

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etibax SV, 10 mg + 10 mg, tabletki
Etibax SV, 10 mg + 20 mg, tabletki
Etibax SV, 10 mg + 40 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg ezetymibu i 10, 20 lub 40 symwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 10 mg + 10 mg tabletką zawiera 57,2205 mg laktozy jednowodnej.

Każda 10 mg + 20 mg tabletką zawiera 124,450 mg laktozy jednowodnej.

Każda 10 mg + 40 mg tabletką zawiera 250,000 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Etibax SV, 10 mg + 10 mg, tabletki białe do białawych w kształcie kapsulek, niepowlekane z wytłoczoną literą „L” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie. Tabletki mają długość około 8,50 mm i szerokość około 4,30 mm.

Etibax SV, 10 mg + 20 mg, tabletki białe do białawych w kształcie kapsulek, niepowlekane z wytłoczoną literą „I” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie. Tabletki mają długość około 10,70 mm i szerokość około 5,40 mm.

Etibax SV, 10 mg + 40 mg, tabletki białe do białawych w kształcie kapsulek, niepowlekane z wytłoczoną literą „F” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie. Tabletki mają długość około 13,80 mm i szerokość około 6,00 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Etibax SV jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. *coronary heart disease, CHD*) i u chorych po ostrym zespole wieńcowym (ang. *acute coronary syndrome, ACS*), którzy wcześniej przyjmowali lub nie przyjmowali statyn (patrz punkt 5.1).

Hipercholesterolemia

Etibax SV wraz z dietą jest stosowany w leczeniu pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią, u których wskazane jest zastosowanie produktu leczniczego złożonego:

- gdy nie udaje się odpowiednio kontrolować stężenia lipidów samą statyną
- gdy pacjent już otrzymuje statynę i ezetymib.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Etibax SV wraz dietą jest wskazany u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (*ang. homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH*). Pacjenci mogą także stosować inne, dodatkowe metody leczenia (np. aferezę lipoprotein o małej gęstości [LDL]).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Należy kontynuować przestrzeganie tej diety w okresie podawania produktu leczniczego Etibax SV.

Etibax SV przyjmuje się doustnie. Stosuje się od 10 mg + 10 mg na dobę, do 10 mg + 80 mg na dobę, wieczorem. Nie wszystkie dawki mogą być dostępne w każdym kraju, w którym lek jest zarejestrowany. Zwykle podaje się 10 mg + 20 mg na dobę lub 10 mg + 40 mg na dobę, jednorazowo, wieczorem. Dawkę 10 mg + 80 mg zaleca się jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie uzyskano celu terapeutycznego podając lek w niższej dawce, i kiedy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.1). Rozpoczynając leczenie lub dostosowując dawkę, należy uwzględnić takie parametry jak stężenie frakcji LDL cholesterolu (LDL-C), ryzyko rozwoju choroby wieńcowej oraz odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie cholesterolu.

Pacjenci z chorobą wieńcową i po ostrym zespole wieńcowym

Dawkę należy ustalać indywidualnie, w oparciu o ustaloną skuteczność różnych dawek (patrz punkt 5.1, Tabela 1) i odpowiedzi na dotychczas stosowane leczenie produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie cholesterolu. W razie konieczności należy dostosowywać dawkowanie w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie. Etibax SV może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Tabletki nie należy dzielić.

W badaniu redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (IMPROVE-IT), dawka początkowa wynosiła 10 mg + 40 mg raz dziennie w godzinach wieczornych. Dawka 10 mg + 80 mg jest zalecana tylko wtedy, gdy oczekuje się, że korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 mg + 40 mg na dobę, podawana wieczorem. Dawkę 10 mg + 80 mg zaleca się jedynie wtedy, kiedy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz powyżej; punkty 4.3 i 4.4). Etibax SV może być stosowany u tych pacjentów, jako wspomagający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie nie jest dostępne. U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z produktem leczniczym Etibax SV, dawka produktu leczniczego Etibax SV nie może przekraczać 10 + 40 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Etibax SV należy podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu produktu leczniczego wiążącego kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący amiodaron, amlodypinę, werapamil lub diltiazem jednocześnie z produktem leczniczym Etibax SV, nie powinni stosować dawki większej niż 10 mg + 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących niacynę w dawkach obniżających stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) jednocześnie z produktem leczniczym Etibax SV, dawka produktu leczniczego Etibax SV nie powinna przekraczać 10 mg + 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza specjalisty.

Młodzież w wieku 10 lat i powyżej (stadium dojrzałości płciowej: chłopcy: faza II i powyżej w skali Tannera; dziewczęta: przynajmniej rok po pierwszej miesiączce): doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) jest ograniczone. Zwykle zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg + 10 mg na dobę jednorazowo, wieczorem. Zalecany zakres dawkowania wynosi 10 mg + 10 mg, do dawki maksymalnej 10 mg + 40 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci poniżej 10 lat: Etibax SV nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 10 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2). Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci niedojrzałych płciowo jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Etibax SV u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężką niewydolnością wątroby (> 9 punktów wg skali Child-Pugh). (Patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej ≥ 60 ml/min/1,73 m²). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min/1,73 m² zalecana dawka wynosi 10 mg + 20 mg raz na dobę wieczorem (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). Większe dawki należy wprowadzać ostrożnie.

Sposób podawania

Tabletki przyjmuje się doustnie i mogą być podawane w dawce pojedynczej wieczorem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (substancji powodujących co najmniej około pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) (np. itakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir i nefazodon i produkty lecznicze zawierające kobicystat) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną przyjmujących lomitapid dawka produktu leczniczego Etibax SV nie może przekraczać 10 mg+40 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/rabdomioliza

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki występowania miopatii i rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których wystąpiła rabdomioliza, przyjmowała statyny jednocześnie z ezetymibem. Rabdomioliza występowała jednak bardzo rzadko podczas stosowania ezetymibu w monoterapii oraz bardzo rzadko podczas stosowania ezetymibu z innymi lekami, których podawanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia rabdomiolizy.

Etibax SV zawiera symwastatynę. Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) uznanej za prawidłową (*ang. upper limit of normal*, ULN). Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy zależne jest od dawki symwastatyny. W badaniu klinicznym, w którym 41 413 pacjentów stosowało symwastatynę, z czego 24 747 (około 60%) osób włączono do badań z okresem obserwacji kontrolnej trwającym średnio przynajmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61%, odpowiednio dla dawek 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli starannie monitorowani, a niektóre produkty lecznicze, mogące wchodzić w interakcje ze stosowanym produktem leczniczym, zostały wykluczone.

W badaniu klinicznym, w którym pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego leczono symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni okres obserwacji kontrolnej – 6,7 roku), częstość występowania miopatii wyniosła około 1,0% w porównaniu z 0,02% u pacjentów przyjmujących lek w dawce 20 mg na dobę. Około połowę z tych przypadków miopatii stwierdzono w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wyniosła około 0,1%. (Patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów stosujących produkt leczniczy Etibax SV w dawce 10 mg + 80 mg w porównaniu z innymi rodzajami leczenia opartymi na statynach o podobnej skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego Etibax SV w dawce 10 mg + 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą niższych dawek i u których spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów przyjmujących Etibax SV w dawce 10 mg + 80 mg wymagających podania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję należy zastosować niższą dawkę produktu leczniczego Etibax SV lub alternatywny schemat leczenia oparty na statynie o mniejszym potencjale interakcji z innymi produktami leczniczymi (patrz poniżej *Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych* i punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

W badaniu IMPROVE-IT 18 144 pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie przydzielano w sposób losowy do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg na dobę (n=9067) lub symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n=9077). Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie przyjmującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej (CK) w surowicy wynoszącej $\geq 10x$ GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące ≥ 5 i $< 10x$ GGN. Częstość występowania rabdomiolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rabdomiolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącej $\geq 10x$ GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa

kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i < 10 x GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK $\geq 10\ 000$ j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek. (Patrz punkt 4.8.).

W badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek randomizowano do grupy leczonej produktem leczniczym Etibax SV w dawce 10 mg + 20 mg na dobę (n=4650) lub do grupy przyjmującej placebo (n=4620) (mediana okresu obserwacji 4,9 roku), częstość występowania miopatii wyniosła 0,2% wśród osób przyjmujących Etibax SV i 0,1% w grupie placebo. (Patrz punkt 4.8).

W badaniu klinicznym, w którym pacjentom obarczonym wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej podawano symwastatynę w dawce 40 mg/dobę (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku), częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości innej niż chińska (n = 7367) oraz pacjentów narodowości chińskiej (n = 5468) wynosiła odpowiednio około 0,05% i 0,24%. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, należy zachować ostrożność przepisując symwastatynę pacjentom pochodzenia azjatyckiego i stosować u nich najniższą konieczną dawkę.

Zmniejszona aktywność białek transportowych

Zmniejszenie aktywności białek wątrobowych transportujących aniony organiczne (OATP) może wzmacniać ekspozycję ogólnoustrojową na kwas symwastatyny i zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy. Zmniejszenie aktywności może być skutkiem inhibicji przez leki wchodzące w interakcje (np. cyklosporynę) lub występować u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów posiadających allel (c.521T>C) genu SLCO1B1, kodujący białko OATP1B1 o mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związanej ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i unikać przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemniej jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas genotypowania nie wyklucza wystąpienia miopatii.

Aktywność kinazy kreatynowej

Kinaza kreatynowa (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, możliwe przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy normy (GGN) uznanej za prawidłową (> 5 x GGN), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a najpóźniej po 7. dniu.

Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Etibax SV lub w przypadku zwiększenia dawki, należy poinformować wszystkich pacjentów o możliwości wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia.

Ostrożnie należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rhabdomyolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- osoby w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)
- płeć żeńska

- zaburzenia czynności nerek
- nieleczona niedoczynność tarczycy
- indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach układu mięśniowego
- wystąpienie w przeszłości uszkadzającego mięśnie działania statyn lub fibratów
- uzależnienie od alkoholu.

