

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ezetimibe Sandoz 10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 64,1 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele oválne tablety (7,4 mm x 4,0 mm) s vyrazením „10“ na jednej strane a „EZT“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna hypercholesterolémia

Ezetimibe Sandoz 10 mg podávaný súbežne s inhibítorom HMG-CoA reductázy (statínom) je indikovaný ako adjuvantná liečba k diéte u pacientov s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní samotným statínom.

Ezetimibe Sandoz 10 mg je v monoterapii indikovaný ako adjuvantná liečba k diéte u pacientov s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou, u ktorých je statín považovaný za nevhodný alebo nie je tolerovaný.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Ezetimibe Sandoz 10 mg je indikovaný na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 5.1) u pacientov s koronárnou chorobou srdca (KCHS) a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze, pri pridaní k už prebiehajúcej liečbe statínom alebo začatí súbežnej liečby so statínom.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Ezetimibe Sandoz 10 mg podávaný súbežne so statínom je indikovaný ako adjuvantná liečba k diéte u pacientov s HoFH. Pacienti môžu tiež dostávať doplnujúcu liečbu (napr. LDL aferézu).

Homozygotná sitosterolémia (fytosterolémia)

Ezetimibe Sandoz 10 mg je indikovaný ako prídavná liečba k diéte pacientom s homozygotnou familiárnou sitosterolémiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacient má držať primeranú diétu na zníženie lipidov a počas liečby Ezetimibom Sandoz 10 mg má v tejto diéte pokračovať.

Liek sa podáva perorálne. Odporúčaná dávka Ezetimibu Sandoz 10 mg je jedna 10 mg tableta jedenkrát denne. Ezetimibe Sandoz 10 mg sa môže podávať kedykoľvek v priebehu dňa, s jedlom alebo bez jedla.

Keď sa Ezetimibe Sandoz 10 mg 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 sa treba oboznámiť s pokynmi pre dávkovanie príslušného statínu.

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

U pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze sa na prírastkové zníženie kardiovaskulárnych príhod môže podať Ezetimibe Sandoz 10 mg spolu so statínom, ktorý má potvrdený kardiovaskulárny prínos.

Súbežné podávanie so sekvestrantmi žľových kyselín

Ezetimibe Sandoz 10 mg sa má podať buď ≥ 2 hodiny pred, alebo ≥ 4 hodiny po podaní sekvestrantu žľovej kyseliny.

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

Liečba sa musí začať pod dohľadom špecialistu.

Deti a dospievajúci ≥ 6 rokov: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí vo veku 6 až 17 rokov neboli 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 Sandoz 10 mg podáva so statínom, majú sa vziať do úvahy pokyny pre dávkovanie statínu u detí.

Deti < 6 rokov: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí mladších ako 6 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je nutná úprava dávky. Liečba Ezetimibom Sandoz 10 mg sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo závažnou pečennou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre > 9) (pozri časti 4.4 a 5.2.).

Porucha funkcie obličiek

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

4.3 Kontraindikácie

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

Ak sa Ezetimibe Sandoz 10 mg podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.

Liečba Ezetimibom Sandoz 10 mg súbežne so statínom je počas gravidity a dojčenia kontraindikovaná.

Ezetimibe Sandoz 10 mg súbežne podávaný so statínom je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo s nevysvetlenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa Ezetimibe Sandoz 10 mg podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.

Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaníach súbežného podávania sa u pacientov užívajúcich ezetimib so statínom pozorovalo následné zvýšenie transamináz ($\geq 3 \times$ hornej hranice normy [HHN]). Ak sa Ezetimibe Sandoz 10 mg podáva súbežne so statínom, majú sa na začiatku liečby a ďalej podľa odporúčaní pri príslušnom statíne urobiť testy pečeňových funkcií (pozri časť 4.8).

