je však potrebné zohľadniť, že bol hlásený výskyt závratov.

4.8 Nežiaduce účinky

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

V klinických štúdiách trvajúcich do 112 týždňov bolo denne podávaných 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 bol výskyt predčasného ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov pri ezetimibe a placebe porovnateľný.

Ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne so statínom:

U pacientov liečených ezetimibom (n = 2 396) a s vyššou incidenciou ako pri placebe (n = 1 159) alebo u pacientov liečených ezetimibom súbežne so statínom (n = 11 308) a s vyššou incidenciou 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. Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s ezetimibom (v monoterapii alebo podávaným súbežne so statínom) alebo s ezetimibom hlásené po uvedení lieku na trh,

podávaným samostatne alebo súbežne so statínom, sú uvedené v tabuľke 1. Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	precitlivenosť vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	znížená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy	
Neznáme	depresia
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesť hlavy
Menej časté	parestézia
Neznáme	závraty
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, flatulencia
Menej časté	dyspepsia, gastroezofágová refluxová choroba, nauzea, 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 spazmy, bolesť šije, bolesť chrbta, svalová slabosť, bolesť v končatine
Neznáme	myopatia/rabdomyolýza (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	únava
Menej časté	bolesť na hrudi, bolesť, asténia, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zvýšená hladina ALT a/alebo AST
Menej časté	zvýšená CK v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza, abnormálny výsledok funkčných pečňových testov

Ezetimib podávaný súbežne s fenofibrátom:

Poruchy gastrointestinálneho traktu: bolesť brucha (časté).

V multicentrickej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou bolo 625 pacientov liečených počas obdobia do 12 týždňov a 576 pacientov počas obdobia do 1 roka. V tejto štúdii 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 len ezetimib) dokončilo 1 rok liečby. Táto štúdia nebola navrhnutá na porovnanie liečebných skupín z hľadiska zriedkavých nežiaducich účinkov. Incidencia (95 % IS) klinicky významného zvýšenia (> 3 -násobok ULN, po sebe) sérových transamináz upravená na expozíciu liečbe bola 4,5 % (1,9; 8,8) pre monoterapiu fenofibrátom a 2,7 % (1,2; 5,4) pre ezetimib 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 ezetimib podávaný súbežne s fenofibrátom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pediatrickí pacienti (vo veku 6 až 17 rokov)

V štúdii zahŕňajúcej pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou ($n = 138$) bolo zvýšenie hladiny ALT a/alebo AST (≥ 3 -násobok ULN, po sebe) pozorované u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Nebolo zaznamenané žiadne zvýšenie CK (≥ 10 -násobok ULN). Neboli hlásené žiadne prípady myopatie.

V samostatnej štúdii zahŕňajúcej dospelých pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ($n = 248$) bolo zvýšenie hladiny ALT a/alebo AST (≥ 3 -násobok ULN, po sebe) pozorované u 3 % pacientov (4 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine so simvastatínom v monoterapii; zvýšenie CK (≥ 10 -násobok ULN) bolo pozorované u 2 % pacientov (2 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom a u 0 % v skupine so simvastatínom v monoterapii. Neboli hlásené žiadne prípady myopatie.

Tieto štúdie neboli vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich liekových reakcií.

Pacienti s ischemickou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze

V štúdii IMPROVE-IT (pozri časť 5.1) zahŕňajúcej 18 144 pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom v dávke 10 mg/40 mg ($n = 9 067$; z ktorých 6 % bolo titrovaných na ezetimib/simvastatín 10 mg/80 mg) alebo simvastatínom 40 mg ($n = 9 077$; z ktorých 27 % bolo titrovaných na simvastatín 80 mg), boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 6,0 rokov podobné. Výskyt predčasného ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bol 10,6 % u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom a 10,1 % u pacientov liečených simvastatínom. Incidencia myopatie bola 0,2 % pri ezetimibe/simvastatíne a 0,1 % pri simvastatíne, pričom myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť so sérovou hladinou CK ≥ 10 -násobok ULN alebo hladiny CK ≥ 5 a < 10 -násobok ULN pri dvoch konšekutívnych vyšetreniach. Incidencia rabdomyolýzy bola 0,1 % pri ezetimibe/simvastatíne a 0,2 % pri simvastatíne, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť so sérovou hladinou CK ≥ 10 -násobok ULN s dôkazom poškodenia obličiek, ≥ 5 -násobok ULN a < 10 -násobok ULN pri dvoch konšekutívnych vyšetreniach s dôkazom poškodenia obličiek alebo hladinou CK $\geq 10 000$ IU/l bez dôkazu poškodenia obličiek. Incidencia konšekutívnych zvýšení transamináz (≥ 3 ULN) bola 2,5 % pri ezetimibe/simvastatíne a 2,3 % pri simvastatíne (pozri časť 4.4). Nežiaduce účinky súvisiace so žľzníkom boli hlásené u 3,1 % pacientov s ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 3,5 % pacientov so simvastatínom. Incidencia hospitalizácií z dôvodu cholecystektómie bola 1,5 % v oboch liečebných skupinách. Rakovina (definovaná ako akákoľvek nová malignita) bola počas štúdie diagnostikovaná u 9,4 % pacientov s ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 9,5 % pacientov so simvastatínom.

