

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ezetimib Teva 10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 35 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele, bikonvexné, oválne tablety s rozmerom 8,2 mm x 4,1 mm a s označením „10“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna hypercholesterolémia

Ezetimib Teva podávaný súbežne s inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statínom) je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s primárnou (heterozygotnou familiárnou a nefamiliárnou) hypercholesterolémiou, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný samotným statínom.

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

Prevenca kardiovaskulárnych príhod

Ezetimib Teva je indikovaný na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 5.1) u pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) a s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze, pričom sa pridáva k prebiehajúcej liečbe statínom alebo sa začína podávať súbežne so statínom.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Ezetimib Teva podávaný súbežne so statínom je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s HoFH. Pacienti môžu dostávať aj inú prídavnú liečbu (napr. LDL aferézu).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta Ezetimibu Teva 10 mg denne. Ezetimib Teva sa môže podávať kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla.

Keď sa Ezetimib Teva pridá k statínu, má sa pokračovať v podávaní buď indikovanej zvyčajnej počiatočnej dávky príslušného statínu, alebo už nastavenej vyššej dávky statínu. V tomto prípade si treba prečítať pokyny na dávkovanie príslušného statínu.

Použitie u pacientov s ischemickou chorobou srdca a AKS v anamnéze

Na dodatočné zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca a AKS v anamnéze sa Ezetimib Teva 10 mg môže podávať so statínom, ktorý má preukázaný kardiovaskulárny prínos.

Súbežné podávanie so sekvestrantmi žlčových kyselín

Ezetimib Teva sa má podať buď ≥ 2 hodiny pred podaním sekvestrantu žlčových kyselín, alebo ≥ 4 hodiny po jeho podaní.

Staršie osoby

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 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 Ezetimib Teva podáva so statínom, treba si prečítať pokyny na dávkovanie statínu u detí.

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

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (skóre 5 až 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou (skóre 7 až 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) alebo s ťažkou (skóre > 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene sa liečba Ezetimibom Teva neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacient má držať primeranú diétu znižujúcu lipidy a počas liečby Ezetimibom Teva má v tejto diéte pokračovať.

4.3 Kontraindikácie

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

Keď sa Ezetimib Teva podáva súbežne so statínom, prečítajte si, prosím, SPC pre príslušný liek.

Liečba Ezetimibom Teva súbežne podávaným so statínom je kontraindikovaná počas gravidity a dojčenia.

Ezetimib Teva 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

Keď sa Ezetimib Teva podáva súbežne so statínom, prečítajte si, prosím, SPC pre príslušný liek.

Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných klinických skúšaníach zameraných na súbežné podávanie, v ktorých pacienti užívali ezetimib so statínom, sa zaznamenali tzv. konzekutívne (t. j. zistené pri viacerých po sebe idúcich vyšetreniach) zvýšenia hodnôt transamináz (na ≥ 3 -násobok hornej hranice referenčného rozpätia, [upper limit of normal, ULN]). Keď sa Ezetimib Teva podáva súbežne so statínom, majú sa vykonať funkčné pečeňové testy na začiatku liečby a podľa odporúčaní pre daný statín (pozri časť 4.8).

V štúdií IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) bolo 18 144 pacientov s ischemickou chorobou srdca a AKS v anamnéze randomizovaných na podávanie buď ezetimibu/simvastatínu 10/40 mg denne ($n = 9\,067$), alebo simvastatínu 40 mg denne ($n = 9\,077$). Počas mediánu obdobia sledovania 6,0 rokov bol výskyt konzekutívnych zvýšení hodnôt transamináz (na ≥ 3 -násobok ULN) 2,5 % pri ezetimibe/simvastatíne a 2,3 % pri simvastatíne (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 obdobia sledovania bol 4,9 roka), bol výskyt konzekutívnych zvýšení hodnôt transamináz (na > 3 -násobok ULN) 0,7 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom a 0,6 % pri placebe (pozri časť 4.8).

Kostrové svalstvo

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 ezetimibe podávanom v monoterapii a veľmi zriedkavo po pridaní ezetimibu k iným látkam, o ktorých je známe, že súvisia so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov, alebo ak myopatiu potvrdí hladina kreatínfosfokinázy (CK) > 10 -násobok ULN, liečbu ezetimibom, akýmkoľvek statínom a akoukoľvek súbežne užívanou látkou, ktorá je dávaná do súvislosti so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy, treba ihneď ukončiť. Všetci pacienti, ktorí začínajú liečbu Ezetimibom Teva, majú byť upozornení na riziko myopatie a na to, že majú okamžite nahlásiť akúkoľvek nevysvetliteľnú bolesť svalov, citlivosť svalov alebo svalovú slabosť (pozri časť 4.8).

V štúdií IMPROVE-IT bolo 18 144 pacientov s ischemickou chorobou srdca a AKS v anamnéze randomizovaných na podávanie buď ezetimibu/simvastatínu 10/40 mg denne ($n = 9\,067$) alebo simvastatínu 40 mg denne ($n = 9\,077$). Počas mediánu obdobia sledovania 6,0 rokov bol výskyt myopatie 0,2 % pri ezetimibe/simvastatíne a 0,1 % pri simvastatíne, pričom myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť svalov spolu s hladinou CK v sére ≥ 10 -násobok ULN alebo s dvomi po sebe zistenými hodnotami CK ≥ 5 -násobok a < 10 -násobok ULN. Výskyt rabdomyolýzy bol 0,1 % pri ezetimibe/simvastatíne a 0,2 % pri simvastatíne, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť svalov spolu s hladinou CK v sére ≥ 10 -násobok ULN s preukázaným poškodením obličiek, ≥ 5 -násobok ULN a < 10 -násobok ULN pri dvoch po sebe idúcich vyšetreniach s preukázaným poškodením obličiek alebo s CK $\geq 10\,000$ IU/l bez preukázaného poškodenia obličiek (pozri časť 4.8).

V klinickom skúšaní, v ktorom 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 obdobia sledovania bol 4,9 roka), bol výskyt 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 u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, liečba ezetimibom sa u týchto pacientov 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-týždňovom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní. Účinky ezetimibu sa počas obdobia liečby dlhšieho ako 12 týždňov v tejto vekovej skupine nesledovali (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 kontrolovanom klinickom skúšaní u dospelujúcich chlapcov (v štádiu II alebo vyššie podľa Tannerových kritérií) a u dievčat, ktoré boli aspoň jeden rok po menarche.