W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości notowano szkodliwy wpływ fibratów lub statyn na mięśnie, leczenie jakimkolwiek produktem leczniczym zawierającym statynę (jak Etibax SV) należy rozpocząć ostrożnie. Jeśli aktywność CK jest znacznie powyżej górnej granicy normy (GGN) uznanej za prawidłową ($> 5 \times \text{GGN}$), nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Etibax SV wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub tkliwość uciskowa, należy zbadać aktywność CK. Należy przerwać leczenie, jeśli aktywność CK badana bez forsownego wysiłku jest znacznie zwiększona ($> 5 \times \text{GGN}$). Należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli aktywność CK wynosi $< 5 \times \text{GGN}$, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, należy przerwać leczenie.

Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpią i wartość CK powróci do normy, można rozważyć powtórne podanie produktu leczniczego Etibax SV lub powtórne podanie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej skutecznej dawce, ściśle kontrolując leczenie.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM*) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. (Patrz punkt 4.8).

Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpią i wartość CK powróci do normy, można rozważyć powtórne podanie produktu leczniczego Etibax SV lub powtórne podanie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej skutecznej dawce, ściśle kontrolując leczenie.

U pacjentów, u których dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg, obserwowano częstsze występowanie miopatii (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia CK jako badanie przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak żadnej pewności, że pozwoli to uniknąć rozwoju miopatii.

Stosowanie produktu leczniczego Etibax SV należy przerwać na kilka dni przed planowanym, poważnym zabiegiem chirurgicznym lub jeśli konieczne jest podjęcie istotnego leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych (patrz także punkt 4.5)

Ryzyko miopatii i rhabdomiolizy jest znacznie zwiększone podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Etibax SV z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon, produkty lecznicze zawierające kobicystat), jak również cyklosporyna, danazol i gemfibrozyl. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ze względu na to, że składnikiem produktu leczniczego Etibax SV jest symwastatyna, ryzyko miopatii i rhabdomiolizy zwiększa się również podczas jednoczesnego stosowania innych fibratów, niacyny w dawkach zmniejszających stężenie lipidów ($\geq 1 \text{ g}$ na dobę) lub podczas jednoczesnego stosowania

amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z niektórymi dawkami produktu leczniczego Etibax SV (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego z produktem leczniczym Etibax SV. Ryzyko to może się zwiększyć u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną przyjmujących jednocześnie lomitapid z produktem leczniczym Etibax SV (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Etibax SV z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli konieczne jest leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancjami powodującymi co najmniej około pięciokrotne zwiększenie wartości AUC), należy w tym czasie przerwać stosowanie produktu leczniczego Etibax SV (i rozważyć podanie innej statyny). Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Etibax SV z innymi inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania Etibax SV i soku grejpfrutowego.

Produktu leczniczego Etibax SV nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas kuracji kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami może być ponownie wprowadzone siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, w których potrzebne jest długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie kwasem fusydowym, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, można rozważyć jednoczesne stosowanie produktu Etibax SV i kwasu fusydowego tylko w indywidualnych przypadkach i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Należy unikać podawania produktu leczniczego Etibax SV w dawce przekraczającej 10 mg + 20 mg na dobę jednocześnie z niacyną w dawkach obniżających stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), chyba że istnieje przypuszczenie, że korzyści kliniczne przeważą nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Rzadko obserwowano przypadki miopatii/rhabdomyolizy, związane z przyjmowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), każdy lek z obydwu grup stosowany w monoterapii może spowodować rozwój miopatii.

W badaniu klinicznym (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku) z udziałem pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia choroby układu krążenia, z dobrze kontrolowanym stężeniem cholesterolu LDL, przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg/dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, nie stwierdzono zwiększenia korzystnego wpływu na układ krążenia po włączeniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Z tego względu, lekarze rozważający zastosowanie leczenia skojarzonego symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) lub lekami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) powinni dokładnie ocenić potencjalne korzyści i ryzyko, a także ściśle monitorować pacjentów pod kątem występowania wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych, w postaci bólu mięśni, tkliwości czy osłabienia siły mięśni, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia oraz w przypadku zwiększenia dawki któregośkolwiek z leków.

Ponadto, w tym badaniu częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg w skojarzeniu z kwasem nikotynowym i laropirantem w dawce 2000 mg + 40 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu wynosiła około 0,24%. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, z uwagi na fakt, że częstość występowania miopatii jest wyższa u osób pochodzących z Chin niż u pacjentów innych narodowości, nie zaleca się jednoczesnego podawania Etibax SV z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) pacjentom pochodzenia azjatyckiego.

Acypomiks pod względem budowy podobny jest do kwasu nikotynowego (niacyny). Mimo, że acypomiks nie został przebadany, ryzyko działania toksycznego na mięśnie może być podobne do niacyny.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Etibax SV w dawkach większych niż 10 mg + 20 mg na dobę z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną przyjmujących lomitapid dawka produktu leczniczego Etibax SV nie może przekraczać 10 mg+40 mg na dobę (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie Etibax SV, zwłaszcza w wyższych dawkach, z innymi lekami uznanymi za umiarkowane inhibitory CYP3A4, ryzyko wystąpienia miopatii może być większe. W przypadku stosowania produktu leczniczego Etibax SV jednocześnie z umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4 (substancją powodującą około 2,5-krotne zwiększenie wartości AUC) może być konieczne dostosowanie dawki. Jeśli stosowane są pewne substancje mające umiarkowanie hamujący wpływ na inhibitory CYP3A4, np. diltiazem, zaleca się podawanie produktu leczniczego Etibax SV w dawce wynoszącej maksymalnie 10 mg + 20 mg (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Etibax SV z fibratami. Ryzyko miopatii zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z fibratami (zwłaszcza z gemfibrozylem). Z tego względu, jednoczesne stosowanie Etibax SV i gemfibrozylu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) oraz nie zaleca się jednoczesnego stosowania z innymi fibratami (patrz punkt 4.5).

Enzymy wątrobowe

Podczas kontrolowanych badań klinicznych, u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i symwastatynę zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy co najmniej 3-krotnie powyżej górnej granicy normy uznanej za prawidłową (≥ 3 x GGN) (patrz punkt 4.8).

W badaniu IMPROVE-IT (ang. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) 18 144 pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie przydzielano w sposób losowy do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg na dobę (n=9067) lub symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n=9077). Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania kolejnych wzrostów poziomu aminotransferaz (≥ 3 x GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3%. (Patrz punkt 4.8)

W kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek randomizowano do grupy leczonej ezetimibem z symwastatyną w dawce 10 mg + 20 mg na dobę (n=4650) lub do grupy przyjmującej placebo (n=4620) (mediana okresu obserwacji 4,9 roku), częstość występowania następnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (≥ 3 x GGN) wyniosła 0,7% wśród osób przyjmujących ezetymib z symwastatyną i 0,6% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

Zaleca się wykonywanie testów określających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Etibax SV, a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie leku w dawce 10 mg + 80 mg należy wykonać dodatkowe badanie przed zmianą dawkowania, 3 miesiące po zmianie dawkowania na 10 mg + 80 mg, a następnie okresowo (np. co 6 miesięcy) w pierwszym roku leczenia. Należy zwrócić

szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy (GGN) i utrzymuje się, należy odstawić lek. Należy zwrócić uwagę, że aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) może wywodzić się z tkanki mięśniowej, zatem wzrost aktywności ALT wraz ze wzrostem aktywności CK może wskazywać na miopatię (patrz powyżej *Miopatia/rabdomioliza*).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności wątroby w tym przypadki zakończone zgonem u pacjentów przyjmujących statyny, (m. in. symwastatynę). Jeżeli podczas podawania produktu leczniczego Etibax SV wystąpi ciężkie uszkodzenie wątroby dające objawy kliniczne i (lub) hiperbilirubinemia lub żółtaczkę, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Jeżeli nie można zidentyfikować innej przyczyny zaburzeń, nie należy wznawiać leczenia produktem leczniczym Etibax SV.

Etibax SV należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na to, że nie są znane skutki długotrwałego stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami wątroby, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Etibax SV u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że statyny są lekami zwiększającymi stężenie glukozy we krwi; u niektórych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą one wywołać hiperglikemię wymagającą podania leków przeciwcukrzycowych. To ryzyko jest jednak równoważone przez zdolność statyn do zmniejszenia ryzyka chorób naczyniowych, nie powinno ono zatem być powodem przerwania terapii statynami. U pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie) należy prowadzić obserwację kliniczną i monitorować parametry biochemiczne zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u pacjentów w wieku 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, oceniono w badaniu klinicznym z grupą kontrolną z udziałem dorastających chłopców (w skali Tannera, w fazie II i powyżej) oraz dziewcząt, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej 1 rok wcześniej.

W tym ograniczonym badaniu z grupą kontrolną, ogólnie nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub dziewcząt, ani na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt. Nie przeprowadzono jednak badań dotyczących wpływu stosowania ezetymibu przez okres > 33 tygodni na wzrost i proces dojrzewania płciowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci i młodzieży w wieku 10 do 17 lat.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ezetymibu u pacjentów poniżej 10 lat, ani u dziewcząt przed pierwszą miesiączką. (Patrz punkty 4.2 i 4.8.).

Nie przeprowadzono oceny długotrwałej skuteczności stosowania ezetymibu u pacjentów poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym.

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami (patrz powyżej oraz punkty 4.3 i 4.5).

Substancje przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania Etibax SV jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem należy odpowiednio monitorować wartości INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany) (patrz punkt 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w związku z podawaniem niektórych statyn (w tym symwastatyny), zwłaszcza długotrwanie (patrz punkt 4.8). Choroba może objawiać się dusznością, suchym kaszlem i pogorszeniem ogólnego stanu pacjenta (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie produktem leczniczym Etibax SV.