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

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

Kostrový sval

V skúsenostiach s ezetimibom po uvedení na trh sa hlásili 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 látkam, u ktorých je známa súvislosť so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov, alebo ak je potvrdená hladinou kreatínfosfokinázy (CPK) > 10 násobok HHN, podávanie Ezetimibu Sandoz 10 mg, akéhokoľvek statínu a akýchkoľvek iných týchto látok, ktoré pacient užíva súbežne, musí byť okamžite ukončené. Všetci pacienti, u ktorých sa začína s liečbou Ezetimibom Sandoz 10 mg, musia byť poučení o riziku myopatie a o tom, že majú okamžite hlásiť akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

V skúšaní IMPROVE-IT bolo 18 144 pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10/40 mg denne ($n = 9\,067$) alebo simvastatínu 40 mg denne ($n = 9\,077$). Počas mediánu sledovania 6,0 rokov bola incidencia myopatie 0,2 % pri kombinácii ezetimib/simvastatín a 0,1 % pri simvastatíne, pričom

myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť svalov s hladinou CK v sére ≥ 10 -násobku HHN alebo dve konšekutívne pozorovania hladiny CK ≥ 5 a < 10 -násobok HHN. Incidencia rabdomyolýzy bola 0,1 % pri kombinácii ezetimibu/simvastatínu a 0,2 % pri simvastatíne, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť svalov s hladinou CK v sére ≥ 10 -násobku HHN a dôkazom poškodenia obličiek, CK ≥ 5 -násobku HHN a < 10 -násobok HHN počas dvoch konšekutívnych udalostí s dôkazom poškodenia obličiek alebo hladinou CK $\geq 10\,000$ IU/l bez evidencie poškodenia obličiek (pozri časť 4.8).

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

Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu sa u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene Ezetimibe Sandoz 10 mg neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Ezetimib sa neskúmal 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 sa hodnotila v kontrolovanom klinickom skúšaní u dospievajúcich chlapcov (Tannerovo štádium II alebo vyššie) a dievčat, ktoré boli minimálne jeden rok po menarché.

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

Bezpečnosť a účinnosť Ezetimibu Sandoz 10 mg podávaného súbežne s dávkami simvastatínu nad 40 mg denne sa u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 17 rokov neštudovali.

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

Dlhodobá účinnosť liečby Ezetimibom Sandoz 10 mg u pacientov mladších ako 17 rokov na zníženie morbidít a mortality v dospelosti sa neštudovala.

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť Ezetimibu Sandoz 10 mg podávaného s fibrátmi nebola stanovená.

Ak je u pacienta užívajúceho Ezetimibe Sandoz 10 mg a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

Cyklosporín

Ak sa začína podávať Ezetimibe Sandoz 10 mg počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Ezetimibe Sandoz 10 mg a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

Antikoagulancia

Ak je Ezetimibe Sandoz 10 mg pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo k fluindiónu, je potrebné náležite monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio, INR) (pozri časť 4.5).

Pomocná látka

Ezetimibe Sandoz 10 mg obsahuje sodík a laktózu.

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Antacidá

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

Cholestyramín

Súbežné podávanie cholestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približne o 55 %. Prírastok zníženia LDL cholesterolu (LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol) v dôsledku pridania Ezetimibu Sandoz 10 mg k cholestyramínu môže byť touto interakciou zmenšený (pozri časť 4.2).

Fibráty

U pacientov užívajúcich fenofibrát a Ezetimibe Sandoz 10 mg si má byť lekár vedomý možného rizika cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak je u pacienta užívajúceho Ezetimibe Sandoz 10 mg a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.8).

Súbežné podanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo celkové koncentrácie ezetimibu (približne 1,5 resp. 1,7-násobne).

Súbežné podávanie Ezetimibu Sandoz 10 mg s inými fibrátmi sa neštudovalo.

Fibráty môžu zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče a tým viesť k cholelitiáze. V štúdiách na zvieratách ezetimib niekedy zvýšil cholesterol v žlči, nie však u všetkých druhov (pozri časť 5.3). Nie je možné vylúčiť litogénne riziko spojené s terapeutickým použitím Ezetimibu Sandoz 10 mg.

Statíny

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

Cyklosporín

V štúdií ôsmich pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu viedla jednorazová 10-mg dávka ezetimibu k 3,4-násobnému (rozsah 2,3 až 7,9-násobné) zvýšeniu priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou, ktorá dostávala samotný ezetimib v inej štúdií (n = 17). V inej štúdií mal pacient s transplantovanou obličkou a závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorý užíval cyklosporín a viacero iných liekov, 12-násobne vyššiu expozíciu k celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolami užívajúcimi samotný ezetimib. V dvojdobej skríženej štúdií s dvanástimi zdravými jedincami viedlo denné podávanie 20 mg ezetimibu počas 8 dní s jednorazovou 100-mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému 15 % nárastu AUC cyklosporínu (rozsah 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100-mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia efektu súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou sa nevykonala. Ak sa začína podávať Ezetimibe Sandoz 10 mg pri liečbe cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Ezetimibe Sandoz 10 mg 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 účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh však bolo hlásené zvýšenie International Normalized Ratio (INR) u pacientov, u ktorých bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo fluindiónu. Ak je Ezetimibe Sandoz 10 mg pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo fluindiónu, je potrebné náležite monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ezetimibe Sandoz 10 mg súbežne podávaný so statínom je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3), oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného statínu.