V tomto kontrolovanom klinickom skúšaní obmedzeného rozsahu sa vo všeobecnosti nezistil žiadny vplyv na rast alebo pohlavné dozrievanie dospelujúcich chlapcov alebo dievčat, ani žiadny vplyv na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat. Vplyv ezetimibu na rast a pohlavné dozrievanie počas obdobia liečby dlhšieho ako 33 týždňov sa však nesledoval (pozri časti 4.2 a 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne s dávkami simvastatínu vyššími ako 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov nesledovali.

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

Dlhodobá účinnosť liečby ezetimibom na redukcii morbidity a mortality v dospelosti, sa u pacientov mladších ako 17 rokov nesledovala.

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené.

Ak je u pacienta liečeného ezetimibom a fenofibrátom podozrenie na cholelitiázu, je nutné vykonať vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má ukončiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

Cyklosporín

Je potrebná obozretnosť, keď sa Ezetimib Teva začína podávať počas liečby cyklosporínom.

U pacientov užívajúcich Ezetimib Teva a cyklosporín sa majú kontrolovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

Antikoagulanciá

Ak sa Ezetimib Teva pridá k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulanciu alebo k fluindiónu, má sa náležitým spôsobom kontrolovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR) (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Laktóza

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

Sodík

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 izoenzýmami 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 cytochrómu P450 alebo N-acetyltransferázou.

V klinických štúdiách liekových interakcií nemalo súbežné podávanie ezetimibu žiadny vplyv na farmakokinetiku 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. Táto znížená rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky významnú.

Cholestyramín

Súbežné podávanie cholestyramínu viedlo k zmenšeniu priemernej plochy pod krivkou koncentrácie (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približne o 55 %. Aditívne zníženie cholesterolu prenášaného lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C), dosiahnuté po pridaní ezetimibu k cholestyramínu, môže byť v dôsledku tejto interakcie menšie (pozri časť 4.2).

Fibráty

U pacientov liečených fenofibrátom a Ezetimibom Teva si majú byť lekári vedomí možného rizika cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak je u pacienta liečeného Ezetimibom Teva a fenofibrátom 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 sa nesledovalo.

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, ale nie u všetkých druhov zvierat (pozri časť 5.3). Litogénne riziko súvisiace s terapeutickým použitím Ezetimibu Teva nie je možné vylúčiť.

Statíny

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie, keď sa ezetimib podával súbežne s atorvastatínom, simvastatínom, pravastatínom, lovastatínom, fluvastatínom alebo rosuvastatínom.

Cyklosporín

V štúdií s ôsmimi pacientmi po transplantácii obličky, ktorí mali klírens kreatinínu > 50 ml/min pri stabilnej dávke cyklosporínu, sa po podaní jednorazovej 10 mg dávky ezetimibu zistilo 3,4-násobné (rozmedzie: 2,3- až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej hodnoty AUC celkového ezetimibu v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb z inej štúdie, ktorým bol podaný samotný ezetimib (n = 17). V inej štúdií sa u pacienta po transplantácii obličky s ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorý užíval cyklosporín a viaceré ďalšie lieky, zistila 12-násobne vyššia expozícia celkovému ezetimibu v porovnaní s kontrolnými osobami, ktorým bol v rovnakom období podaný ezetimib v monoterapii. V skrížene usporiadanej štúdií (tzv. crossover) s dvoma sledovacími obdobiami, vykonanej u dvanástich zdravých osôb, viedlo podávanie ezetimibu v dávke 20 mg denne počas 8 dní k priemerne 15 % zvýšeniu hodnoty AUC cyklosporínu (rozmedzie: 10 % zníženie až 51 % zvýšenie) podaného v jednorazovej 100 mg dávke na 7. deň v porovnaní s hodnotou AUC dosiahnutou po podaní samotnej jednorazovej 100 mg dávky cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia overujúca vplyv súbežne podávaného ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa neuskutočnila. Je potrebná obozretnosť, keď sa Ezetimib Teva začína podávať počas liečby cyklosporínom. U pacientov užívajúcich Ezetimib Teva a cyklosporín sa majú kontrolovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

Antikoagulancia

V štúdií s dvanástimi zdravými dospelými mužmi nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg jedenkrát denne) významný vplyv na biologickú dostupnosť warfarínu a na protrombínový čas. V období po uvedení lieku na trh však boli hlásené prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, u ktorých sa ezetimib pridal k warfarínu alebo k fluindiónu. Ak sa ezetimib pridá k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulanciu alebo k fluindiónu, má sa náležitým spôsobom kontrolovať INR (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ezetimib Teva podávaný súbežne so statínom je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3), prečítajte si, prosím, SPC pre príslušný statín.

Gravidita

Ezetimib Teva sa má podávať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách overujúce použitie ezetimibu v monoterapii nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dojčenie

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

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní týkajúce sa vplyvu ezetimibu na fertilitu ľudí. Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu potkaních samcov a samic (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 a obsluhu strojov však treba vziať do úvahy, že bol hlásený výskyt závratov.

4.8 Nežiaduce účinky

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

V klinických štúdiách s trvaním do 112 týždňov sa ezetimib v dávke 10 mg denne podával v monoterapii 2 396 pacientom, alebo so statínom 11 308 pacientom, alebo s fenofibrátom 185 pacientom. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne a prechodné. Celkový výskyt nežiaducich účinkov bol pri podávaní ezetimibu a placeba podobný. Takisto aj výskyt predčasného ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bol pri podávaní ezetimibu a placeba porovnateľný.

Ezetimib Teva podávaný v monoterapii alebo súbežne so statínom

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov liečených ezetimibom (n = 2 396) a ich výskyt bol vyšší ako pri podávaní placeba (n = 1 159), alebo u pacientov liečených ezetimibom podávaným súbežne so statínom (n = 11 308) a ich výskyt bol vyšší ako pri podávaní statínu v monoterapii (n = 9 361). Nežiaduce reakcie pozorované v období po uvedení lieku na trh sa získali z hlásení týkajúcich sa ezetimibu podávaného buď v monoterapii alebo so statínom. Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s ezetimibom (v monoterapii alebo súbežne podávaným so statínom) alebo s ezetimibom hlásené po uvedení lieku na trh, podávaným samostatne alebo so statínom, sú uvedené v tabuľke 1. Tieto reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie.