Pacienti s chronickým ochorením obličiek

V štúdii SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) (pozri časť 5.1), zahŕňajúcej viac ako 9 000 pacientov liečených kombináciou fixných dávok 10 mg ezetimibu a 20 mg simvastatínu denne

(n = 4 650) alebo placebo (n = 4 620), boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 4,9 roka porovnateľné. V tejto štúdii sa zaznamenávali len závažné nežiaduce udalosti a prípady predčasného ukončenia liečby z dôvodu akýchkoľvek nežiaducich udalostí. Výskyt predčasného ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bol porovnateľný (10,4 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom, 9,8 % u pacientov, ktorí dostávali placebo). Incidencia myopatie/rabdomyolýzy bola 0,2 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % u pacientov, ktorí dostávali placebo. Konsekutívne zvýšenia transamináz (> 3-násobok ULN) 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 tejto štúdii nedošlo k štatisticky významnému zvýšeniu 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 štúdiách s monoterapiou bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST $\geq$ 3-násobok ULN, po sebe) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebe (0,3 %). V štúdiách súbežného podávania bola incidencia u pacientov liečených ezetimibom súbežne so statínom 1,3 % a u pacientov liečených samotným statínom 0,4 %. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní sa vrátili na východiskové hodnoty (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách bola hodnota CK > 10-násobok ULN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov, ktorí dostávali samotný ezetimib, oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali ezetimib súbežne so statínom, v porovnaní so 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorí dostávali samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou (placebo alebo statín samotný) sa v súvislosti s ezetimibom nevyskytol nadmerný výskyt myopatie alebo rabdomyolýzy (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. Po jednorazových perorálnych dávkach 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myší a 3 000 mg/kg u psov sa u týchto zvierat nepozorovala žiadna toxicita.

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom, väčšina z nich nebola spojená s nežiaducimi účinkami.

Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. V prípade predávkovania sa majú prijať symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly, samotné; iné látky upravujúce lipidy

ATC kód: C10AX09

Mechanizmus účinku

Ezetimib patrí do novej skupiny látok znižujúcich hladinu lipidov, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je účinný po perorálnom podaní a

má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín látok znižujúcich cholesterol (napr. statínov, adsorbentov žľových kyselín [žívíc], derivátov kyseliny fibrovej a rastlinných stanolov). Molekulárnym cieľom ezetimibu je transportér sterolov *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za absorpciu cholesterolu a fytoosterolov v čreve.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženiu prísunu črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni a tieto odlišné mechanizmy spoločne zabezpečujú komplementárnu redukciu cholesterolu. V dvojtyždňovej klinickej štúdii u 18 pacientov s hypercholesterolémiou ezetimib v porovnaní s placebom inhiboval absorpciu cholesterolu v čreve o 54 %.

Farmakodynamické účinky

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

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C. Podávanie ezetimibu spolu so statínom účinne znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných klinických štúdiách ezetimib podávaný buď v monoterapii, alebo podávaný súbežne so statínom významne znížil celkový cholesterol (celkový-C), cholesterol lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL-C), apolipoproteín B (Apo B) a triglyceridy (TG) a zvýšil hladiny cholesterolu lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C) u pacientov s hypercholesterolémiou.