Gravidita

Ezetimibe Sandoz 10 mg sa má podávať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách s ezetimibom v monoterapii nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Ezetimibe Sandoz 10 mg sa nemá užívať počas dojčenia. Štúdie na potkanoch preukázali, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka potkanov. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského materského mlieka.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinického skúšania účinkov ezetimibu na fertilitu ľudí. Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

V klinických štúdiách trvajúcich do 112 týždňov 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 reakcií bola pri ezetimibe a placebe podobná. Podobne, počet prerušení účasti v štúdiu z dôvodu nežiaducich účinkov bol pre ezetimib a placebo porovnateľný.

Ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne so statínom

U pacientov liečených ezetimibom (N = 2 396) a vo väčšej miere ako pri placebe (N = 1 159), alebo u pacientov liečených ezetimibom podávaným súbežne so statínom (N = 11 308) a vo väčšej miere ako pri podávaní samotného statínu (N = 9 361) sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh boli odvodené z hlásení pri podávaní ezetimibu samostatne alebo so statínom.

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

Monoterapia ezetimibom		
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina ALT a/alebo AST, zvýšená hladina CPK v krvi, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, testy funkcie pečene mimo normy	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, hnačka, flatulencia	časté
	dyspepsia, gastroezofageálny reflux, nauzea	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, svalové kŕče, bolesť šije	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	menej časté
Poruchy ciev	návaly horúčavy, hypertenzia	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	časté
	bolesť na hrudi, bolesť	menej časté
Ďalšie nežiaduce reakcie pri ezetimibe podávanom súbežne so statínom		
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina ALT a/alebo AST	časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
	parestézia	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach, gastritída	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, vyrážka, urtikária	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia	časté
	bolesť chrbta, svalová slabosť, bolesť v končatine	menej časté

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, periférny edém	menej časté
Skúsenosti po uvedení lieku na trh (so statínom alebo bez neho)		
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopenia	neznáme
Poruchy nervového systému	závrat, parestézia	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	pankreatitída, zápcha	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	multiformný erytém	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia, myopatia/rabdomyolýza (pozri časť 4.4)	neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému	neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída, cholelitiáza, cholecystitída	neznáme
Psychické poruchy	depresia	neznáme

Ezetimib súbežne podávaný s fenofibrátom

Poruchy gastrointestinálneho traktu: bolesť brucha (časté).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou bolo liečených 625 pacientov 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 samotný ezetimib) dokončilo 1 rok liečby. Táto štúdia nebola usporiadaná tak, aby porovnávala liečebné skupiny podľa zriedkavých nežiaducich udalostí. Hodnoty incidencie (95 % IS) klinicky významných zvýšení ($> 3 \times$ HHN, konsekutívne) sérových transamináz upravené na expozíciu liečby boli 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).

Pediatrická populácia (vo veku 6 až 17 rokov)

V štúdii zahŕňajúcej pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou ($n = 138$) sa zvýšenia ALT a/alebo AST ($\geq 3 \times$ HHN, konsekutívne) pozorovali u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Zvýšenie CPK ($\geq 10 \times$ HHN) sa neobjavilo. Neboli hlásené prípady myopatie.

V samostatnej štúdii zahŕňajúcej dospelých pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ($n = 248$) sa zvýšenia hladín ALT a/alebo AST ($\geq 3 \times$ HHN, konsekutívne) pozorovali u 3 % pacientov (4 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine s monoterapiou simvastatínom. Zvýšenie hladiny CPK (≥ 10 -násobok HHN) sa pozorovalo u 2 % pacientov (2 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom a u 0 % v skupine s monoterapiou simvastatínom. Neboli hlásené prípady myopatie.

Tieto skúšania neboli vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich reakcií.