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

Tabuľka 1.
Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia
Frekvencia výskytu	
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	precitlivenosť zahŕňajúca vyrážku, urtikáriu, anafylaxiu a angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	znížená chuť do jedla
Psychické 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	dýchavičnosť
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 kŕče, bolesť šije; bolesť chrbta; svalová slabosť, bolesť v končatine
Neznáme	myopatia/rabdomyolýza (pozri časť 4.4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	únavu
Neznáme	bolesť na hrudníku; bolesť; asténia; periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zvýšená hladina ALT a/alebo AST
Menej časté	zvýšená hladina CK v krvi; zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy; abnormálne výsledky funkčných pečenných testov

Ezetimib Teva podávaný súbežne s fenofibrátom

Poruchy gastrointestinálneho traktu: bolesť brucha (časté).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou bolo 625 pacientov liečených až 12 týždňov a 576 pacientov až 1 rok. V tejto štúdiu 172 pacientov liečených ezetimibom a fenofibrátom dokončilo 12-týždňovú liečbu a 230 pacientov liečených ezetimibom a fenofibrátom (vrátane 109 pacientov, ktorí užívali samotný ezetimib počas prvých 12 týždňov) dokončilo 1-ročnú liečbu. Táto štúdia nebola usporiadaná tak, aby mohla porovnať liečebné skupiny z hľadiska menej často sa vyskytujúcich nežiaducich udalostí. Výskyt (95 % IS) klinicky významných zvýšení (na > 3-násobok ULN, pri viacerých po sebe idúcich vyšetreniach) hodnôt sérových transamináz bol 4,5 % (1,9; 8,8) pri fenofibráte v monoterapii a 2,7 % (1,2; 5,4) pri ezetimibe podávanom súbežne s fenofibrátom, a to po úprave vzhľadom na dĺžku expozície liečby. Zodpovedajúci výskyt potreby cholecystektómie bol 0,6 % (0,0; 3,1) pri fenofibráte v monoterapii a 1,7 % (0,6; 4,0) pri ezetimibe podávanom súbežne s fenofibrátom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pediatrická populácia (vo veku 6 – 17 rokov)

V štúdií zahŕňajúcej pediatrických (vo veku 6 až 10 rokov) pacientov s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou (n = 138) boli zvýšenia hladiny ALT a/alebo AST (na ≥ 3 -násobok ULN, pri viacerých po sebe idúcich vyšetreniach) zaznamenané u 1,1 % (1 pacient) pacientov liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Nevyskytli sa žiadne zvýšenia hodnoty CK (na ≥ 10 -násobok ULN). Hlásené neboli žiadne prípady myopatie.

V osobitnej štúdií zahŕňajúcej dospelých (vo veku 10 až 17 rokov) pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n = 248) boli zvýšenia hladiny ALT a/alebo AST (na ≥ 3 -násobok ULN, pri viacerých po sebe idúcich vyšetreniach) zaznamenané u 3 % (4 pacienti) pacientov liečených kombináciou ezetimib/simvastatín v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine so simvastatínom v monoterapii; zvýšenie hodnoty CK (na ≥ 10 -násobok ULN) bolo zaznamenané u 2 % (2 pacienti) pacientov liečených kombináciou ezetimib/simvastatín a u 0 % pacientov v skupine so simvastatínom v monoterapii. Hlásené neboli žiadne prípady myopatie.

Tieto štúdie neboli vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich reakcií na liek.

Pacienti s ischemickou chorobou srdca a AKS v anamnéze

V štúdií IMPROVE-IT (pozri časť 5.1), ktorá zahŕňala 18 144 pacientov liečených buď ezetimibom/simvastatínom 10/40 mg (n = 9 067; u 6 % z nich bola dávka ezetimibu/simvastatínu zvýšená na 10/80 mg), alebo simvastatínom 40 mg (n = 9 077; u 27 % z nich bola dávka simvastatínu zvýšená na 80 mg), boli bezpečnostné profily podobné počas mediánu obdobia sledovania 6,0 rokov. Výskyt predčasného ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bol 10,6 % u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom a 10,1 % u pacientov liečených simvastatínom. Výskyt myopatie bol 0,2 % pri ezetimibe/simvastatíne a 0,1 % pri simvastatíne, pričom myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť svalov spolu s hladinou CK v sére ≥ 10 -násobok ULN alebo s dvomi po sebe zistenými hodnotami CK ≥ 5 -násobok a < 10 -násobok ULN. Výskyt rabdomyolýzy bol 0,1 % pri ezetimibe/simvastatíne a 0,2 % pri simvastatíne, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť svalov spolu s hladinou CK v sére ≥ 10 -násobok ULN s preukázaným poškodením obličiek, ≥ 5 -násobok ULN a < 10 -násobok ULN pri dvoch po sebe idúcich vyšetreniach s preukázaným poškodením obličiek alebo s CK $\geq 10\,000$ IU/l bez preukázaného poškodenia obličiek. Výskyt konzekutívnych zvýšení hodnôt transamináz (na ≥ 3 -násobok ULN) bol 2,5 % pri ezetimibe/simvastatíne a 2,3 % pri simvastatíne (pozri časť 4.4). Nežiaduce účinky súvisiace so žľazami boli hlásené u 3,1 % pacientov, ktorým bola pridelená liečba ezetimibom/simvastatínom, v porovnaní s 3,5 % pacientov, ktorým bola pridelená liečba simvastatínom. Výskyt potreby hospitalizácie z dôvodu cholecystektómie bol 1,5 % v oboch liečebných skupinách. Onkologické ochorenie (definované ako akákoľvek nová malignita) bolo počas štúdie diagnostikované u 9,4 % pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 9,5 % pacientov liečených simvastatínom.

Pacienti s chronickým ochorením obličiek

V štúdií SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (pozri časť 5.1), ktorá zahŕňala viac ako 9 000 pacientov liečených fixnou kombináciou ezetimibu v dávke 10 mg so simvastatínom v dávke 20 mg denne (n = 4 650) alebo placebom (n = 4 620), boli bezpečnostné profily porovnateľné počas mediánu obdobia sledovania 4,9 roka. V tejto štúdií sa zaznamenávali len závažné nežiaduce udalosti a prípady predčasného ukončenia liečby z dôvodu 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 užívajúcich placebo). Výskyt myopatie/rabdomyolýzy bol 0,2 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % u pacientov užívajúcich placebo. Konzekutívne zvýšenia hodnôt transamináz (na > 3 -násobok ULN) sa vyskytli u 0,7 % pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom v porovnaní s 0,6 % pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.4). V tejto štúdií sa nezistilo štatisticky významné zvýšenie výskytu vopred špecifikovaných nežiaducich udalostí, ktoré zahŕňali onkologické ochorenie (9,4 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom, 9,5 % pri placebe),

hepatitídu, potrebu cholecystektómie alebo komplikácie súvisiace so žlčníkovými kameňmi alebo pankreatitídu.

Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických skúšaní zameraných na monoterapiu bol výskyt klinicky významných zvýšení hodnôt sérových transamináz (zvýšenie hladiny ALT a/alebo AST na ≥ 3 -násobok ULN, pri viacerých po sebe idúcich vyšetreniach) pri podávaní ezetimibu (0,5 %) a pri podávaní placebo (0,3 %) podobný. V klinických skúšaní zameraných na súbežné podávanie bol výskyt uvedených zvýšení 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom podávaným súbežne so statínom a 0,4 % u pacientov liečených statínom v monoterapii. Zvýšené hodnoty sérových transamináz boli spravidla asymptomatické, nespájali sa s cholestázou a vrátili sa na východiskové hodnoty po ukončení liečby alebo pri pokračujúcej liečbe (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaní bola hodnota CK > 10 -násobok ULN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov, ktorým bol podávaný samotný ezetimib, v porovnaní s 1 zo 786 (0,1 %) pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorým bol ezetimib podávaný súbežne so statínom, v porovnaní so 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorým bol podávaný samotný statín. Liečba ezetimibom sa v porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou (s placebom alebo so statínom v monoterapii) nespájala so zvýšeným výskytom myopatie alebo rhabdomyolýzy (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 15 zdravým osobám v dávke 50 mg/deň počas až 14 dní alebo 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou v dávke 40 mg/deň počas až 56 dní zvyčajne dobre tolerované. Po jednorazovom perorálnom podaní ezetimibu potkanom a myšiam v dávke 5 000 mg/kg a psom v dávke 3 000 mg/kg sa u týchto zvierat nepozorovala žiadna toxicita.

Hlásených bolo niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom: väčšina z nich sa nespájala s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. V prípade predávkovania sa majú vykonať symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné látky upravujúce lipidy. ATC kód: C10AX09

Mechanizmus účinku

Ezetimib patrí do novej skupiny hypolipidemík, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je účinný po perorálnom podaní a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od mechanizmov účinku látok znižujúcich cholesterol z iných skupín (napr. statíny, sekvestranty žlčových kyselín [živice], deriváty kyseliny fibrovej a rastlinné stanoly). Molekulovým cieľom ezetimibu je transportný proteín sterolov, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za absorpciu cholesterolu a fytosterolov z čreva.

Ezetimib sa lokalizuje v kefkovom leme tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženému prísunu cholesterolu z čreva do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni a spoločne tieto odlišné mechanizmy zaistujú komplementárne zníženie hladín cholesterolu.

V 2-týždňovej klinickej štúdií u 18 pacientov s hypercholesterolémiou ezetimib v porovnaní s placebom inhiboval absorpciu cholesterolu z čreva o 54 %.

Farmakodynamické účinky

Vykonala sa séria predklinických štúdií, aby sa stanovila selektivita ezetimibu pri inhibovaní absorpcie cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpciu [¹⁴C]-cholesterolu bez toho, že by mal vplyv na absorpciu triacylglycerolov, mastných kyselín, žľových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo vitamínov rozpustných v tukoch - vitamínov A a D.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa mení priamo úmerne s hladinou celkového cholesterolu a hladinou LDL cholesterolu a nepriamo úmerne s hladinou HDL cholesterolu.

Podávanie ezetimibu so statínom je efektívne pri znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca a AKS v anamnéze.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných klinických štúdiách sa pri ezetimibe, podávanom buď v monoterapii, alebo súbežne so statínom, dosiahlo významné zníženie hladín celkového cholesterolu (total cholesterol - TC), cholesterolu prenášaného lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C), apolipoproteínu B (Apo B) a triacylglycerolov (TG) a zvýšenie hladiny cholesterolu prenášaného lipoproteínmi s vysokou hustotou (HDL-C) u pacientov s hypercholesterolémiou.

Primárna hypercholesterolémia

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdií bolo 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už užívali statín v monoterapii a nedosahovali cieľovú hodnotu LDL-C podľa National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl], v závislosti od východiskových charakteristík), randomizovaných na podávanie buď ezetimibu v dávke 10 mg, alebo placeba, ktoré sa pridali k ich prebiehajúcej liečbe statínom.

U pacientov liečených statínom, ktorí pri zaradení do štúdie nedosahovali cieľovú hodnotu LDL-C (približne 82 %), sa pri hodnotení vykonanom na konci štúdie zistilo, že cieľovú hodnotu LDL-C dosiahlo významne vyššie percento pacientov randomizovaných na podávanie ezetimibu (72 %) v porovnaní s pacientmi randomizovanými na podávanie placeba (19 %). Zodpovedajúce zníženia LDL-C sa významne líšili (25 % zníženie pri užívaní ezetimibu a 4 % zníženie pri užívaní placeba). Pri ezetimibe pridanom k prebiehajúcej liečbe statínom sa v porovnaní s placebom okrem toho významne znížili hladiny TC, Apo B, TG a zvýšila sa hladina HDL-C. Po pridaní ezetimibu alebo placeba k liečbe statínom sa medián hladín C-reaktívneho proteínu v porovnaní s východiskovou hladinou znížil o 10 % alebo o 0 % v uvedenom poradí.

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 placeba 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 podávanie buď ezetimibu v dávke 10 mg v kombinácii so simvastatínom v dávke 80 mg (n = 357), alebo simvastatínu v dávke 80 mg (n = 363) počas 2 rokov. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo preskúmať vplyv liečby kombináciou ezetimib/simvastatín na intimo-mediálnu hrúbku (intima-media thickness, IMT)

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

Primárny cieľový ukazovateľ, ktorým bola zmena priemernej IMT vo všetkých šiestich úsekoch karotídy meranej ultrazvukovým vyšetrením v B-móde, sa medzi dvoma liečebnými skupinami významne nelíšil ($p = 0,29$). Počas 2-ročného trvania štúdie sa intimo-mediálna hrúbka zväčšila o 0,0111 mm (priemerná východisková IMT karotídy bola 0,68 mm) pri podávaní ezetimibu 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg a o 0,0058 mm (priemerná východisková IMT karotídy bola 0,69 mm) pri podávaní samotného simvastatínu 80 mg.