Substancja pomocnicza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje z produktami leczniczymi obniżającymi stężenie lipidów, które podawane w monoterapii mogą spowodować miopatię

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fibratów. Ponadto, farmakokinetyczna interakcja symwastatyny z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu krwi (patrz poniżej *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.3 i 4.4). Rzadko obserwowano przypadki miopatii/rabdomiolizy związane z przyjmowaniem symwastatyny jednocześnie z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) (patrz punkt 4.4).

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniu przedklinicznym na psach, ezetymib zwiększał stężenie cholesterolu w pęcherzyku żółciowym (patrz punkt 5.3). Wprawdzie nie wiadomo, czy wyniki badań przedklinicznych mają znaczenie dla ludzi, jednak nie zaleca się jednoczesnego stosowania Etibax SV i fibratów (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia odnośnie przepisywania leków wchodzących w interakcje zostały zebrane w tabeli poniżej (dalsze szczegóły zawarte są w tekście, patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje lekowe związane ze zwiększonym ryzykiem miopatii/rabdomiolizy

Leki wchodzące w interakcje	Zalecenia odnośnie przepisywania
Silne inhibitory CYP3A4 np.: Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon	Przeciwwskazane z produktem leczniczym Etibax SV

Kobicystat Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	
Inne fibraty Kwas fusydowy	Nie zaleca się stosowania z produktem leczniczym Etibax SV
Niacyna (kwas nikotynowy) (≥ 1 g/dobę)	u pacjentów pochodzenia azjatyckiego nie zaleca się stosowania z produktem leczniczym Etibax SV
Amiodaron Amlodypina Werapamil Diltiazem Niacyna (≥ 1 g/dobę)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg + 20 mg z produktem leczniczym Etibax SV na dobę
Lomitapid	U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie stosować większej dawki Etibax SV niż 10 mg + 40 mg na dobę
Sok grejpfrutowy	Unikać soku grejpfrutowego podczas stosowania Etibax SV

Wpływ innych produktów leczniczych na Etibax SV

Etibax SV

Niacyna: W badaniu prowadzonym z udziałem 15 zdrowych osób dorosłych jednoczesne przyjmowanie ezetymibu i symwastatyny (w dawce 10 mg + 20 mg na dobę przez 7 dni) spowodowało niewielki wzrost średniej wartości pola pod krzywą (AUC) niacyny (22%) i kwasu nikotynurenowego (19%) podawanych w postaci preparatu NIASPAN w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu (1000 mg przez 2 dni i 2000 mg przez 5 dni po śniadaniu składającym się z produktów o niskiej zawartości tłuszczu). W tym samym badaniu jednoczesne przyjmowanie preparatu NIASPAN wiązało się z nieznacznym zwiększeniem wartości AUC ezetymibu (9%), ezetymibu całkowitego (26%), symwastatyny (20%) i kwasu symwastatyny (35%). (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie przeprowadzono badań interakcji z symwastatyną podawaną w wyższych dawkach.

Ezetymib

Leki zobojętniające: Jednoczesne podawanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za znamienne klinicznie.

Kolestyramina: Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid ezetymibu) o około 55%. Efekt zwiększonej redukcji stężenia LDL-C po włączeniu Etibax SV do leczenia kolestyraminą może ulec osłabieniu w wyniku tej interakcji (patrz punkt 4.2).

Cyklosporyna: W badaniu z udziałem ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których klirens kreatyniny wynosił > 50 ml/min, stosujących cyklosporynę w ustalonej dawce, jednorazowe podanie 10 mg ezetymibu spowodowało 3,4-krotne zwiększenie (zakres 2,3- do 7,9-raza) średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu, w porównaniu z grupą kontrolną w postaci populacji zdrowych osób otrzymujących ezetymib w monoterapii w innym badaniu (n=17).

W innym badaniu, u pacjenta po przeszczepieniu nerki, z ciężką niewydolnością nerek, który przyjmował cyklosporynę i wiele innych leków, wykazano 12-krotne zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W badaniu skrzyżowanym złożonym z dwóch okresów, w którym uczestniczyło dwunastu zdrowych ochotników, stosowanie 20 mg ezetymibu na dobę przez 8 dni oraz podanie pojedynczej dawki cyklosporyny wynoszącej 100 mg w dniu 7. spowodowało średnie zwiększenie AUC cyklosporyny o 15% (zakres 10% zmniejszenia do 51% zwiększenia) w porównaniu z jednorazowym podaniem 100 mg cyklosporyny. Nie przeprowadzono badania kontrolowanego dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednoczesne stosowanie Etibax SV i cyklosporyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Fibraty: Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje zwiększenie stężeń całkowitego ezetymibu o odpowiednio 1,5 i 1,7 raza. Mimo, że zwiększenie to nie jest uważane za istotne klinicznie, jednoczesne podawanie Etibax SV z gemfibrozylem jest przeciwwskazane, a z innymi fibratami nie jest zalecane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Symwastatyna

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Podczas leczenia symwastatyną, silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko miopatii i rhabdomyolizy, na skutek zwiększenia stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon i produkty lecznicze zawierające kobicystat. Jednoczesne podanie itrakonazolu spowodowało ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny (aktywny metabolit beta-hydroksykwas). Telitromycyna spowodowała 11-krotnie większe narażenie na kwas symwastatyny.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, jak również z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3). Jeśli konieczne jest leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancjami powodującymi co najmniej około pięciokrotne zwiększenie wartości AUC), należy podczas tego leczenia zaprzestać stosowania Etibax SV (i rozważyć podanie innej statyny). Należy ostrożnie stosować Etibax SV jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Flukonazol: Zgłaszano rzadkie przypadki rhabdomyolizy związane z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i flukonazolu (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna: Ryzyko miopatii/rhabdomyolizy zwiększone jest podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z Etibax SV, z tego względu, jednoczesne stosowanie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Mimo, że mechanizm tej interakcji nie jest w pełni wyjaśniony wykazano, iż cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny przypuszczalnie wynika z hamowania CYP3A4.

Danazol: Jednoczesne stosowanie danazolu i Etibax SV zwiększa ryzyko miopatii i rabdomiolizy; z tego względu jednoczesne stosowanie z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Gemfibrozyl: Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie z gemfibrozylem jest przeciwwskazane.

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego stosowanego ogólnoustrojowo ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy oba) jest jeszcze nieznany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem.

U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie produktem leczniczym Etibax SV należy przerwać na czas kuracji kwasem fusydowym. (Patrz punkt 4.4).

Amiodaron: Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększone jest podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym odnotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Z tego względu, u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron, dawka Etibax SV nie powinna być większa niż 10 mg + 20 mg na dobę.

Leki blokujące kanał wapniowy

- *Werapamil*: Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększone jest podczas jednoczesnego stosowania werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie symwastatyny z werapamilem powoduje 2,3-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Z tego względu, u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil, dawka Etibax SV nie powinna być większa niż 10 mg + 20 mg na dobę.
- *Diltiazem*: Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększone jest podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie symwastatyny z diltiazemem powoduje 2,7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Z tego względu, dawka Etibax SV u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem nie powinna być większa niż 10 mg + 20 mg na dobę.
- *Amlodypina*: U pacjentów przyjmujących amlodypinę jednocześnie z symwastatyną ryzyko rozwoju miopatii było większe. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie amlodypiny powoduje 1,6-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Z tego względu, u pacjentów otrzymujących jednocześnie amlodypinę, dawka Etibax SV nie powinna być większa niż 10 mg + 20 mg na dobę.

Lomitapid

Ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy może być zwiększone w wyniku jednoczesnego podawania lomitapidu z symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.4), dlatego w przypadku pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dawka ezetymibu z symwastatyną nie może przekraczać 10 mg + 40 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie lomitapid.

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

U pacjentów stosujących jednocześnie Etibax SV, zwłaszcza w wyższych dawkach, z innymi lekami mającymi umiarkowany wpływ na układ enzymatyczny CYP3A4, ryzyko wystąpienia miopatii może być większe (patrz punkt 4.4).

Inhibitory białka transportowego OATP1B1

Kwas symwastatyny jest substratem dla białka transportowego OATP1B1. Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami białka transportowego OATP1B1 może prowadzić do podwyższonego stężenia kwasu symwastatyny w osoczu oraz podwyższonego ryzyka wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sok grejpfrutowy: Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1 litr na dobę) i symwastatyny powoduje 7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego rano i przyjęcie wieczorem symwastatyny powoduje także 1,9-krotne zwiększenie narażenia. Z tego względu, należy unikać picia soku grejpfrutowego podczas stosowania Etibax SV.

Kolchicina: U pacjentów z niewydolnością nerek zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny. Zalecane jest uważne monitorowanie pacjentów przyjmujących jednocześnie oba te leki.

Ryfampicyna: Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4, u pacjentów długotrwale leczonych ryfampicyną (np. leczenie gruźlicy) może nastąpić utrata skuteczności działania symwastatyny. W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników wielkość pola pod krzywą (AUC) wartości stężenia osoczkowego dla kwasu symwastatyny zmniejszyła się o 93% podczas jednoczesnego stosowania ryfampicyny.

Niacyna: Podczas podawania symwastatyny jednocześnie z niacyną w dawkach modyfikujących poziom lipidów (≥ 1 g/dobę) obserwowano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

Wpływ Etibax SV na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Ezetymib

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje metabolizujących leki enzymów z grupy cytochromu P450. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że metabolizowane są przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub N-acetylotransferazę.

Substancje przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem dwunastu zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednakże, istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu dotyczące zwiększenia wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których dołączono leczenie ezetymibem. W przypadku stosowania Etibax SV jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem należy odpowiednio monitorować wartości INR (patrz punkt 4.4).