Pacienti s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze

V štúdií IMPROVE-IT (pozri časť 5.1) zahŕňajúcej 18 144 pacientov liečených buď kombináciou ezetimib/simvastatín v dávke 10/40 mg ($n = 9\,067$, v 6 % prípadov bola vytitrovaná dávka na ezetimib/simvastatín 10/80 mg) alebo simvastatínom 40 mg ($n = 9\,077$, v 27 % prípadov bola vytitrovaná dávka na 80 mg simvastatínu) boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 6,0 rokov podobné. Miery prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov boli 10,6 % v prípade pacientov liečených kombináciou ezetimib/simvastatín a 10,1 % u pacientov liečených simvastatínom.

Incidenca myopatie bola 0,2 % pri kombinácii ezetimib/simvastatín a 0,1 % pri simvastatíne, pričom myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť svalov s hladinou CK v sére ≥ 10 -násobku HHN alebo dve konšekutívne pozorovania hladiny CK ≥ 5 a < 10 -násobok HHN. Incidenca rabdomyolýzy bola 0,1 % pri kombinácii ezetimib/simvastatín a 0,2 % pri simvastatíne, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť svalov s hladinou CK v sére ≥ 10 -násobku HHN a dôkazom poškodenia obličiek, CK ≥ 5 -násobku HHN a < 10 -násobok HHN počas dvoch konšekutívnych udalostí s dôkazom poškodenia obličiek alebo CK $\geq 10\,000$ IU/l bez evidencie poškodenia obličiek. Incidenca postupného nárastu hladín transamináz ($\geq 3 \times$ HHN) bola 2,5 % pri kombinácii ezetimib/simvastatín a 2,3 % pri simvastatíne (pozri časť 4.4). Nežiaduce účinky súvisiace so žľezíkom boli hlásené v 3,1 % pacientov liečených kombináciou ezetimib/simvastatín oproti 3,5 % pacientov liečených simvastatínom. Incidenca hospitalizácii z dôvodu cholecystektómie bola 1,5 % v oboch liečených skupinách. Rakovina (definovaná ako akákoľvek nová malignita) bola počas skúšania diagnostikovaná 9,4 % pacientom s ezetimibom/simvastatínom oproti 9,5 % pacientom so simvastatínom.

Pacienti s chronickým ochorením obličiek

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

Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických štúdiách monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST $\geq 3 \times$ HHN, konšekutívne) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebe (0,3 %). V štúdiách súbežného podávania bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so statínom a 0,4 % u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a vrátili sa do východiskových hodnôt po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaní bola CPK $> 10 \times$ HHN 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 súbežne ezetimib a statín oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorí dostávali samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nevyskytla nadmerná myopatia alebo rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bolo podávanie ezetimibu 15 zdravým jedincom v dávke 50 mg/deň až do 14 dní alebo 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou v dávke 40 mg/deň až do 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. Po jednorazovej perorálnej dávke 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 nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. V prípade predávkovania treba použiť symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, iné látky upravujúce lipidy, ATC kód: C10AX09

Mechanizmus účinku

Ezetimibe Sandoz 10 mg je nová trieda látok znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimibe Sandoz 10 mg je aktívny po perorálnom podaní a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín látok znižujúcich cholesterol (napr. statínov, sekvestrantov žlčových kyselín [živíc], fibrátov a rastlinných stanolov). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov.

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

Farmakodynamické účinky

Na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu sa vykonali série predklinických štúdií. Ezetimib inhiboval absorpciu [¹⁴C]-cholesterolu, pričom nemal žiadny vplyv na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žlčových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového-C a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C.

Podávanie ezetimibu súbežne so statínom je účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Primárna hypercholesterolémia

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

V 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 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) s východiskovými hladinami LDL-C medzi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizovaných buď na ezetimib 10 mg podávaný súbežne so simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) alebo na samotný simvastatín (10, 20 alebo 40 mg) počas 6 týždňov, ďalej na ezetimib podávaný súbežne so simvastatínom 40 mg alebo na samotný simvastatín 40 mg počas ďalších 27 týždňov a následne na otvorené súbežné podávanie ezetimibu a simvastatínu (10, 20 alebo 40 mg) počas ďalších 20 týždňov.

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

V 53. týždni, na konci otvoreného predĺženia, boli účinky na lipidové parametre zachované.