Primárna hypercholesterolémia

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

Medzi pacientmi liečenými statínom, ktorí na začiatku štúdie nedosahovali cieľovú hodnotu LDL-C (~82 %), signifikantne viac pacientov randomizovaných do skupiny s ezetimibom dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C na konci štúdie v porovnaní s pacientmi randomizovanými do skupiny s placebom, 72 % v porovnaní s 19 %. Odpovedajúci pokles hladín LDL-C bol signifikantne rozdielny (25 % pri ezetimibe v porovnaní s 4 % pri placebe). Okrem toho, ezetimib pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom významne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C v porovnaní s placebom. Ezetimib alebo placebo pridané k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 % a 0 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s východiskovými hodnotami.

V dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných 12-týždňových štúdiách u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou ezetimib v dávke 10 mg významne znížil celkový-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %) v porovnaní s placebom. Okrem toho ezetimib nemal žiadny vplyv na plazmatické koncentrácie vitamínov A, D a E rozpustných v tukoch, žiadny vplyv na protrombínový čas a podobne ako iné látky znižujúce hladinu lipidov neovplyvnil produkciu adrenokortikálneho steroidného hormónu.

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdii (ENHANCE) bolo 720 pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou randomizovaných tak, aby počas 2 rokov dostávali ezetimib v dávke 10 mg v kombinácii so simvastatínom v dávke 80 mg (n = 357) alebo simvastatín 80 mg (n = 363). Primárnym cieľom štúdie bolo skúmať účinok kombinovanej liečby ezetimibom/simvastatínom na hrúbku intima-média krčnej artérie (*intima-media thickness*, IMT)

v porovnaní so simvastatínom v monoterapii. Vplyv tohto náhradného markera na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu zatiaľ nie je preukázaný.

Primárny koncový ukazovateľ, zmena priemernej hodnoty IMT všetkých šiestich segmentov krčnej tepny meraná ultrazvukom v B-móde, sa medzi oboma liečebnými skupinami signifikantne nelíšil ($p = 0,29$). Pri podávaní ezetimibu 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg alebo simvastatínu 80 mg samotného sa počas 2-ročného trvania štúdie hrúbka vrstvy intima-média zväčšila o 0,0111 mm pri ezetimibe 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (východisková priemerná hodnota karotickej IMT 0,68 mm) a o 0,0058 mm pri samotnom simvastatíne 80 mg (východisková priemerná hodnota karotickej IMT 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg znižoval hladiny LDL-C, celkového-C, Apo B a TG signifikantne viac ako simvastatín 80 mg. Percentuálny nárast HDL-C bol podobný v oboch liečebných skupinách. Nežiaduce reakcie hlásené pri ezetimibe 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg boli v súlade s jeho známym bezpečnostným profilom.

Pediatrická populácia

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii bolo 138 pacientov (59 chlapcov a 79 dievčat) vo veku 6 až 10 rokov (priemerný vek 8,3 roka) s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou (HeFH) a s východiskovými hladinami LDL-C medzi 3,74 a 9,92 mmol/l randomizovaných buď do skupiny s ezetimibom 10 mg, alebo do skupiny s placebom počas 12 týždňov.

V 12. týždni ezetimib v porovnaní s placebom významne znížil celkový-C (-21 % oproti 0 %), LDL-C (-28 % oproti -1 %), Apo B (-22 % oproti -1 %) a non-HDL-C (-26 % oproti 0 %). Výsledky pre obe liečebné skupiny boli podobné pre TG a HDL-C (-6 % oproti +8 % a +2 % oproti +1 %).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii bolo 142 chlapcov (Tannerovo štádium II a vyššie) a 106 dievčat po menarché, vo veku 10 až 17 rokov (priemerný vek 14,2 roka) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) a s východiskovými hladinami LDL-C medzi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizovaných buď na užívanie ezetimibu 10 mg podávaného súbežne so simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) alebo na užívanie samotného simvastatínu (10, 20 alebo 40 mg) počas 6 týždňov, následne na užívanie ezetimibu podávaného spolu so simvastatínom 40 mg alebo na užívanie samotného simvastatínu 40 mg počas ďalších 27 týždňov a potom na otvorenú (*open-label*) súbežnú liečbu ezetimibom a simvastatínom (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) významne znížil celkový-C (38 % oproti 26 %), LDL-C (49 % oproti 34 %), Apo B (39 % oproti 27 %) a non-HDL-C (47 % oproti 33 %). Výsledky oboch 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 40 mg simvastatínu (62 %) dosiahlo optimálny cieľ NCEP AAP ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) pre LDL-C v porovnaní s pacientmi užívajúcimi simvastatín 40 mg samotný (25 %). V 53. týždni, na konci otvoreného predĺženia, boli účinky na lipidové parametre zachované.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom v dávkach nad 40 mg denne u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neboli sledované. Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov neboli sledované.