Symwastatyna

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Z tego względu, symwastatyna nie wpływa na stężenie w osoczu substancji metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: W dwóch badaniach klinicznych, jednym obejmującym zdrowych ochotników i innym pacjentów z hipercholesterolemią, symwastatyna w dawce 20–40 mg na dobę umiarkowanie nasilała działanie substancji przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny: czas protrombinowy, podawany jako międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR) zwiększył się z wartości sprzed podania produktu leczniczego 1,7 do 1,8 oraz z 2,6 do 3,4 odpowiednio u zdrowych ochotników i osób chorych. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia wartości INR. U pacjentów przyjmujących substancje przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny, czas protrombinowy należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania Etibax SV, jak i odpowiednio często w początkowym okresie trwania leczenia, aby upewnić się, że nie występują istotne zmiany w czasie protrombinowym. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego, czasy protrombinowe należy monitorować z częstością zalecaną podczas leczenia pacjentów substancjami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny. Procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki Etibax SV lub przerwania stosowania. U pacjentów, którzy nie przyjmują produktów przeciwzakrzepowych, leczenie symwastatyną nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Miażdżyca jest chorobą przewlekłą, a przerwanie stosowania leków zmniejszających stężenie lipidów podczas ciąży, powinno mieć niewielki wpływ na długotrwałe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Etibax SV

Etibax SV jest przeciwwskazany w ciąży. Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w czasie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące leczenia skojarzonego wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. (Patrz punkt 5.3).

Symwastatyna

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania symwastatyny u kobiet w ciąży. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane a w pierwszym trymestrze ciąży przyjmowały symwastatynę lub inny zbliżony inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej, jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych ciąż była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotne lub większe zwiększenie występowania wad wrodzonych w stosunku do ogólnej częstości występowania.

Chociaż nie ma dowodów świadczących, że wady wrodzone u dzieci, których matki przyjmowały symwastatynę lub inny zbliżony inhibitor reduktazy HMG-CoA różnią się od obserwowanych w populacji, leczenie symwastatyną w ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewanolonu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Z tego względu nie wolno stosować Etibax SV u kobiet w ciąży, starających się zająć w ciążę lub tych, u których być może są w ciąży. Leczenie musi być przerwane w okresie ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży. (Patrz punkt 4.3).

Ezetymib

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w ciąży.

Laktacja

Etibax SV jest przeciwwskazany podczas laktacji. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany z mlekiem. Nie wiadomo, czy aktywne składniki tego produktu leczniczego są wydzielane z mlekiem kobiecym. (Patrz punkt 4.3).

Płodność

Ezetymib

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność ludzi. Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

Symwastatyna

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących wpływu symwastatyny na płodność człowieka. W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu symwastatyny na płodność (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (badania kliniczne)

W badaniach klinicznych obejmujących około 12 000 pacjentów oceniono bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego zawierającego ezetymib i symwastatynę (lub stosowanie ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w dawkach równoważnych ich zawartości w produkcie złożonym).

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) w tym pojedyncze przypadki.

U pacjentów leczonych (N=2404) obserwowano wymienione poniżej działania niepożądane częściej niż w grupie przyjmującej placebo (N=1340).

Działania niepożądane, które u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy występowały z częstością większą niż w grupie przyjmującej placebo		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT; zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) we krwi	Często
	podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi; podwyższenie stężenia kwasu moczowego we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGTP), zwiększenie wartości	Niezbyt często

	międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR); obecność białka w moczu; zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy; bóle głowy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha; dyskomfort w jamie brzusznej; bóle w nadbrzuszu; niestrawność; wzdęcia; nudności; wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd; wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów; skurcze mięśni; osłabienie siły mięśni; dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego; bóle szyi; bóle kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie; zmęczenie; złe samopoczucie; obrzęki obwodowe	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu	Niezbyt często

U pacjentów leczonych ezetymibem i symwastatyną (N=9595) obserwowano wymienione poniżej działania niepożądane występujące częściej niż w grupie osób przyjmujących wyłącznie statyny (N=8883).

Działania niepożądane, które u pacjentów przyjmujących ezetymib i symwastatynę występowały z częstością większą niż w grupie osób przyjmujących statyny		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AIAT i (lub) AspAT	Często
	podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGTP)	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy; parestezje	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	wzdęcie brzucha; biegunka; suchość jamy ustnej; niestrawność; wzdęcia; choroba refluksowa przełyku i żołądka; wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki	świąd; wysypka; pokrzywka	Niezbyt często

podskórnej		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	Często
	bóle stawów; bóle pleców; skurcze mięśni; osłabienie siły mięśni; bóle mięśniowo-szkieletowe; bóle kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie; ból w klatce piersiowej; zmęczenie; obrzęki obwodowe	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	Niezbyt często

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 248), u 3% pacjentów (4 pacjentów) leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną obserwowano podwyższenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN, nieprzerwanie) w porównaniu z 2% osób (2 pacjentami) z grupy stosującej symwastatynę w monoterapii; podwyższenie stężenia CPK ($\geq 10 \times$ GGN) stwierdzono odpowiednio u 2% (2 pacjentów) i 0% uczestników badania. Nie zaobserwowano miopatii.

To badanie nie było dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych na lek.

Pacjenci z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

W badaniu IMPROVE-IT (patrz punkt 5.1) z udziałem 18 144 pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg (n=9067, przy czym u 6% pacjentów dawkę ezetymibu i symwastatyny zwiększono do 10 mg + 80 mg) lub symwastatyną w dawce 40 mg (n=9077, przy czym u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, obserwowano zbliżone profile bezpieczeństwa. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 10,6% u pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną oraz 10,1% u pacjentów leczonych symwastatyną. Częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą $\geq 10 \times$ GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące ≥ 5 i $< 10 \times$ GGN. Częstość występowania rhabdmiolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rhabdmiolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą $\geq 10 \times$ GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i $< 10 \times$ GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK $\geq 10\,000$ j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek. Częstość występowania kolejnych wzrostów poziomu transaminaz ($\geq 3 \times$ GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3%. (Patrz punkt 4.4.). Działania niepożądane ze strony pęcherzyka żółciowego zgłoszono u 3,1% pacjentów z grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz u 3,5% pacjentów z grupy leczonej symwastatyną. Częstość hospitalizacji z powodu cholecystektomii w obu leczonych grupach wynosiła 1,5%. Nowotwór (zdefiniowany jako dowolny nowy nowotwór) zdiagnozowano podczas badania u odpowiednio 9,4% i 9,5% pacjentów.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

W badaniu dotyczącym ochrony serca i nerek (ang. *Study of Heart and Renal Protection, SHARP*) (patrz punkt 5.1) z udziałem ponad 9000 pacjentów przyjmujących ezetymib z symwastatyną 10 mg + 20 mg na dobę (n=4650) lub placebo (n=4620) profile bezpieczeństwa były porównywalne w

medianie okresu obserwacji wynoszącym 4,9 roku. W tym badaniu rejestrowano tylko ciężkie działania niepożądane i przypadki rezygnacji z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna (10,4% wśród pacjentów otrzymujących lek i 9,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo). Częstość występowania miopatii/rabdomiolizy wyniosła 0,2% w przypadku pacjentów leczonych i 0,1% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz ($> 3 \times$ GGN) stwierdzono u 0,7% pacjentów leczonych w porównaniu z 0,6% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie odnotowano statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania określonych wcześniej działań niepożądanych, w tym nowotworów (9,4% w grupie leczonej, 9,5% w grupie przyjmującej placebo), zapalenia wątroby, operacji usunięcia pęcherzyka żółciowego lub powikłań kamicy żółciowej lub zapalenia trzustki.

Badania diagnostyczne

W badaniach dotyczących leczenia skojarzonego częstość występowania istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (aktywność AlAT i (lub) AspAT $\geq 3 \times$ GGN) u pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym symwastatynę z ezetymibem wynosiła 1,7%. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przebiegało zwykle bezobjawowo, nie towarzyszyła mu cholestaza, a wartości enzymów powracały do poziomu wyjściowego po przerwaniu leczenia lub podczas kontynuowania leczenia. (Patrz punkt 4.4).

Istotne klinicznie zwiększenie aktywności CK ($\geq 10 \times$ GGN) zaobserwowano u 0,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym symwastatynę z ezetymibem.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Następujące dodatkowe działania niepożądane odnotowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub w badaniach klinicznych, lub po wprowadzeniu do obrotu jednego ze składników.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: trombocytopenia; niedokrwistość

Zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa, pogorszenie pamięci

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel; duszność; śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit: zaparcie; zapalenie trzustki; zapalenie żołądka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie; rumień wielopostaciowy; reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: skurcze mięśni; miopatia* (w tym zapalenie mięśni); rabdomioliza z ostrą niewydolnością nerek lub bez (patrz punkt 4.4); tendinopatia, czasami powikłana zerwaniem ścięgien; immunozależna miopatia martwicza (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM*) (częstość nieznana)**

* W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę miopatia występowała częściej niż u osób przyjmujących 20 mg leku na dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu z 0,02%) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

** Zgłaszane były bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM) w trakcie i po stosowaniu niektórych statyn. IMNM klinicznie charakteryzuje się utrzymującym się osłabieniem siły mięśni proksymalnych oraz podwyższonym stężeniem kinazy keratynowej w surowicy krwi, które utrzymuje się pomimo odstawienia stosowania statyn. Biopsja mięśnia pokazuje miopatię martwiczą bez istotnego stanu zapalnego; poprawa po zastosowaniu leków immunosupresyjnych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia

Zaburzenia naczyniowe: uderzenia gorąca z zaczerwienieniem twarzy; nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ból

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby/zółtaczką; niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończona zgonem; kamica żółciowa; zapalenie pęcherzyka żółciowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zaburzenie erekcji

Zaburzenia psychiczne: depresja, bezsenność

Rzadko zgłaszano występowanie zespołu nadwrażliwości, obejmującego niektóre z następujących objawów: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, zespół bólu wielomięśniowego, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, zwiększenie szybkości sedimentacji krwinek czerwonych, zapalenie stawów i ból stawów, pokrzywka, reakcja nadwrażliwości na światło, gorączka, uderzenia gorąca, duszność i złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej; nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

U pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę, zgłaszano przypadki wzrostu stężenia HbA1c i glukozy w surowicy na czczo.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń funkcji poznawczych (np. utrata pamięci, słaba pamięć, amnezja, zaburzenia pamięci, splątanie) u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Zgłaszane problemy były na ogół łagodne i ustępowały po przerwaniu leczenia statyną. Obserwowano zmienny czas do wystąpienia (od 1 dnia do kilku lat) i ustąpienia (mediana 3 tygodnie) objawów.