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

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

Prevenčia kardiovaskulárnych príhod

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

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

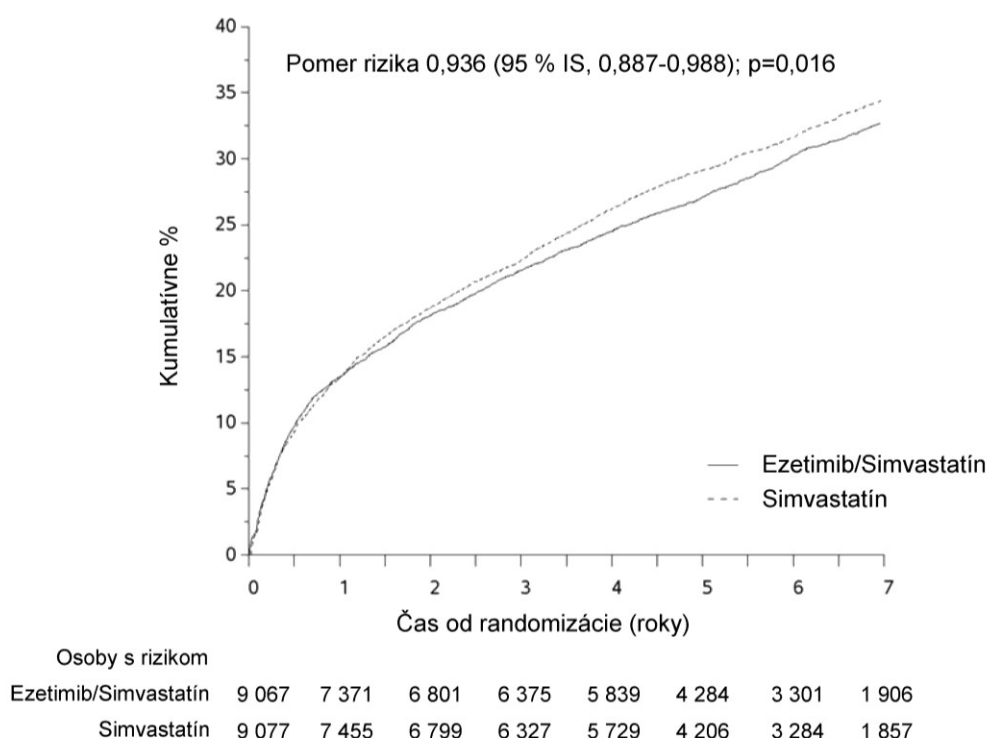
Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, závažných koronárnych príhod (MCE [major coronary events], definované ako nefatálny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon, ktorý sa uskutočnil aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom/simvastatínom poskytla dodatočný prínos pri znižovaní primárneho cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, MCE a nefatálnej cievnej mozgovej príhody v porovnaní so samotným simvastatínom (zníženie relatívneho rizika 6,4 %, $p = 0,016$). Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 2 572 z 9 067 pacientov (7-ročná Kaplanova-Meierova [KM] miera 32,72 %) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a u 2 742 z 9 077 pacientov (7-ročná KM miera 34,67 %) v skupine užívajúcej samotný simvastatín. (Pozri obrázok 1 a tabuľku 1). Očakáva sa, že tento dodatočný prínos bude podobný pri súbežnom podávaní

ezetimibu a atorvastatínu. Celková úmrtnosť sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila (pozri tabuľku 1).

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

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

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



Tabuľka 1

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

Cieľový ukazovateľ	Ezetimib/simvastatín 10/40 mg^a (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg^b (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	hodnota p
	n	K-M %^c	n	K-M %^c		
Primárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti						
(KV úmrtie, závažné)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016

Cieľový ukazovateľ	Ezetimib/simvastatín 10/40 mg ^a (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg ^b (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	hodnota p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
koronárne príhody a nefatálna cievna mozgová príhoda)						
Sekundárne zložené 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 úmrtie, 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 zloženého cieľového ukazovateľa a vybrané cieľové ukazovatele účinnosti (prvý výskyt špecifikovanej príhody v akomkoľvek čase)						
Kardiovaskulárne úmrtie	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
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	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

Cieľový ukazovateľ	Ezetimib/simvastatín 10/40 mg ^a (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg ^b (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	hodnota p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
príhoda						
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 príhody (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 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.