Dlhodobá účinnosť liečby ezetimibom u pacientov mladších ako 17 rokov na zníženie morbiditu a mortality v dospelosti nebola sledovaná.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Štúdia IMPROVE-IT (*IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia s 18 144 pacientmi zaradenými v priebehu 10 dní od hospitalizácie pre akútny koronárny syndróm (AKS; buď akútny

infarkt myokardu [IM] alebo nestabilná angína pectoris [NAP]). Pacienti mali v čase AKS hladinu LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), ak neužívali liečbu na zníženie hladín lipidov, alebo ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l), ak užívali liečbu na zníženie hladín lipidov. Všetci pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie ezetimibu/simvastatínu 10 mg/40 mg ($n = 9\,067$) alebo simvastatínu 40 mg ($n = 9\,077$) a sledovaní počas mediánu sledovaného obdobia 6,0 rokov.

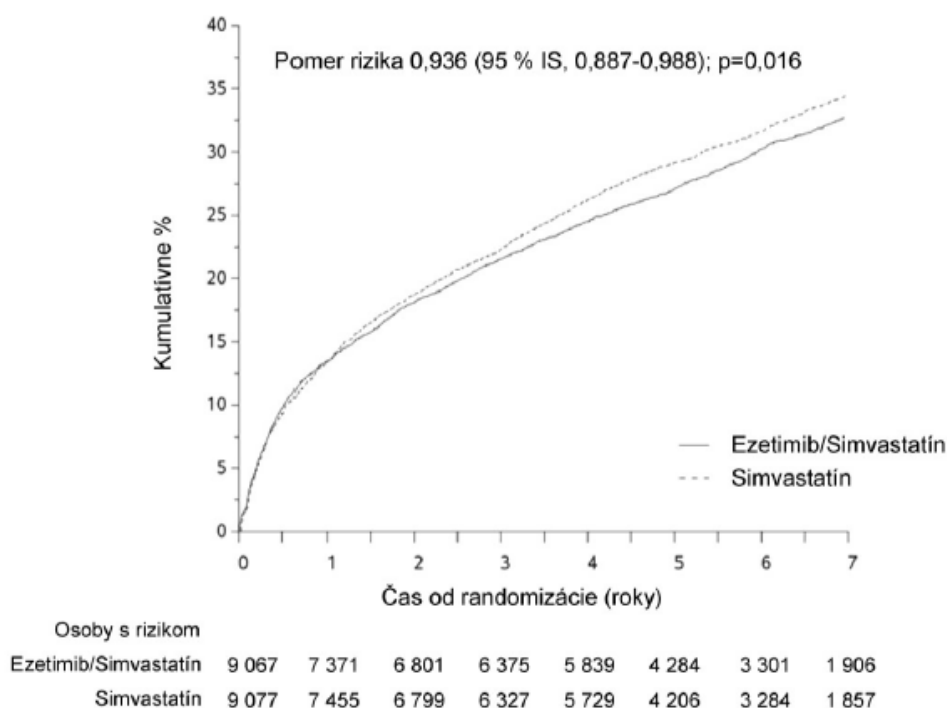
Priemerný vek pacientov bol 63,6 roka; 76 % bolo mužov, 84 % belochov a 27 % diabetikov. Priemerná hodnota LDL-C v čase príhody spĺňajúcej podmienky na zaradenie do štúdie bola 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u pacientov užívajúcich liečbu na zníženie hladiny lipidov ($n = 6\,390$) a 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u pacientov bez predchádzajúcej liečby na zníženie hladiny lipidov ($n = 11\,594$). 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 hodnota 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 všeobecne určovali u pacientov, ktorí pokračovali v skúšanej liečbe.