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących niektóre statyny:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- zaburzenia funkcji seksualnych
- cukrzyca: częstość zależy od czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Etibax SV

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. W badaniach ostrej toksyczności po podaniu doustnym u myszy i szczurów jednoczesne stosowanie ezetymibu (1000 mg/kg) i symwastatyny (1000 mg/kg) było dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano żadnych

klinicznych objawów toksyczności u tych zwierząt. Szacowana doustna wartość LD_{50} dla obu gatunków wynosiła dla ezetymibu ≥ 1000 mg/kg i dla symwastatyny ≥ 1000 mg/kg.

Ezetymib

W badaniach klinicznych, w których podawano 50 mg ezetymibu na dobę 15 zdrowym ochotnikom do 14 dni lub 40 mg na dobę 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres do 56 dni, lek był dobrze tolerowany.

Odnotowano kilka przypadków przedawkowania; większość nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Działania niepożądane nie były poważne. U zwierząt nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu doustnie pojedynczych dawek wynoszących 5000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg u psów.

Symwastatyna

Odnotowano kilka przypadków przedawkowania; maksymalna przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez następstw.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na lipidy, kod ATC: C10BA02

Produkt leczniczy Etibax SV zmniejsza stężenie lipidów, wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach oraz hamuje syntezę endogennego cholesterolu.

Mechanizm działania:

Etibax SV

Cholesterol obecny w osoczu wchłaniany jest z przewodu pokarmowego oraz syntetyzowany w organizmie. Etibax SV zawiera ezetymib i symwastatynę, dwa składniki zmniejszające stężenie lipidów, których mechanizmy działania wzajemnie się uzupełniają. Lek ten powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (total-C), cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B (Apo B), triglicerydów (TG) i frakcji non-HDL (non-HDL-C) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) poprzez zahamowanie zarówno wchłaniania, jak i syntezy cholesterolu.

Ezetymib

Ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Ezetymib działa po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od mechanizmu działania związków zmniejszających stężenie cholesterolu, należących do innych klas (np. statyny, sekwestranty kwasów żółciowych [żywice], pochodne kwasu fibrynowego i stanole roślinne). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest przenośnik sterolu - białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odpowiada za wychwyt cholesterolu i fitosteroli w przewodzie pokarmowym.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W 2-tygodniowym badaniu z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego o 54% w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono szereg badań nieklinicznych, aby określić czy działanie ezetymibu hamujące absorpcję cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego

izotopem węgla C¹⁴, bez wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub witamin A i D, rozpuszczalnych w tłuszczach.

Symwastatyna

Po podaniu doustnym symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, hydrolyzowana jest w wątrobie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu, który jest inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A) o dużej aktywności. Enzym ten katalizuje przemianę HMG-CoA w mewalonian, wczesny etap przemian prowadzących do powstawania cholesterolu. Ograniczenie tego procesu ma wpływ na szybkość syntezy cholesterolu.

Wykazano, że symwastatyna powoduje zmniejszenie zarówno prawidłowego, jak i zwiększonego stężenia cholesterolu LDL. LDL składa się z protein o bardzo małej gęstości (VLDL) i katabolizowany jest poprzez receptor LDL o bardzo wysokim powinowactwie. Mechanizm zmniejszania stężenia cholesterolu LDL przez symwastatynę może być wynikiem zarówno zmniejszenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C), jak i indukcji receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu cholesterolu LDL. Podczas leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Ponadto, symwastatyna powoduje niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu HDL oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL do cholesterolu HDL jest zmniejszony.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu leczniczego zawierającego ezetymib z symwastatyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, Apo B, TG, i frakcji non-HDL-C oraz zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL u pacjentów z hipercholesterolemią.

Zapobieganie incydom sercowo-naczyniowym

Wykazano, że produkt leczniczy zawierający ezetymib z symwastatyną ogranicza występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i po ostrym zespole wieńcowym.

Badanie IMPROVE-IT (ang. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną przyjmującą lek, z udziałem 18 144 pacjentów włączonych do badania w ciągu 10 dni od hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW, tj. ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej). W czasie przyjęcia do szpitala z powodu OZW u pacjentów, którzy nie stosowali leków obniżających stężenie lipidów, stężenie cholesterolu LDL wynosiło ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), a u pacjentów, którzy przyjmowali leki obniżające stężenie lipidów, wynosiło ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l). Wszystkich pacjentów przydzielano w sposób losowy w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg+ 40 mg (n=9067) lub symwastatynę w dawce 40 mg (n=9077). Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,0 lat.

Średnia wieku pacjentów wynosiła 63,6 lat. 76% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% chorych było rasy kaukaskiej, a 27% chorowało na cukrzycę. Średnie stężenie cholesterolu LDL w czasie wystąpienia incydentu kwalifikującego do badania u przyjmujących leki obniżające stężenie lipidów (n=6390) i u tych, którzy nie stosowali takich leków (n=11 594) wynosiło odpowiednio 80 mg/dl (2,1 mmol/l) i 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Przed hospitalizacją z powodu wystąpienia OZW kwalifikującego do badania 34% pacjentów przyjmowało statynę. Po upływie jednego roku średnie stężenie cholesterolu LDL u pacjentów kontynuujących leczenie wynosiło 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną i 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) w grupie przyjmującej symwastatynę w monoterapii. Stężenie lipidów badano na ogół u pacjentów, którzy w dalszym ciągu przyjmowali badane leczenie.

Na pierwszorzędowy punkt końcowy składał się zgon z przyczyn naczyniowo-sercowych, poważne incydenty wieńcowe (zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udokumentowana niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub jakkolwiek procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona przynajmniej 30 dni po losowym przydzieleniu leczenia) oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Badanie wykazało, że leczenie produktem leczniczym zawierającym ezetymib z symwastatyną pozwalało uzyskać dodatkowe korzyści w zmniejszeniu pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważnego incydentu wieńcowego i udaru mózgu niezakończonego zgonem, w porównaniu z samą symwastatyną (zmniejszenie ryzyka względnego o 6,4%, $p=0,016$). Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 2572 z 9067 pacjentów (7-letni wskaźnik Kaplana-Meiera [KM] wynosił 32,72%) w grupie przyjmującej ezetymib z symwastatyną oraz u 2742 z 9077 pacjentów (7-letni wskaźnik KM wynosił 34,67%) w grupie otrzymującej samą symwastatynę (patrz Schemat 1 i Tabela 1.). Całkowita liczba zgonów w tej grupie podwyższonego ryzyka nie uległa zmianie (patrz Tabela 1).

Stwierdzono ogólną korzyść w przypadku wszystkich udarów mózgu; jakkolwiek odnotowano niewielkie, nieistotne zwiększenie liczby udarów krwotocznych w grupie ezetymib-symwastatyna w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących samą symwastatynę (patrz Tabela 1). Ryzyko udaru krwotocznego w przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną o silniejszym działaniu nie zostało ocenione w długoterminowych badaniach.

Efekt leczenia ezetymibem z symwastatyną był na ogół spójny z efektami uzyskiwanymi w szeregu podgrup, tj. zależnie od płci, wieku, rasy, cukrzycy w wywiadzie, wyjściowego poziomu lipidów, wcześniejszego leczenia statyną, przebytego udaru mózgu i nadciśnienia.

Schemat 1: Wpływ leczenia skojarzonego ezetymibem z symwastatyną na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy lub udar mózgu niezakończony zgonem

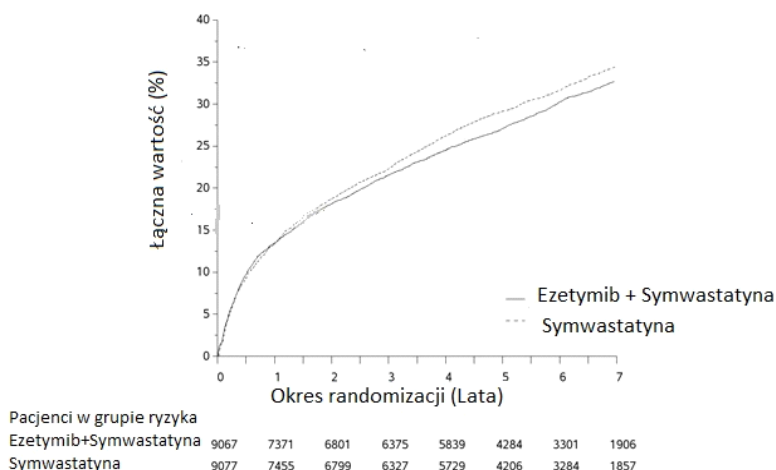


Tabela 1
Poważne incydenty sercowo-naczyniowe u wszystkich przydzielanych w sposób losowy pacjentów w badaniu IMPROVE-IT z podziałem na grupy leczenia

Wynik	Ezetymib+Symwastatyna 10+40 mg ^a (N=9067)		Symwastatyna 40 mg ^b (N=9077)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
	n	K-M% ^c	n	K-M% ^c		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy skuteczności						
(zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy i udar mózgu niezakończony zgonem)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Drugorzędowe złożone punkty końcowe skuteczności						
Zgon związany z chorobą wieńcową, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa w trybie pilnym po 30 dniach	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Poważny incydent wieńcowy, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon (z dowolnej przyczyny)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, jakkolwiek procedura rewaskularyzacji, udar mózgu niezakończony zgonem	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego skuteczności i wybrane punkty końcowe skuteczności (pierwsze wystąpienie określonego zdarzenia w dowolnym momencie)						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Poważny incydent wieńcowy:						
zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
rewaskularyzacja wieńcowa po 30 dniach	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107

Udar mózgu niezakończony zgonem	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Wszystkie przypadki zawału mięśnia sercowego (zakończone i niezakończone zgonem)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Wszystkie przypadki udaru (zakończone i niezakończone zgonem)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Udar niekrwotoczny ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Udar krwotoczny	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Zgon z dowolnej przyczyny	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a u 6% pacjentów dawkę ezetymibu + symwastatyny zwiększono do 10 + 80 mg.