Pri podávaní ezetimibu 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg sa dosiahlo významne väčšie zníženie hladín LDL-C, TC, Apo B a TG ako pri simvastatíne 80 mg. Percentuálne zvýšenie hladiny HDL-C bolo v oboch liečebných skupinách podobné. Nežiaduce reakcie hlásené pri podávaní ezetimibu 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 roka) s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou (HeFH) a s východiskovými hladinami LDL-C medzi 3,74 a 9,92 mmol/l randomizovaných na podávanie buď ezetimibu 10 mg, alebo placeba počas 12 týždňov.

V 12. týždni sa pri podávaní ezetimibu v porovnaní s podávaním placeba významne znížili hladiny TC (-21 % vs. 0 %), LDL-C (-28 % vs. -1 %), Apo B (-22 % vs. -1 %) a non-HDL-C (-26 % vs. 0 %). Výsledky v oboch liečebných skupinách boli podobné, pokiaľ ide o hladiny TG (-6 % vs. +8 %) a hladinu HDL-C (+2 % vs. +1 %).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdií bolo 142 chlapcov (v štádiu II alebo vyššie podľa Tannerových kritérií) a 106 dievčat po menarche, 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 na liečbu buď ezetimibom 10 mg podávaným súbežne so simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg), alebo samotným simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) počas 6 týždňov, nasledovanú liečbou buď ezetimibom podávaným súbežne so simvastatínom 40 mg, alebo samotným simvastatínom 40 mg počas ďalších 27 týždňov, po ktorej nasledovala otvorená liečba ezetimibom podávaným súbežne so simvastatínom (10 mg, 20 mg alebo 40 mg) počas 20 týždňov.

V 6. týždni sa pri ezetimibe podávanom súbežne so simvastatínom (pri všetkých dávkach) v porovnaní so samotným simvastatínom (pri všetkých dávkach) významne znížili hladiny TC (o 38 % vs. o 26 %), LDL-C (o 49 % vs. o 34 %), Apo B (o 39 % vs. o 27 %) a non-HDL-C (o 47 % vs. o 33 %). Výsledky v oboch liečebných skupinách boli podobné, pokiaľ ide o hladiny TG (-17 % vs. -12 %) a hladinu HDL-C (+7 % vs. +6 %). V 33. týždni sa výsledky zhodovali s tými, ktoré sa zaznamenali v 6. týždni, a ideálna cieľová hodnota LDL-C ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) podľa NCEP a smernice AAP (American Academy of Pediatrics - Americká akadémia pediatriov) sa dosiahla u významne vyššieho percenta pacientov liečených ezetimibom a simvastatínom 40 mg (62 %) v porovnaní s pacientmi liečenými simvastatínom 40 mg (25 %). V 53. týždni, t. j. na konci predĺženej fázy s otvorenou liečbou, boli účinky na lipidové parametre zachované.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne s dávkami simvastatínu vyššími ako 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov nesledovali. Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom sa u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov nesledovali. Dlhodobá účinnosť liečby ezetimibom u pacientov mladších ako 17 rokov pri znižovaní morbidity a mortality v dospelosti sa nesledovala.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Štúdia IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívnym komparátorom kontrolovaná štúdia s 18 144 pacientmi zaradenými do štúdie v priebehu 10 dní od hospitalizácie z dôvodu akútneho koronárneho syndrómu (AKS; buď akútny infarkt myokardu [IM] alebo nestabilná angína pectoris [unstable angina - UA]). V čase návštevy lekára z dôvodu AKS mali pacienti hladinu LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), ak neboli liečení hypolipidemikami, alebo ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l), ak boli liečení hypolipidemikami. Všetci pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď ezetimibu/simvastatínu 10/40 mg (n = 9 067), alebo simvastatínu 40 mg (n = 9 077) a boli sledovaní počas mediánu 6,0 rokov.

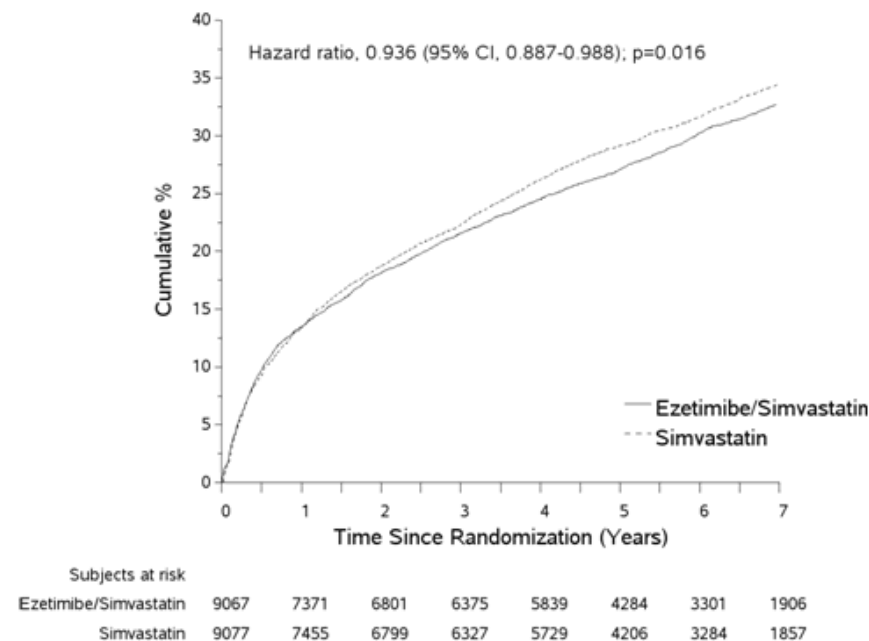
Pacienti mali priemerný vek 63,6 roka; 76 % pacientov tvorili muži, 84 % belosi a 27 % bolo diabetikov. Priemerná hodnota LDL-C v čase výskytu epizódy, ktorá bola podmienkou zaradenia do štúdie, bola 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u pacientov liečených hypolipidemikami (n = 6 390) a 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u pacientov bez predchádzajúcej liečby hypolipidemikami (n = 11 594). Pred hospitalizáciou z dôvodu epizódy AKS, ktorá bola podmienkou zaradenia do štúdie, bolo 34 % pacientov liečených statínmi. Po jednom roku bola priemerná hodnota LDL-C u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) v skupine s ezetimibom/simvastatínom a 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) v skupine so simvastatínom v monoterapii. Hodnoty lipidov sa vo všeobecnosti určovali pre pacientov, ktorí zotrvali na liečbe hodnotenej v štúdiu.

Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnej smrti, závažných koronárnych príhod (major coronary events - MCE; definovaných ako nefatálny infarkt myokardu, preukázaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný zákrok, ku ktorému došlo po aspoň 30 dňoch od náhodného pridelenia liečby) a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom pridaným k simvastatínu v porovnaní s liečbou samotným simvastatínom poskytla dodatočný prínos pri znižovaní výskytu primárneho cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárnej smrti, MCE a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody (relatívne riziko sa znížilo o 6,4 %, p = 0,16). Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 2 572 z 9 067 pacientov (výskyt v 7. roku odhadnutý metódou podľa Kaplana-Meiera [KM] bol 32,72 %) v skupine s ezetimibom/simvastatínom a u 2 742 z 9 077 pacientov (výskyt v 7. roku odhadnutý metódou podľa KM bol 34,67 %) v skupine so samotným simvastatínom (pozri graf 1 a tabuľku 2). Očakáva sa, že tento dodatočný prínos bude podobný pri súbežnom podávaní iných statínov, pri ktorých sa preukázalo, že sú efektívne pri znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod. V tejto vysokorizikovej skupine bola celková mortalita nezmenená (pozri tabuľku 2).

Pri všetkých typoch cievnnej mozgovej príhody sa zistil celkový prínos; v skupine s ezetimibom/simvastatínom v porovnaní so skupinou so samotným simvastatínom sa však zistilo malé nevýznamné zvýšenie výskytu hemoragickej cievnnej mozgovej príhody (pozri tabuľku 2). Riziko hemoragickej cievnnej mozgovej príhody pri ezetimibe podávanom súbežne so statínmi s vyššou účinnosťou sa v dlhodobých štúdiách zameraných na výsledky liečby nehodnotilo.

Vplyv liečby ezetimibom/simvastatínom sa vo všeobecnosti zhodoval s celkovými výsledkami zistenými naprieč mnohými podskupinami zahrňajúcimi podskupiny vytvorené na základe pohlavia, veku, rasy, výskytu diabetes mellitus v anamnéze, východiskových hladín lipidov, predchádzajúcej liečby statínmi, predchádzajúceho výskytu cievnnej mozgovej príhody a hypertenzie.

Graf 1: Vplyv liečby ezetimibom/simvastatínom na primárny cieľový ukazovateľ zložený z kardiovaskulárnej smrti, závažnej koronárnej príhody alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody



Legenda ku grafu: Kumulatívne % (Cumulative %); Hazard ratio, 0,936 (95 % IS, 0,887 - 0,988); p = 0,016; ezetimib/simvastatín (Ezetimibe/Simvastatine); simvastatín (Simvastatine); Čas od randomizácie (roky) (Time Since Randomization (Years)); Osoby v riziku (Subjects at risk)

Tabuľka 2. Výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod podľa liečebnej skupiny, hodnotený u všetkých randomizovaných pacientov v štúdií IMPROVE-IT

<u>Cieľový ukazovateľ</u>	Ezetimib/simvastatín 10/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatín 40 mg ^b (n = 9 077)		<u>Pomer rizika</u> (95 % IS)	<u>p-hodnota</u>
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primárny kombinovaný cieľový ukazovateľ účinnosti						
(KV smrť, závažné koronárne príhody a nefatálna cievna mozgová príhoda)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016

<u>Cieľový ukazovateľ</u>	Ezetimib/simvastatín 10/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatín 40 mg ^b (n = 9 077)		<u>Pomer rizika</u> (95 % IS)	<u>p-hodnota</u>
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Sekundárne kombinované cieľové ukazovatele účinnosti						
Smrť z dôvodu ICHS, nefatálny IM, urgentná 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, akýkoľvek revaskularizačný zákrok, nefatálna cievna mozgová príhoda	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Zložky primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa a vybrané cieľové 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
Závažná 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
Všetky typy IM (fatálny a nefatálny)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Všetky typy cievnej mozgovej	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052

<u>Cieľový ukazovateľ</u>	Ezetimib/simvastatín 10/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatín 40 mg ^b (n = 9 077)		<u>Pomer rizika</u> (95 % IS)	<u>p-hodnota</u>
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
príhody (fatálna a nefatálna)						
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 u 6 % pacientov bola dávka ezetimibu/simvastatínu zvýšená na 10/80 mg.

^b u 27 % pacientov bola dávka simvastatínu zvýšená na 80 mg.

^c Odhad v 7. roku podľa Kaplan-Meiera.

^d zahŕňa ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo cievnu mozgovú príhodu neurčeného typu.

Prevencia závažných cievnych príhod pri chronickej chorobe obličiek (Chronic Kidney Disease, CKD)

Štúdia SHARP (Study of Heart and Renal Protection) bola medzinárodná, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia vykonaná u 9 438 pacientov s chronickou chorobou obličiek, z ktorých tretina bola pri zaradení do štúdie liečená dialýzou. Celkovo 4 650 pacientom bolo pridelené užívanie fixnej kombinácie ezetimibu v dávke 10 mg a simvastatínu v dávke 20 mg a 4 620 pacientom bolo pridelené užívanie placeba a všetci pacienti boli sledovaní priemerne 4,9 roka. Pacienti mali priemerný vek 62 rokov a 63 % pacientov tvorili muži, 72 % belosi, 23 % diabetici a u pacientov, ktorí neboli liečení dialýzou, bola priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Stanovené neboli žiadne vstupné kritériá týkajúce sa hodnôt lipidov. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 108 mg/dl. Po jednom roku, a to aj u pacientov, ktorí skúšajúci liek už neužívali, sa hladina LDL-C znížila o 26 % pri samotnom simvastatíne 20 mg v porovnaní s placebom a o 38 % pri ezetimibe 10 mg v kombinácii so simvastatínom 20 mg v porovnaní s placebom.

Primárne porovnanie špecifikované v protokole štúdie SHARP bolo založené na analýze podľa pôvodného liečebného zámeru (intention-to-treat analysis) s ohľadom na „závažné cievne príhody“ (major vascular events - MVE; definované ako nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo kardiálna smrť, cievna mozgová príhoda alebo akýkoľvek revaskularizačný zákrok) len u tých pacientov, ktorí boli na začiatku štúdie randomizovaní na podávanie ezetimibu v kombinácii so simvastatínom (n = 4 193), alebo na podávanie placeba (n = 4 191). Sekundárne analýzy zahŕňali analýzu rovnakého kombinovaného cieľového ukazovateľa ako aj jeho jednotlivých zložiek v celej kohorte pacientov, ktorí boli randomizovaní (na začiatku štúdie alebo po 1 roku) na podávanie buď ezetimibu v kombinácii so simvastatínom (n = 4 650), alebo placeba (n = 4 620).

Analýza primárneho cieľového ukazovateľa ukázala, že pri podávaní ezetimibu v kombinácii so simvastatínom sa významne znížilo riziko závažných cievnych príhod (príhody sa vyskytli u 749 pacientov v skupine s placebom oproti 639 pacientov v skupine s ezetimibom v kombinácii so simvastatínom) a relatívne riziko sa znížilo o 16 % (p = 0,001).

Usporiadanie (dizajn) tejto štúdie však neumožňovalo osobitne zhodnotiť mieru, akou sa samotný ezetimib podieľa na účinnosti vedúcej k významnému zníženiu rizika závažných cievnych príhod u pacientov s CKD.

Jednotlivé zložky MVE hodnotené u všetkých randomizovaných pacientov sú uvedené v Tabuľke 3. Pri podávaní ezetimibu v kombinácii so simvastatínom sa významne znížilo riziko cievnej mozgovej príhody a potreby akéhokoľvek revaskularizačného zákroku a zistili sa nevýznamné číselné rozdiely svedčiacie v prospech ezetimibu v kombinácii so simvastatínom, ktoré sa týkali rizika nefatálneho IM a kardiálnej smrti.

Tabuľka 3. Výskyt závažných cievnych príhod podľa liečebnej skupiny, hodnotený u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu SHARP^a

<u>Cieľový ukazovateľ</u>	Ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 20 mg (n = 4 650)	Placebo (n = 4 620)	<u>Pomer rizika (Risk Ratio) (95 % IS)</u>	<u>p-hodnota</u>
Závažné cievne 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
Akákoľvek cievna mozgová príhoda	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66 - 0,99)	0,038
Nehemoragická cievna mozgová príhoda	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60 - 0,94)	0,011
Hemoragická cievna mozgová príhoda	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78 - 1,86)	0,40
Akýkoľvek revaskularizačný zákrok	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68 - 0,93)	0,004
Závažné aterosklerotické príhody (Major Atherosclerotic Events - MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74 - 0,94)	0,002

^a Analýza podľa pôvodného liečebného zámeru (intention-to-treat analysis) vykonaná u všetkých pacientov štúdie SHARP, ktorí boli randomizovaní na podávanie buď ezetimibu v kombinácii so simvastatínom, alebo placebo, a to buď na začiatku štúdie, alebo po 1 roku

^b MAE; definované ako cieľový ukazovateľ zložený z nefatálneho infarktu myokardu, koronárnej smrti, nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo akéhokoľvek revaskularizačného zákroku.

Absolútne zníženie hladiny LDL cholesterolu dosiahnuté pri podávaní ezetimibu v kombinácii so simvastatínom bolo menšie u pacientov s nižšou východiskovou hladinou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a u pacientov, ktorí boli pri zaradení do štúdie liečení dialýzou, ako u iných pacientov, a v týchto dvoch skupinách sa zaznamenalo menšie zníženie príslušných rizík.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Do dvojito zaslepenej, randomizovanej, 12-týždňovej štúdie bolo zaradených 50 pacientov s diagnózou HoFH potvrdenou na základe klinického obrazu a/alebo genotypizácie, ktorí boli liečení atorvastatínom alebo simvastatínom (40 mg) spolu s LDL aferézou alebo bez nej. Pri ezetimibe podávanom súbežne s atorvastatínom (40 alebo 80 mg) alebo simvastatínom (40 alebo 80 mg) sa dosiahlo významné zníženie hladiny LDL-C o 15 % v porovnaní s monoterapiou simvastatínom alebo atorvastatínom v dávke zvýšenej zo 40 na 80 mg.

Aortálna stenóza

Štúdia SEAS (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis; štúdia overujúca účinky simvastatínu a ezetimibu u pacientov s aortálnou stenózou) bola multicentrická, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s mediánom trvania 4,4 roka, ktorá sa uskutočnila u 1 873 pacientov s asymptomatickou aortálnou stenózou (AS), potvrdenou na základe maximálnej rýchlosti prietoku v aortálnom ústí v rozmedzí 2,5 až 4,0 m/s, stanovenej pomocou dopplerovskej echokardiografie. Do štúdie boli zaradení iba pacienti, u ktorých sa usúdilo, že nepotrebujú liečbu statínom na zníženie rizika vzniku aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie placebo, alebo na súbežné podávanie ezetimibu 10 mg a simvastatínu 40 mg denne.

Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený zo závažných kardiovaskulárnych príhod (major cardiovascular events - MCE) pozostávajúcich z kardiovaskulárnej smrti, chirurgickej náhrady aortálnej chlopne (aortic valve replacement - AVR), kongestívneho srdcového zlyhávania (congestive heart failure - CHF) v dôsledku progresie AS, nefatálneho infarktu myokardu, aorto-koronárneho premostenia (coronary artery bypass grafting - CABG), perkutánnej koronárnej intervencie (percutaneous coronary intervention - PCI), hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris a z nehemoragickej cievnej mozgovej príhody. Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele boli zložené z podskupín kategórií príhod zahrnutých v primárnom cieľovom ukazovateli.

Riziko MCE sa pri podávaní ezetimibu 10 mg/simvastatínu 40 mg v porovnaní s podávaním placebo významne neznižilo. Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 333 pacientov (35,3 %) v skupine s ezetimibom/simvastatínom a u 355 pacientov (38,2 %) v skupine s placebom (hazard ratio v skupine s ezetimibom/simvastatínom bolo 0,96; 95 % interval spoľahlivosti: 0,83 až 1,12; $p = 0,59$). Chirurgická náhrada aortálnej chlopne sa vykonala u 267 pacientov (28,3 %) v skupine s ezetimibom/simvastatínom a u 278 pacientov (29,9 %) v skupine s placebom (hazard ratio bolo 1,00; 95 % IS: 0,84 až 1,18; $p = 0,97$). V skupine s ezetimibom/simvastatínom sa ischemické kardiovaskulárne príhody vyskytli u nižšieho počtu pacientov ($n = 148$) ako v skupine s placebom ($n = 187$) (hazard ratio bolo 0,78; 95 % IS: 0,63 až 0,97; $p = 0,02$), hlavne kvôli nižšiemu počtu pacientov, ktorí podstúpili aorto-koronárne premostenie.

V skupine s ezetimibom/simvastatínom sa zaznamenal častejší výskyt rakoviny (u 105 pacientov v porovnaní so 70 pacientmi v skupine s placebom, $p = 0,01$). Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, pretože v rozsiahlejšej štúdii SHARP sa celkový počet pacientov, u ktorých sa vyskytol akýkoľvek druh rakoviny (438 pacientov v skupine s ezetimibom/simvastatínom oproti 439 pacientom v skupine s placebom), nelíšil. Okrem toho sa v štúdii IMPROVE-IT 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 na základe zistení zo štúdie SHARP alebo IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa ezetimib rýchlo absorboval a v rozsiahlej miere sa konjugoval na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) ezetimib-glukuronidu sa dosiahne do 1 až 2 hodín a ezetimibu do 4 až 12 hodín. Absolútnu biologickú dostupnosť ezetimibu nie je možné stanoviť, pretože táto látka je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekčné podanie.

Súbežné podanie s jedlom (s jedlom s vysokým obsahom tuku alebo s jedlom bez obsahu tuku) nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť perorálne podaného ezetimibu, keď sa ezetimib podával vo forme 10 mg tabliet. Ezetimib Teva sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Ezetimib sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny v 99,7 % a ezetimib-glukuronid v 88 až 92 %.

Biotransformácia

Ezetimib sa metabolizuje hlavne v tenkom čreve a v pečeni prostredníctvom konjugácie na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov zvierat sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné látky súvisiace s liečivom zistené v plazme, pričom ezetimib tvorí približne 10 až 20 % a ezetimib-glukuronid približne 80 až 90 % celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sa pomaly vylučujú z plazmy, pričom sa preukázala významná enterohepatálna recirkulácia. Polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Eliminácia

Po perorálnom podaní ^{14}C -ezetimibu (20 mg) ľudským jedincom tvoril celkový ezetimib (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približne 93 % celkovej izotopom značenej látky v plazme. V priebehu 10-dňového zberu vzoriek sa približne 78 % podanej izotopom značenej látky vylúčilo stolicou a približne 11 % sa vylúčilo močom. Po 48 hodinách sa v plazme nezistili detegovateľné hladiny izotopom značenej látky.

Osobitné skupiny pacientov:

Pediatrická populácia

Farmakokinetika ezetimibu je u detí vo veku ≥ 6 rokov a dospelých podobná. K dispozícii nie sú farmakokinetické údaje týkajúce sa pediatrickej populácie vo veku < 6 rokov. Klinické skúsenosti u pediatrických a dospievajúcich pacientov zahŕňajú pacientov s HoFH, HeFH.

Staršie osoby

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u starších osôb (vo veku ≥ 65 rokov) približne 2-násobne vyššie ako u mladších osôb (18- až 45-ročných). Zníženie hladiny LDL-C a bezpečnostný profil sú u starších a mladších osôb liečených ezetimibom porovnateľné. U starších osôb preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej 10 mg dávky ezetimibu bola priemerná AUC celkového ezetimibu približne 1,7-násobne vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (skóre 5 alebo 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní so zdravými osobami. V 14-dňovej štúdii s opakovaným podávaním (10 mg denne) bola priemerná AUC celkového ezetimibu v 1. deň a na 14. deň približne 4-násobne vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre 7 až 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní so zdravými osobami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Vzhľadom na to, že nie sú známe účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou (skóre > 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene, sa liečba ezetimibom u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej 10 mg dávky ezetimibu bola priemerná AUC celkového ezetimibu približne 1,5-násobne vyššia u pacientov s ťažkým ochorením obličiek ($n = 8$; priemerná hodnota $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) v porovnaní so zdravými osobami ($n = 9$). Tento nález sa nepovažuje za klinicky významný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

V tejto štúdii sa u ďalšieho pacienta (ktorý bol po transplantácii obličky a užíval viaceré lieky vrátane cyklosporínu) zistila 12-násobne vyššia expozícia celkovému ezetimibu.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u žien mierne vyššie (približne o 20 %) ako u mužov. Zníženie hladiny LDL-C a bezpečnostný profil sú u mužov a žien liečených ezetimibom porovnateľné. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania na základe pohlavia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách sa nezistili žiadne toxické účinky na cieľové orgány. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) došlo k 2,5- až 3,5-násobnému zvýšeniu koncentrácie cholesterolu v žlči. V jednoročnej štúdii na psoch, ktorým boli podávané dávky až do 300 mg/kg/deň, sa však nepozoroval zvýšený výskyt cholelitiázy ani nežiaducich účinkov na pečeň a žľčové cesty. Význam týchto údajov pre ľudí nie je známy. Litogénne riziko súvisiace s terapeutickým použitím ezetimibu nie je možné vylúčiť.

V štúdiách so súbežným podávaním ezetimibu a statínov sa pozorovali toxické účinky v podstate zhodné s tými, ktoré sú typicky spájané s podávaním statínov. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako toxické účinky pozorované počas liečby samotnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám, ku ktorým dochádza počas kombinovanej liečby. V klinických štúdiách nedošlo k žiadnym takýmto interakciám. Myopatie sa vyskytli u potkanov len po expozíciách dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako terapeutická dávka pre ľudí (približne 20-násobok hodnoty AUC statínov a 500- až 2 000-násobok hodnoty AUC aktívnych metabolitov).

V sérii *in vivo* a *in vitro* testov nevykazoval ezetimib žiadny genotoxický potenciál, či už sa podával samotný, alebo súbežne so statínmi. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne.

Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu potkaních samcov a samíc, nezistilo sa, že by mal teratogénne účinky na potkanov či králikov, ani neovplyvnil prenatálny alebo postnatálny vývoj. Ezetimib prechádzal placentárnou bariérou gravidných potkanov a králikov, ktorým bol opakovane podávaný v dávke 1 000 mg/kg/deň. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nemalo za následok teratogénne účinky na potkanov. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet deformít skeletu (zrastené hrudníkové a kaudálne (chvostové) stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Súbežné podávanie ezetimibu a lovastatínu malo za následok embryoletálne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
predželatinovaný kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza PH 101
sodná soľ kroskarmelózy, typ A
povidón K 30
laurylsíran sodný
koloidný oxid kremičitý bezvodý
kyselina stearová
poloxamér 407

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety Ezetimibu Teva sú balené v blistroch z PVC/ACLAR/PVC-Al alebo v blistroch PVC/AquaBa SW/PVC-Al, ktoré obsahujú 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 90, 90x1, 98, 98x1, 100, 105 a 120 tabliet, alebo vo fľaškách z HDPE s PP detským bezpečnostným uzáverom s indukčným tesnením a nádobkou so silikagélovým vysúšadlom, ktoré obsahujú 100 a 105 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26
821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0257/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024