Primárny koncový ukazovateľ bol zložený ukazovateľ pozostávajúci z kardiovaskulárnej smrti, veľkých koronárnych príhod [MCE (*major coronary events*), definovaných ako nefatálny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon uskutočnený aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby] a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom súběžne so simvastatínom poskytovala dodatočný prínos pri znižovaní primárneho koncového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárnej smrti, MCE a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní so samotným simvastatínom (zníženie relatívneho rizika o 6,4 %, $p = 0,016$). Primárny koncový ukazovateľ sa vyskytol u 2 572 z 9 067 pacientov (pravdepodobnosť výskytu po 7 rokov podľa Kaplanovej-Meierovej [KM] metódy 32,72 %) v skupine s ezetimibom/simvastatínom a u 2 742 z 9 077 pacientov (pravdepodobnosť výskytu po 7 rokov podľa Kaplanovej-Meierovej [KM] metódy 34,67 %) v skupine so simvastatínom samotným. (Pozri obrázok 1 a tabuľku 2.) Očakáva sa, že tento dodatočný prínos je podobný pri súběžnom podávaní s inými statínmi, u ktorých sa preukázalo, že sú účinné pri znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod. Celková mortalita sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila (pozri tabuľku 2).

Celkový prínos bol pozorovaný pre všetky typy cievnych mozgových príhod, ale v skupine užívajúcej ezetimib so simvastatínom sa pozoroval nesignifikančný nárast výskytu hemoragickej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní so skupinou užívajúcou simvastatín samotný (pozri tabuľku 2). Riziko hemoragickej cievnnej mozgovej príhody pri súběžnom podávaní ezetimibu a statínov s vyššou účinnosťou sa v dlhodobých štúdiách nehodnotilo.

Účinok liečby ezetimibom/simvastatínom bol vo všeobecnosti konzistentný s celkovými výsledkami v mnohých podskupinách zahŕňajúcimi pohlavie, vek, rasu, diabetes mellitus v anamnéze, východiskové hladiny lipidov, predchádzajúcu liečbu statínmi, predchádzajúcu cievnnu mozgovú príhodu a hypertenziu.

Obrázok 1: Účinok ezetimibu/simvastatínu na primárny zložený koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej smrti, veľkej koronárnej príhody alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody



Tabuľka 2: Veľké kardiovaskulárne príhody podľa terapeutickej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu IMPROVE-IT

Koncový ukazovateľ	ezetimib/simvastatín 10/40 mg ^a (n = 9 067) nK-M% ^c		simvastatín 40 mg ^b (n = 9 077) nK-M% ^c		pomer rizika (95% IS)	p- hodnota
Primárny zložený koncový ukazovateľ účinnosti						
(KV smrť, 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 koncový ukazovateľ účinnosti						
smrť z dôvodu ICHS, 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, smrť (z akýchkoľvek príčin)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903 – 0,996)	0,035
KV smrť, 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 koncového ukazovateľa a vybrané koncové ukazovatele účinnosti (prvý výskyt špecifikovanej príhody v akomkoľvek čase)						
Kardiovaskulárna smrť	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
Smrť z akejkoľvek príčiny	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914 – 1,070)	0,782

^a 6 % bolo titrovaných na ezetimib/simvastatín 10 mg/80 mg.

^b 27 % bolo titrovaných 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 SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) bola multinárodná, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia vykonaná u 9 438 pacientov s chronickým ochorením obličiek, z ktorých tretina pri zaradení do štúdie podstupovala dialýzu. Celkovo bolo 4 650 pacientov zaradených do skupiny s kombináciou fixných dávok 10 mg ezetimibu a 20 mg simvastatínu a 4 620 pacientov do skupiny s placebom a pacienti boli sledovaní počas mediánu 4,9 roka. Priemerný vek pacientov bol 62 rokov, 63 % z nich boli muži, 72 % belosi, 23 % diabetici a u pacientov, ktorí nepodstupovali dialýzu, bola priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Neboli udané žiadne vstupné kritériá týkajúce sa hladín lipidov. Priemerná východisková hodnota LDL-C bola 108 mg/dl. Vráťane pacientov, ktorí už viac neužívali skúšaný liek, došlo po jednom roku k zníženiu hladiny LDL-C samotným simvastatínom 20 mg o 26 % a 10 mg ezetimibu v kombinácii s 20 mg simvastatínu o 38 % v porovnaní s placebom.