^b u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg.

^c estymator Kaplana-Meiera po 7 latach.

^d w tym udar niedokrwienny mózgu lub udar nieokreślonego rodzaju.

Pierwotna hipercholesterolemia

W trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, 240 pacjentów z hipercholesterolemią stosujących symwastatynę w monoterapii, u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], w zależności od stężenia początkowego) według amerykańskiego *National Cholesterol Education Program (NCEP)*, randomizowano do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg jednocześnie z symwastatyną lub do grupy otrzymującej placebo, w połączeniu z aktualnie stosowaną symwastatyną. U pacjentów leczonych symwastatyną, u których wyjściowo nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (~80%), w punkcie końcowym badania stwierdzono docelowe stężenie cholesterolu LDL u istotnie większej liczby pacjentów stosujących ezetymib jednocześnie z symwastatyną, niż u pacjentów przyjmujących placebo z symwastatyną, odpowiednio u 76% i 21,5%.

Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL u pacjentów stosujących ezetymib lub placebo jednocześnie z symwastatyną także różniło się istotnie w obydwu grupach (odpowiednio 27% lub 3%). Ponadto, jednoczesne podawanie ezetymibu i symwastatyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu całkowitego, Apo B oraz TG w porównaniu ze stosowaniem placebo z symwastatyną.

W wieloośrodkowym, trwającym 24 tygodnie badaniu z podwójnie ślepą próbą, 214 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych produktem należącym do grupy tiazolidynodionów (rozyglitazon lub pioglitazon) przez co najmniej 3 miesiące i symwastatyną w dawce 20 mg przez co najmniej 6 tygodni, u których średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 2,4 mmol/l (93 mg/dl), randomizowano do grupy otrzymującej 40 mg symwastatyny lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 20 mg. Ezetymib z symwastatyną 10 mg + 20 mg działał znacznie skuteczniej niż symwastatyna w podwójnej dawce wynoszącej 40 mg pod względem dalszego zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL (odpowiednio -21% i 0%), cholesterolu całkowitego (odpowiednio -14% i -1%), Apo B (odpowiednio -14% i -2%) oraz frakcji non-HDL-C (odpowiednio -20% i -2%) w porównaniu ze zmniejszeniem zaobserwowanym w przypadku stosowania symwastatyny w dawce 20 mg. Różnice w stężeniach cholesterolu HDL i TG pomiędzy dwoma leczonymi grupami nie były istotne. Na wyniki nie miał wpływu rodzaj stosowanego produktu z grupy tiazolidynodionów.

Skuteczność działania ezetymibu z różnymi dawkami symwastatyny (10 mg + 10 mg do 10 mg + 80 mg na dobę) wykazano w wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, w którym oceniano wszystkie dostępne moce produktu złożonego

zawierającego ezetymib z symwastatyną oraz wszystkie istotne dawki symwastatyny. Porównując wyniki uzyskane w grupie pacjentów stosujących wszystkie moce produktu złożonego zawierającego ezetymib z symwastatyną z wynikami uzyskanymi w grupie pacjentów stosujących symwastatynę we wszystkich dawkach stwierdzono, że stosowanie ezetymibu z symwastatyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i TG (patrz tabela 2), jak również Apo B (odpowiednio -42% i -29%), frakcji non-HDL-C (odpowiednio -49% i -34%) i białka C-reaktywnego (odpowiednio -33% i -9%). Wpływ stosowania ezetymibu z symwastatyną na stężenie cholesterolu HDL był zbliżony do wpływu symwastatyny. Dalsza analiza wykazała, że stosowanie tych dwóch leków wiązało się z istotnym zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z placebo.

Tabela 2
Reakcja na zastosowanie ezetymibu z symwastatyną u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią
(Średnia^a % zmiana w stosunku do wartości wyjściowych^b)

Leczenie (dawka dobową)	N	całkowity cholesterol	LDL-C	HDL-C	TG ^a
Dane łączne (wszystkie moce produktu złożonego zawierającego ezetymib z symwastatyną) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Dane łączne (wszystkie dawki symwastatyny) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetymib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ezetymib + symwastatyna w dawkach					
10 + 10mg	87	-32	-46	+9	-21
10 + 20mg	86	-37	-51	+8	-31
10 + 40mg	89	-39	-55	+9	-32
10 + 80mg	91	-43	-61	+6	-28
Symwastatyna w dawkach					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^aDla triglicerydów, mediana % zmiana w stosunku do wartości wyjściowych

^bWartości wyjściowe – u pacjentów niestosujących leków zmniejszających stężenie lipidów

^cezetymib z symwastatyną we wszystkich dawkach (10 mg + 10 mg – 10 mg + 80 mg) spowodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i TG w porównaniu z symwastatyną, a także istotne zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z placebo.

W podobnie zaprojektowanym badaniu wyniki dotyczące wszystkich parametrów związanych ze stężeniem lipidów były na ogół zgodne. Łączna analiza danych pochodzących z dwóch wyżej wymienionych badań wykazała, że reakcja na leczenie produktem złożonym zawierającym ezetymib z symwastatyną była zbliżona w przypadku pacjentów, u których stężenie triglicerydów (TG) było wyższe lub niższe niż 200 mg/dl.

W wielośrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną (ENHANCE) 720 pacjentów chorych na heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną randomizowano do grupy leczonej przez 2 lata ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 80 mg (n = 357) lub symwastatyną w monoterapii w dawce 80 mg (n = 363). Celem pierwszoplanowym tego badania była ocena wpływu stosowania terapii skojarzonej ezetymibem i symwastatyną na grubość błony środkowo-wewnętrznej (ang. *intima-media thickness*, IMT) tętnicy szyjnej w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. Dotychczas nie wykazano wpływu tego markera zastępczego na wskaźniki zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie wyników pomiarów wykonywanych podczas badań ultradźwiękowych (USG) w projekcji B nie wykazano istotnych różnic między obiema grupami leczonymi (p = 0,29) w zakresie pierwszoplanowego punktu końcowego – zmiany średniej wartości IMT we wszystkich sześciu ocenianych odcinkach tętnicy szyjnej. W okresie 2 lat badania grubość błony środkowo-wewnętrznej (IMT) tętnicy szyjnej zwiększyła się o 0,0111 mm i 0,0058 mm odpowiednio w grupie leczonej ezetymibem w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg i w grupie leczonej 80 mg symwastatyny (średnia wyjściowa wartość IMT tętnicy szyjnej wynosiła odpowiednio 0,68 mm i 0,69 mm).

Leczenie ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 80 mg wiązało się z istotnie większym obniżeniem stężeń frakcji LDL-C, cholesterolu całkowitego, Apo B oraz TG w porównaniu z monoterapią symwastatyną w dawce 80 mg. Procentowy wzrost stężenia frakcji HDL-C był zbliżony w obu leczonych grupach. Działania niepożądane zgłaszane w grupie leczonej ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 80 mg odpowiadały ustalonemu profilowi bezpieczeństwa tej terapii skojarzonej.

W skład Etibax SV wchodzi symwastatyna. Wpływ leczenia symwastatyną pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka incydentów wieńcowych z powodu stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy, choroby naczyń obwodowych oraz udaru lub innej choroby naczyń mózgowych oceniano w dwóch dużych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo: *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (20-40 mg; N=4444 pacjentów) oraz *Heart Protection Study* (40 mg; N=20 536 pacjentów). W badaniach tych dowiedziono, iż stosowanie symwastatyny wiąże się ze zmniejszeniem: ryzyka całkowitej śmiertelności wskutek zmniejszenia liczby zgonów w wyniku choroby wieńcowej; ryzyka wystąpienia zawału i udaru bez skutku śmiertelnego; oraz konieczności wykonania procedur rewaskularyzacji naczyń wieńcowych i innych naczyń krwionośnych.

W badaniu dotyczącym skuteczności dodatkowej redukcji poziomu cholesterolu i homocysteiny (ang. *Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*, SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z dawką 20 mg (mediana czasu obserwacji kontrolnej – 6,7 roku) na występowanie poważnych zdarzeń naczyniowych (MVE, zdefiniowanych jako choroba wieńcowa zakończona zgonem, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, procedura rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar mózgu ze skutkiem śmiertelnym lub bez lub procedura rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12 064 pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnej różnicy częstości występowania MVE między 2 grupami leczonymi; symwastatyną w dawce 20 mg (n = 1553; 25,7%) w porównaniu z symwastatyną w dawce 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica stężenia frakcji LDL-C odnotowana między dwiema grupami leczonymi w przebiegu badania wyniosła $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu grupach, poza częstością występowania miopatii wynoszącą około 1,0% w grupie leczonej symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z 0,02% w grupie leczonej symwastatyną w dawce 20 mg. Około połowę z tych przypadków miopatii stwierdzono w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wyniosła około 0,1%.

Dzieci i młodzież

W wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną, 142 chłopców (w skali Tannera w fazie II i powyżej) oraz 106 dziewcząt, u których wystąpiła już pierwsza miesiączka, w wieku 10 do 17 lat (średnia wieku 14,2 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i stężeniem wyjściowym LDL-C pomiędzy 4,1 a 10,4 mmol/l przydzielono losowo albo do grupy przyjmującej ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg), albo do grupy otrzymującej wyłącznie symwastatynę (10, 20 lub 40 mg) przez okres 6 tygodni, ezetymib podawany w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg lub symwastatynę w monoterapii w dawce 40 mg przez okres kolejnych 27 tygodni, a następnie metodą terapii otwartej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) przez kolejne 20 tygodni.