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

Štúdia ochrany srdca a obličiek (*Study of Heart and Renal Protection, SHARP*) bola mnohonárodná randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia, ktorá sa vykonala u 9 438 pacientov s chronickým ochorením obličiek, z ktorých tretina bola na začiatku štúdie na hemodialýze. Celkovo bolo 4 650 pacientov pridelených na kombináciu fixných dávok lieku ezetimib 10 mg s 20 mg simvastatínu a 4 620 na placebo a pacienti boli sledovaní počas mediánu 4,9 rokov. Priemerný vek pacientov bol 62 rokov a 63 % boli muži, 72 % boli pacienti kaukazskej rasy, 23 % boli diabetici a u nehemodialyzovaných pacientov bola priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Neexistovali žiadne vstupné kritéria lipidov. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 108 mg/dl. Po jednom roku, vrátane pacientov, ktorí už viac neužívali skúšaný liek, došlo k zníženiu hladiny LDL-C samotným simvastatínom 20 mg o 26 % a liekom ezetimib 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu o 38 % v porovnaní s placebom.

Primárnym porovnaním špecifikovaným protokolom štúdie SHARP bola analýza podľa zámeru liečiť (*intention to treat*) „veľké vaskulárne príhody“ (*major vascular events* MVE, definované ako nefatálny IM alebo kardiálne úmrtie, cievna mozgová príhoda alebo akákoľvek revaskularizačná procedúra) 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 ukazovateľ analyzovaný v celej kohorte randomizovanej (na začiatku štúdie alebo po 1. roku) na ezetimib v kombinácii so simvastatínom (n = 4 650) alebo na placebo (n = 4 620), ako aj zložky tohto kompozitného ukazovateľa.

Analýza primárneho cieľového ukazovateľa preukázala, že ezetimib v kombinácii so simvastatínom signifikantne 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 % ($p = 0,001$).

Avšak, dizajn tejto štúdie neumožňoval zistiť separátne 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 2. Ezetimib v kombinácii so simvastatínom signifikantne znížil riziko cievnej mozgovej príhody a akejkolvek revaskularizácie, s nevýznamnými číselnými odlišnosťami podporujúcimi ezetimib v kombinácii so simvastatínom pri nefatálnom IM a kardiálnom úmrtí.

Tabuľka 2

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

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

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

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

Absolútne zníženie LDL cholesterolu dosiahnuté ezetimibom v kombinácii so simvastatínom bolo nižšie medzi pacientmi s nižšou východiskovou hladinou LDL-C ($< 2,5$ mmol/l) a pacientmi na dialýze na začiatku než u ostatných pacientov a zodpovedajúce zníženia rizika v týchto dvoch skupinách boli zoslabené.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

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

Homozygotná sitosterolémia (fytosterolémia)

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

Aortálna stenóza

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a extenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahne ezetimib-glukuronid za 1 až 2 hodiny a ezetimib za 4 až 12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť ezetimibu nemôže byť stanovená, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných pre injekciu.

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Staršie osoby

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej 10-mg dávky ezetimibu stúpla priemerná AUC celkového ezetimibu u pacientov so závažným ochorením obličiek ($n = 8$; priemerný klírens kreatinínu $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) v porovnaní so zdravými jedincami ($n = 9$) približne 1,5-krát. Tento výsledok nie je považovaný za klinicky významný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Ďalší pacient v tejto štúdii (prijemca transplantovanej obličky, ktorý dostával viacero liekov vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne vyššiu expozíciu k celkovému ezetimibu.

Pohlavie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadny cieľový orgán pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žlči zvýšila 2,5 až 3,5-krát. V jeden rok trvajúcej štúdii na psoch, ktoré dostávali dávky až do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity pri terapeutickom použití Ezetimibu Sandoz 10 mg sa nedá vylúčiť.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
hypromelóza
sodná soľ kroskarmelózy
mikrokryštalická celulóza
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Fľaše:

Po prvom otvorení fľaše: 9 mesiacov. Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre: Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaše: Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou.

Podmienky uchovávaní po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 a 100 (nemocničné balenie) tabliet. Biela HDPE fľaša uzatvorená bielym, poistným polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s upevnenou LDPE kapsulou so silikagélom: 100 tabliet a 250 tabliet (iba pre nemocničné účely a dávkovanie vďaka iba v lekárnach).

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0090/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. marca 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023