Primárnym porovnaním špecifikovaným protokolom štúdie SHARP bola analýza podľa liečebného zámeru (*intention to treat analysis*) „veľkých vaskulárnych príhod“ (*major vascular events, MVE*; definovaných ako nefatálny infarkt myokardu alebo kardiálna smrť, 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 kompozitný parameter analyzovaný v celej kohorte randomizovanej (na začiatku štúdie alebo po 1 roku) do skupiny s ezetimibom v kombinácii so simvastatínom (n = 4 650) alebo do skupiny s placebom (n = 4 620), ako aj zložky tohto kompozitného parametra.

Analýza primárneho koncového 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 samotného ezetimibu k účinnosti signifikantne znížiť riziko veľkých vaskulárnych príhod u pacientov s CKD.

Jednotlivé zložky MVE u všetkých randomizovaných pacientov sú uvedené v tabuľke 3. Ezetimib v kombinácii so simvastatínom významne znížil riziko cievnej mozgovej príhody a akejkolvek revaskularizácie, pričom neboli zaznamenané významné číselné rozdiely v prospech ezetimibu v kombinácii so simvastatínom v prípade nefatálneho IM a kardiálnej smrti.

Tabuľka 3: Veľké vaskulárne príhody podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu SHARP^a

Koncový ukazovateľ	10 mg ezetimibu v kombinácii s 20 mg simvastatínu (n = 4 650)	placebo (n = 4 620)	pomer rizika (95% IS)	p- hodnota
Veľké vaskulárne príhody	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77 – 0,94)	0,001
Nefatálny IM	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66 – 1,05)	0,12
Kardiálna smrť	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 podávanie ezetimibu v kombinácii so simvastatínom alebo podávanie placebo buď na začiatku štúdie alebo po 1. roku

^b MAE; definované ako kombinácia nefatálneho infarktu myokardu, koronárnej smrti, nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo akejkolvek revaskularizácie

Absolútne zníženie LDL cholesterolu dosiahnuté ezetimibom v kombinácii so simvastatínom u pacientov s nižšou východiskovou hodnotou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a u pacientov podstupujúcich dialýzu pri zaradení do štúdie 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 súbežnou LDL aferézou alebo bez nej. Ezetimib podávaný súbežne s atorvastatínom (40 mg alebo 80 mg) alebo simvastatínom (40 mg alebo 80 mg) významne znížil hladinu LDL-C o 15 % v porovnaní so zvýšením dávky simvastatínu alebo atorvastatínu z 40 mg na 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 10 mg ezetimibu (n = 30) alebo placebo (n = 7). Niektorí pacienti dostávali inú liečbu (napr. statíny, živice). Ezetimib významne znížil hladiny dvoch hlavných rastlinných sterolov, sitosterolu o 21 % a kampesterolu o 24 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Účinky poklesu hladiny sitosterolu na morbiditu a mortalitu v tejto populácii nie sú známe.

Aortálna stenóza

Štúdia *Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis* (SEAS) bola multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s mediánom trvania 4,4 roka, zahŕňajúca 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 podávaný ezetimib 10 mg súbežne so simvastatínom 40 mg.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol zložený ukazovateľ veľkých kardiovaskulárnych príhod (*major cardiovascular events*, MCE), pozostávajúci z kardiovaskulárnej smrti, 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. Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele boli zložené ukazovatele pozostávajúce z podskupín kategórií príhod primárneho koncového ukazovateľa.

Ezetimib/simvastatín 10 mg/40 mg signifikantne neznížil riziko MCE v porovnaní s placebom. Primárny výsledok sa vyskytol u 333 pacientov (35,3 %) v skupine s ezetimibom/simvastatínom a u 355 pacientov (38,2 %) v skupine s placebom (pomer rizika v skupine s ezetimibom/simvastatínom 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 s ezetimibom/simvastatínom 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 s ezetimibom/simvastatínom malo menej pacientov ischemické kardiovaskulárne príhody ($n = 148$) 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 s ezetimibom/simvastatínom sa častejšie vyskytovala rakovina (105 oproti 70, $p = 0,01$). Klinický význam tohto pozorovania nie je jasný, pretože vo väčšej štúdii SHARP sa celkový počet pacientov s akýmkoľvek výskytom rakoviny (438 v skupine s ezetimibom/simvastatínom oproti 439 v skupine s placebom) nelíšil. Okrem toho, v štúdii IMPROVE-IT sa celkový počet pacientov s akoukoľvek novou malignitou (853 v skupine s ezetimibom/simvastatínom oproti 863 v skupine so simvastatínom) významne nelíšil, a preto zistenie zo štúdie SEAS nie je možné potvrdiť štúdiami SHARP alebo IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa ezetimib rýchlo absorbuje a vo veľkej miere konjuguje na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa v prípade ezetimib-glukuronidu dosiahnu v priebehu 1 až 2 hodín a v prípade ezetimibu v priebehu 4 až 12 hodín. Absolútnu biologickú dostupnosť ezetimibu nie je možné určiť, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekciu.