W tygodniu 6. wykazano, że ezetymib stosowany w skojarzeniu z symwastatyną (we wszystkich dawkach) znacząco obniżał stężenie cholesterolu całkowitego (38% w porównaniu z 26%), LDL-C (49% w porównaniu z 34%), Apo B (39% w porównaniu z 27%) i nie-HDL-C (47% w porównaniu z 33%) w porównaniu z symwastatyną w monoterapii (we wszystkich dawkach). W odniesieniu do stężenia trójglicerydów (TG) i HDL-C wyniki otrzymane w obu grupach leczonych były zbliżone (odpowiednio -17% w porównaniu z -12% oraz +7% w porównaniu z +6%). W tygodniu 33. uzyskane wyniki były zgodne z otrzymanymi w tygodniu 6. i znacząco większa liczba pacjentów otrzymujących ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg (62%), osiągnęła idealną docelową wartość stężenia LDL-C według kryteriów NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie symwastatynę w dawce 40 mg (25%). W tygodniu 53, pod koniec fazy przedłużenia badania prowadzonego metodą terapii otwartej, utrzymywały się wyniki leczenia w zakresie parametrów lipidowych.

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci w wieku 10 do 17 lat. Nie przeprowadzono oceny długoterminowej skuteczności leczenia ezetymibem u pacjentów poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna HoFH

Przeprowadzono trwające 12 tygodni, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, z udziałem pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną rozpoznaną na podstawie objawów klinicznych i (lub) badań genotypu. Analiza obejmowała dane uzyskane w podgrupie pacjentów (n=14) otrzymujących w punkcie wyjścia symwastatynę w dawce 40 mg. Zwiększenie dawki symwastatyny z 40 do 80 mg (n=5) spowodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 13% w stosunku do wartości wyjściowych, gdy symwastatyna podawana była w dawce 40 mg. Jednoczesne podawanie ezetymibu i symwastatyny, równoważne stosowaniu produktu leczniczego zawierającego ezetymib z symwastatyną (10 mg + 40 mg i 10 mg + 80 mg łącznie, n=9), wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL o 23% względem wartości wyjściowych, gdy symwastatyna podawana była w dawce 40 mg. U tych pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i symwastatynę, równoważnych leczeniu produktem leczniczym zawierającym ezetymib z symwastatyną (10 mg + 80 mg, n=5) uzyskano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 29% względem wartości wyjściowych, gdy symwastatyna podawana była w dawce 40 mg.

Zapobieganie poważnym zdarzeniom naczyniowym w przewlekłej chorobie nerek (ang. chronic kidney disease, CKD)

Badanie dotyczące ochrony serca i nerek (ang. *Study of Heart and Renal Protection*, SHARP) było wielonarodowym badaniem z randomizacją, grupą kontrolną placebo i podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym z udziałem 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z których 1/3 stosowała dializoterapię w punkcie wyjścia. W sumie 4650 pacjentów przydzielono do grupy stosującej produkt leczniczy zawierający ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 20 mg, a 4620 do grupy placebo i prowadzono obserwację średnio przez 4,9 roku. Średnia wieku pacjentów wyniosła 62 lata, 63% uczestników stanowili mężczyźni, 72% osób było rasy białej (kaukaskiej), u 23% stwierdzono cukrzycę, a w przypadku pacjentów niedializowanych średni szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) wynosił 26,5 ml/min/1,73 m². W

kryteriach przystąpienia do badania nie uwzględniono parametrów lipidowych. Średnie wyjściowe stężenie frakcji LDL-C wynosiło 108 mg/dl. Od oznaczenia wykonanego w pierwszym roku stężenie LDL-C zmniejszyło się względem placebo o 26% w grupie leczonej symwastatyną w monoterapii w dawce wynoszącej 20 mg i o 38% w grupie stosującej produkt leczniczy zawierający ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 20 mg.

Podstawowe porównanie określone w protokole badania SHARP stanowiła analiza ITT (zgodna z zaplanowanym leczeniem) „poważnych zdarzeń naczyniowych” (ang. *major vascular events*, MVE; zdefiniowanych jako zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego lub zgon z przyczyn sercowych, udar mózgu lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacji) wyłącznie u pacjentów randomizowanych na początku do grupy leczonej produktem leczniczym zawierającym ezetymib z symwastatyną (n=4193) lub do grupy placebo (n=4191). W analizach dodatkowych uwzględniono tę samą kombinację analizowaną w całej kohorcie osób randomizowanych (w punkcie wyjścia lub po upływie 1 roku) do grupy leczonej produktem leczniczym zawierającym ezetymib z symwastatyną (n=4650) lub do grupy placebo (n=4620), a także poszczególne elementy tej kombinacji.

W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego wykazano, że stosowanie ezetymibu z symwastatyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych (749 pacjentów ze stwierdzonymi zdarzeniami w grupie placebo w porównaniu z 639 przypadkami w grupie leczonej), przy czym ryzyko względne zmniejszyło się o 16% (p=0,001). W planie tego badania nie uwzględniono jednak odrębnie udziału jednoskładnikowego ezetymibu w skuteczności w istotnym zmniejszaniu ryzyka występowania poważnych zdarzeń naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

W Tabeli 3 przedstawiono poszczególne elementy parametru poważnych zdarzeń naczyniowych (ang. *MVE*) stwierdzone u wszystkich randomizowanych pacjentów. Stosowanie produktu leczniczego zawierającego ezetymib z symwastatyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu oraz wykonania jakiegokolwiek procedury rewaskularyzacji, przy nieistotnych różnicach liczbowych na korzyść produktu leczniczego zawierającego ezetymib z symwastatyną w odniesieniu do zdarzeń w postaci zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego i zgonu z przyczyn sercowych.

Tabela 3

Poważne zdarzenia naczyniowe w zależności do grupy leczonej stwierdzone u wszystkich pacjentów randomizowanych w badaniu SHARP^a

Rezultat	ezetymib z symwastatyną 10 mg + 20mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
Poważne zdarzenia naczyniowe	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Zgon z przyczyn sercowych	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jakikolwiek udar mózgu	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Niekrwotoczny udar mózgu	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Krwotoczny udar mózgu	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jakakolwiek procedura rewaskularyzacji	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-	0,004

			0,93)	
Poważne zdarzenia miażdżycowe (ang. <i>Major Atherosclerotic Events, MAE</i>) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aAnaliza ITT z uwzględnieniem wszystkich uczestników badania SHARP randomizowanych w punkcie wyjścia lub po upływie 1 roku do grupy leczonej produktem leczniczym zawierającym ezetymib z symwastatyną lub do grupy placebo.

^bMAE; zdefiniowane jako kombinacja zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, zgonu z przyczyn wieńcowych, niekrwotocznego udaru mózgu lub jakiegokolwiek procedury rewaskularyzacji.

U pacjentów, u których stężenie LDL-C było mniejsze (< 2,5 mmol/l) w punkcie wyjścia, oraz pacjentów poddawanych dializie w punkcie wyjścia całkowite zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu uzyskane za pomocą produktu leczniczego zawierającego ezetymib z symwastatyną było mniejsze niż u pozostałych pacjentów, a zmniejszenie ryzyka w obu tych grupach było analogicznie osłabione.

Zwężenie aorty

Badanie dotyczące zastosowania symwastatyny i ezetymibu w leczeniu zwężenia aorty (ang. *Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS*) było trwającym średnio 4,4 roku wieloośrodkowym badaniem z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, które przeprowadzono z udziałem 1873 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem aorty (ang. *aortic stenosis, AS*), udokumentowanym na podstawie mierzonej metodą Dopplera szczytowej prędkości przepływu w aorcie mieszczącej się w zakresie od 2,5 do 4,0 m/s. Do badania włączono tylko pacjentów, u których nie było konieczności leczenia statynami w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju miażdżycy układu sercowo-naczyniowego. Pacjentów randomizowano w stosunku liczbowym 1:1 do grupy przyjmującej placebo lub do grupy leczonej ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce wynoszącej 40 mg na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był punkt złożony w postaci poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major cardiovascular events, MCE*), takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, operacja wymiany zastawki aorty (ang. *aortic valve replacement, AVR*), zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure, CHF*) w wyniku postępującego zwężenia aorty, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass grafting, CABG*), przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention, PCI*), hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej oraz udar mózgu inny niż krwotoczny. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe stanowiły połączone w podgrupach kategorie zdarzeń będących elementami pierwszorzędowego punktu końcowego.

W porównaniu z placebo leczenie skojarzeniem ezetymibu z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka MCE. Rezultat pierwszorzędowy stwierdzono u 333 pacjentów (35,3%) z grupy leczonej i u 355 pacjentów (38,2%) z grupy placebo (współczynnik ryzyka w grupie leczonej 0,96; 95% przedział ufności, od 0,83 do 1,12; p = 0,59). Operację wymiany zastawki aorty przeprowadzono u 267 pacjentów (28,3%) z grupy leczonej i u 278 pacjentów (29,9%) z grupy placebo (współczynnik ryzyka, 1,00; 95% CI, od 0,84 do 1,18; p = 0,97). Niedokrwiennie zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów z grupy leczonej (n=148) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (n=187) (współczynnik ryzyka, 0,78; 95% CI, od 0,63 do 0,97; p = 0,02), głównie ze względu na mniejszą liczbę pacjentów, u których wykonano operację pomostowania aortalno-wieńcowego.