Súbežné podanie jedla (jedlo 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 proteíny ľudskej plazmy.

Biotransformácia

Ezetimib sa metabolizuje primárne v tenkom čreve a pečeni prostredníctvom konjugácie 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 zlúčeniny, ktoré boli detegované v plazme, pričom ezetimib tvoril približne 10 až 20 % a ezetimib-glukuronid 80 až 90 % celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid

sú pomaly eliminované z plazmy s dokázaným signifikantným enterohepatálnym obehom. Biologický polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Eliminácia

Po perorálnom podaní ^{14}C -ezetimibu (20 mg) ľudom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkovej rádioaktivity v plazme. Počas 10-dňového obdobia zberu sa zistilo 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 deťmi vo veku ≥ 6 rokov a dospelými. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu vo veku < 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 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 pacientov liečených ezetimibom porovnateľné. Preto nie je u starších pacientov potrebné upravovať dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej 10 mg dávky ezetimibu sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne v porovnaní so zdravými osobami. V 14-dňovej štúdii s opakovanými dávkami (10 mg denne) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) sa priemerná AUC pre celkový ezetimib zvýšila približne 4-násobne v 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými osobami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou 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 sa priemerná hodnota AUC celkového ezetimibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($n = 8$; priemerný klírens kreatinínu $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) zvýšila približne 1,5-násobne v porovnaní so zdravými osobami ($n = 9$). Tento výsledok sa nepovažuje za klinicky významný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Ďalší pacient v tejto štúdii (po transplantácii obličky užívajúci mnohopočetnú liečbu, vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne vyššiu expozíciu celkovému ezetimibu.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú mierne vyššie (približne 20 %) u žien ako u mužov. Pokles LDL-C a bezpečnostný profil sú porovnateľné u mužov a žien liečených ezetimibom. Vzhľadom na pohlavie preto nie je potrebné upravovať dávkovanie.

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 ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/deň}$) sa koncentrácia cholesterolu v žľezníkovej žľazi zvýšila 2,5- až 3,5-násobne.

V jednoročnej štúdii na psoch, ktorým boli podávané dávky až do 300 mg/kg/deň , však nebola pozorovaná zvýšená incidencia cholelitiázy ani iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov

pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity spojené s terapeutickým používaním ezetimibu nemožno vylúčiť.

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov boli pozorované toxické účinky v podstate tie isté, ako sú typicky spojené s užívaním statínov. Niektoré toxické účinky boli výraznejšie ako pozorované pri liečbe samotnými statínmi. To sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám súbežnej liečby. V klinických štúdiách sa takéto interakcie nevyskytli. Myopatie sa vyskytli u potkanov až po expozícii dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako terapeutická dávka u ľudí (približne 20-násobok AUC pre statíny a 500- až 2 000-násobok AUC pre aktívne metabolity).

V sérii *in vivo* a *in vitro* testov ezetimib podávaný samostatne alebo v kombinácii so statínmi nevykazoval žiadny genotoxický potenciál. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne. Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, nezistila sa teratogenicita u potkanov alebo králikov a nemal vplyv na prenatálny alebo postnatálny vývin. U gravidných potkanov a králikov, ktoré dostali opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib placentárnou bariérou. U potkanov nebolo súbežné podávanie ezetimibu a statínov teratogénne. U gravidných králikov bol pozorovaný malý počet deformácií skeletu (zrastené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Súbežné podávanie ezetimibu s lovastatínom malo embryoleťálne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E 460)
sodná soľ kroskarmelózy (E 468)
povidón K-30 (E 1201)
laurylsíran sodný
stearát horečnatý (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al-OPA/Al/PVC blister, papierová škatuľka.

Veľkosti balenia: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Dr. Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0343/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026