W grupie leczonej skojarzeniem ezetymibu z symwastatyną stwierdzono częstsze występowanie zmian nowotworowych (105 w porównaniu z 70, p = 0,01). Istotność kliniczna tej obserwacji jest niepewna, ponieważ w większym badaniu SHARP całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiły nowotwory (438 w grupie leczonej w porównaniu z 439 w grupie otrzymującej placebo) nie różniła

się. Ponadto całkowita liczba pacjentów w badaniu IMPROVE-IT, u których pojawiła się jakakolwiek nowa zmiana nowotworowa nie różniła się znacząco (853 w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną i 863 w grupie otrzymującej symwastatynę), a zatem wyniki uzyskane w badaniu SEAS nie zostały potwierdzone przez badanie SHARP lub IMPROVE-IT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i symwastatyny.

Wchłanianie:

Etibax SV

Stosowanie Etibax SV jest biorównoważne z jednoczesnym stosowaniem ezetymibu i symwastatyny.

Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany w postaci czynnego farmakologicznie glukuronidu fenolowego (glukuronid ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia (C_{max}) występują w ciągu 1 do 2 godzin w przypadku glukuronidu ezetymibu i w ciągu 4 do 12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w roztworach wodnych, które mogą być stosowane do wstrzykiwań.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie ma wpływu na biodostępność ezetymibu podczas stosowania produktu leczniczego w postaci tabletek 10 mg.

Symwastatyna

Po podaniu doustnym symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego było mniejsze niż 5% dawki, wynika to ze znacznego jej wychwytu w wątrobie. Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta-hydroksykwas i cztery dodatkowe aktywne metabolity.

W porównaniu do stanu na czczo, profil osoczowy aktywnych i całkowitych inhibitorów nie zależał od tego czy symwastatyna była podawana bezpośrednio przed posiłkiem testowym.

Dystrybucja:

Ezetymib

Ezetymib i glukuronid ezetymibu wiążą się z białkami ludzkiego osocza odpowiednio w 99,7% i 88 do 92%.

Symwastatyna

Symwastatyna i beta-hydroksykwas są związane z białkiem ludzkiego osocza (95%).

Farmakokinetyka po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek symwastatyny wskazuje na brak kumulacji po wielokrotnym podaniu. We wszystkich wyżej wymienionych badaniach farmakokinetycznych, maksymalne stężenie inhibitorów w osoczu wystąpiło między 1,3 a 2,4 godziną po podaniu dawki.

Metabolizm:

Ezetymib

Ezetymib jest metabolizowany przede wszystkim w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydzielany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków obserwowano minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronid ezetymibu są głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu, stanowiąc odpowiednio około 10 do 20% i 80 do 90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronid ezetymibu są powoli wydalane z osocza, w wyniku znacznego krążenia jelitowo-wątrobowego. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronidu ezetymibu wynosi około 22 godziny.

Symwastatyna

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który *in vivo* łatwo ulega hydrolizie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Proces hydrolizy odbywa się głównie w wątrobie; w osoczu ludzkim przebiega bardzo powoli.

Symwastatyna jest dobrze wchłaniana i znaczny jej wychwyt następuje w wątrobie. Wychwyt w wątrobie zależy od przepływu krwi w wątrobie. Symwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, a następnie metabolity wydzielane są z żółcią. Wskutek tego, dostępność aktywnego leku w układzie krążenia jest bardzo mała.

Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godziny.

Eliminacja:

Ezetymib

Po doustnym podaniu ludziom ezetymibu znakowanego ^{14}C (20 mg) całkowity ezetymib w osoczu krwi stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu wykrywano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu.

Symwastatyna

Po doustnym podaniu ludziom znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki wydzielane jest z moczem a 60% z kałem. Zawartość wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydzielone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu. Po podaniu dożylnym metabolitu beta-hydroksykwasu, przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalane z moczem w postaci inhibitorów.

Symwastatyna jest aktywnie transportowana do hepatocytów przez białko transportujące OATP1B1.

Szczególne grupy pacjentów:

Dzieci i młodzież

Wchłanianie i metabolizm ezetymibu są zbliżone u dzieci i młodzieży (10 do 18 lat) oraz u dorosłych. Nie stwierdzono znamiennych różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych pomiędzy młodzieżą a dorosłymi w przeliczeniu na całkowity ezetymib. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych w populacji dzieci w wieku < 10 lat. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży obejmuje pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub sitosterolemią. (Patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Stężenie ezetymibu całkowitego w osoczu krwi u osób w wieku podeszłym (co najmniej 65 lat) jest około 2 razy większe niż u osób młodych (18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa są porównywalne podczas stosowania ezetymibu u osób w podeszłym wieku i u osób młodszych. (Patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnia wartość AUC całkowitego ezetymibu była zwiększona o około 1,7 razy u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14-dniowym badaniu, w którym podawano dawki wielokrotne leku (10 mg na dobę) pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh), stwierdzono zwiększenie średniego AUC całkowitego ezetymibu o około 4 razy pomiędzy dobą 1. i 14. w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby. Ze względu na to, że nie jest znany wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością

wątroby (> 9 punktów wg skali Child-Pugh) nie zaleca się stosowania ezetymibu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność nerek

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek (n=8, średni klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), średnie AUC całkowitego ezetymibu zwiększyło się około 1,5 razy w porównaniu z osobami zdrowymi (n=9). (Patrz punkt 4.2).

U dodatkowego pacjenta uczestniczącego w tym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki, otrzymującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stężenie ezetymibu całkowitego zwiększyło się 12-krotnie.

Symwastatyna

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stężenia całkowite inhibitorów w osoczu po podaniu pojedynczej dawki inhibitora reduktazy HMG-CoA były około dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników.

Płeć

U kobiet stwierdzono nieco większe (około $< 20\%$) stężenia całkowite ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i profilu bezpieczeństwa u mężczyzn i kobiet leczonych ezetymibem.

Polimorfizm SLCO1B1

Nosiciele genotypu SLCO1B1 allelu c.521T>C mają niższą aktywność białka OATP1B1. Średnie narażenie (AUC) na główny aktywny metabolit, kwas symwastatyny wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) i 221% u homozygotycznych (CC) w porównaniu do pacjentów, którzy są nosicielami najczęściej występującego genotypu (TT). Obecność allelu C stwierdza się u 18% populacji europejskiej. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększenia narażenia na symwastatynę, co może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Etibax SV

W badaniach dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu i symwastatyny zaobserwowane działania toksyczne były w zasadzie takie, jak wywoływane zazwyczaj przez statyny. Niektóre z działań toksycznych były bardziej nasilone niż te występujące podczas stosowania statyn w monoterapii. Przypisuje się to wystąpieniu interakcji farmakokinetycznych i (lub) farmakodynamicznych w przypadku leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych takie interakcje nie występowały. U szczurów miopatie występowały jedynie po narażeniu na dawki kilkakrotnie przewyższające dawkę terapeutyczną stosowaną u ludzi (dawki większe około 20 razy od wartości AUC dla symwastatyny i dawki większe 1800 razy od wartości AUC dla aktywnego metabolitu). Nie ma dowodów na to, że równoczesne stosowanie ezetymibu wpływa na możliwość wywoływania działań toksycznych przez symwastatynę.

Podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i statyn u psów (≤ 1 AUC określonego dla ludzi), obserwowano wpływ małych dawek na wątrobę. Odnotowano wyraźne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) bez towarzyszącej martwicy tkanki wątrobowej. U psów, którym podawano jednocześnie ezetymib i symwastatynę obserwowano zmiany histopatologiczne wątroby (hiperplazję nabłonka dróg żółciowych, akumulację barwnika, nacieki komórek jednojądrzastych i obecność małych hepatocytów). Zmiany te nie postępowały w miarę wydłużania czasu podawania tych preparatów do 14 miesięcy. Po przerwaniu stosowania preparatów obserwowano zazwyczaj cofanie się zmian wątrobowych. Zmiany te odpowiadały tym opisywanym podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub wiązały się z uzyskanym u badanych psów bardzo niskim stężeniem cholesterolu.

Jednoczesne podawanie ezetymibu i symwastatyny nie wykazywało teratogenego wpływu na szczury. Zaobserwowano niewielką liczbę przypadków deformacji układu kostnego u płodów królików (zrośnięcie kręgów ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych).

W cyklu prób przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* stosowanie ezetymibu w monoterapii lub jednocześnie z symwastatyną nie wiązało się z możliwością wystąpienia działań genotoksycznych.

Ezetymib

Badania na zwierzętach dotyczące przewlekłego działania toksycznego nie określiły narządów szczególnie zagrożonych takim działaniem. U psów, którym podawano ezetymib przez cztery tygodnie ($\geq 0,03$ mg/kg na dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o 2,5 do 3,5 razy. Niemniej jednak w badaniu, w którym psom podawano lek w dawkach do 300 mg/kg na dobę przez okres jednego roku, nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na kamice żółciową, ani innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają odniesienie do ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

Wyniki długotrwałych badań dotyczących działania rakotwórczego ezetymibu były negatywne.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów, nie wykryto działania teratogenego u szczurów i królików ani wpływu na rozwój przedurodzeniowy i pourodzeniowy. Ezetymib stosowany w dawkach wielokrotnych wynoszących 1000 mg/kg na dobę przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików.

Symwastatyna

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości stwierdzono, że dla pacjenta nie występuje inne zagrożenie poza tym, jakie może wyniknąć z samego mechanizmu działania.

Po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny, zarówno u szczurów jak i królików, nie stwierdzono zniekształceń płodów i wpływu na płodność, funkcje rozrodcze lub rozwój noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylohydroksyanizol (E 320)
Kwas cytrynowy jednowodny
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna PH101
Celuloza mikrokrystaliczna PH102
Propylu galusan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry jednodawkowe OPA/Al/PCV/Al, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera: 14, 21, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 lub 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Etibax SV, 10 mg + 10 mg: pozwolenie nr

Etibax SV, 10 mg + 20 mg, pozwolenie nr

Etibax SV, 10 mg + 40 mg, pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO