

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Coltowan, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 55 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągła, płaska tabletki barwy białej o średnicy około 6 mm. Po jednej stronie wytłoczone oznaczenie „CB3”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna

Coltowan podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny.

Coltowan w monoterapii jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub ten produkt leczniczy nie jest tolerowany.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Coltowan, podawany jako lek uzupełniający pacjentom wcześniej leczonym statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną, jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1) u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome).

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Coltowan w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Coltowan oraz kontynuować ją przez cały okres leczenia.

Zalecana dawka to jedna tabletkę produktu leczniczego Coltowan 10 mg raz na dobę.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Coltowan w skojarzeniu ze statyną, należy stosować wskazaną dawkę początkową lub już ustaloną większą dawkę danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania danej statyny.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

Udowodniono korzystny wpływ produktu leczniczego Coltowan stosowanego ze statyną na dodatkową redukcję incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi wiążącymi kwasy żółciowe

Coltowan należy przyjmować ≥ 2 godziny przed lub ≥ 4 godziny po przyjęciu produktu leczniczego wiążącego kwasy żółciowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego dla pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza specjalisty.

Dzieci i młodzież w wieku ≥ 6 lat: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ezetymibu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat nie zostały ustalone. Dostępne obecnie dane opisano w punktach 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2, jednak na tej podstawie nie można opracować zaleceń dotyczących dawkowania.

Jeśli produkt leczniczy Coltowan jest podawany w skojarzeniu ze statyną, dawkowanie statyny u młodzieży należy omówić z lekarzem.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ezetymibu u dzieci w wieku < 6 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Stosowanie produktu leczniczego Coltowan nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów wg Child-Pugh) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Droga podania doustna.

Produkt leczniczy Coltowan można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W przypadku stosowania produktu leczniczego Coltowan w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) danego produktu leczniczego.

- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Coltowan i statyny w okresie ciąży i laktacji.
- Coltowan w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku jednoczesnego stosowania ze statyną, należy zapoznać się z ChPL danego produktu leczniczego.

Enzymy wątrobowe

W badaniach z grupą kontrolną, w których pacjenci przyjmowali ezetymib i statynę, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych). W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Coltowan i statyny należy przeprowadzać testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz zgodnie z zaleceniami ChPL dotyczącymi danej statyny (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 transaminaz ($\geq 3x$ 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 zostało losowo przydzielonych do leczenia skojarzeniem 10 mg ezetymibu i 20 mg symwastatyny na dobę ($n=4650$) lub placebo ($n=4620$) (średni okres obserwacji 4,9 lat), częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (≥ 3 razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych) wynosiła 0,7% dla skojarzenia ezetymibu z symwastatyną oraz 0,6% dla placebo (patrz punkt 4.8).

Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których doszło do rabdomiolizy, przyjmowała statyny jednocześnie z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano również występowanie rabdomiolizy w przypadku monoterapii oraz w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi produktami leczniczymi, których związek ze zwiększeniem ryzyka rabdomiolizy jest znany. Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) przekraczającym 10-krotnie górną granicę wartości prawidłowych, należy niezwłocznie przerwać stosowanie ezetymibu, statyn i wszelkich innych wymienionych wcześniej produktów leczniczych równocześnie przyjmowanych przez pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie produktem leczniczym Coltowan powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tklivości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

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 < 10 x 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 wynoszącą ≥ 10 x 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 zostało losowo przydzielonych do leczenia skojarzeniem 10 mg ezetymibu i 20 mg symwastatyny na dobę (n=4650) lub placebo (n=4620) (średni okres obserwacji 4,9 lat), częstość występowania miopatii i (lub) rabdomiolizy wynosiła 0,2% dla skojarzenia ezetymibu z symwastatyną oraz 0,1% dla placebo (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na to, że nie są znane skutki zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Coltovan u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku od 6 do 10 lat z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią oceniono w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni. W tej grupie wiekowej nie badano działania ezetymibu podczas stosowania powyżej 12 tygodni (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie badano stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u pacjentów w wieku od 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 punkt 4.2 oraz punkt 4.8).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat (patrz punkty 4.2 oraz 4.8.).

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

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ezetymibu w skojarzeniu z fibratami.

Jeśli u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Coltovan i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Coltowan u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Należy monitorować stężenia cyklosporyny u pacjentów przyjmujących ją w skojarzeniu z produktem leczniczym Coltowan (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego Coltowan u pacjentów leczonych warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fludionem, należy odpowiednio monitorować wartości INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany) (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje metabolizujących produkty lecznicze enzymów z grupy cytochromu P450. Nie obserwowano znamienych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ezetymibem a produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 lub 3A4 albo przez N-acetylotransferazę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji stwierdzono, że ezetymib nie ma wpływu na parametry farmakokinetyczne dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających etynyloestradiol lub lewonorgestrel), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu, podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie miała wpływu na jego dostępność biologiczną.

Produkty lecznicze zubożniające

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zubożniających zmniejszyło szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie miało wpływu na jego dostępność biologiczną. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za znamienne klinicznie.

Kolestyramina

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

Fibraty

Lekarze powinni wziąć pod uwagę możliwe ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego u pacjentów przyjmujących fenofibrat i produkt leczniczy Coltowan (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjentów przyjmujących Coltowan i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać (patrz punkt 4.8).

Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje nieznaczne zwiększenie całkowitego stężenia ezetymibu (odpowiednio o 1,5 i 1,7 razy).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu w skojarzeniu z innymi fibratami.

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniu na zwierzętach, ezetymib czasem zwiększał stężenie cholesterolu w żółci zawartej w pęcherzyku żółciowym, ale nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Ryzyko powstawania kamieni w pęcherzyku żółciowym związane z leczeniem ezetymibem nie może być wykluczone.

Statyny

Nie stwierdzono znamiennych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Cyklosporyna

W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepieniu nerki (klirens kreatyniny > 50 ml/min.), którzy przyjmowali ustaloną dawkę cyklosporyny, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu stwierdzono zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu o 3,4 razy (zakres od 2,3 do 7,9 razy) w porównaniu z grupą osób zdrowych, otrzymujących ezetymib w monoterapii z innego badania (n= 17). W innym badaniu u pacjenta po zabiegu przeszczepienia nerki, u którego rozwinęła się ciężka niewydolność nerek i który przyjmował cyklosporynę i wiele innych produktów leczniczych, wykazano zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu o 12 razy, 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 z podaniem pojedynczej dawki cyklosporyny wielkości 100 mg w dniu 7. badania spowodowało średnie zwiększenie AUC cyklosporyny o 15 % (zakres wynosił od 10% zmniejszenia do 51 % zwiększenia) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki cyklosporyny wielkości 100 mg. Nie przeprowadzono badania kontrolowanego dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Coltowan w trakcie stosowania cyklosporyny. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie Coltowan i cyklosporynę (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Coltowan w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 4.3). Należy zapoznać się z ChPL dotyczącą określonej statyny.

Ciąża

Coltowan wolno podawać kobietom w ciąży jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Brak danych klinicznych na temat stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały żadnego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego oddziaływania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Coltowan nie należy stosować w okresie laktacji. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany do mleka tych zwierząt. Nie wiadomo, czy ezetymib jest wydzielany do mleka kobiecego.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczna lista działań niepożądanych (badania kliniczne oraz doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu)

W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni, 2396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną oraz 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych w badaniach była podobna do częstości ich występowania podczas stosowania placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przzerwali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetymib i placebo.

Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (n= 2396), które pojawiły się z większą częstością, niż u pacjentów przyjmujących placebo (n= 1159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n= 11308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n = 9361). Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu uzyskano ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną.

Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Ezetymib w monoterapii		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszone łaknienie	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie twarzy; nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha; biegunka; wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Często
	niestrawność; choroba refluksowa przełyku (GERD); nudności	Niezbyt często

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów; kurcze mięśni; bóle karku	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	Często
	ból w klatce piersiowej; ból	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT; zwiększenie aktywności CPK we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Niezbyt często

Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu w skojarzeniu ze statyną

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Często
	parestezje	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej; zapalenie żołądka	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	Często
	bóle pleców; osłabienie mięśni; bóle kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie; obrzęki obwodowe	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT	Często

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu (w skojarzeniu ze statyną lub w monoterapii)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy; parestezje	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie trzustki; zaparcia	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby; kamica żółciowa; zapalenie pęcherzyka żółciowego	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień wielopostaciowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni; miopatia i (lub) rabdomioliza (patrz punkt 4.4)	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w	osłabienie	Nieznana

miejscu podania		
-----------------	--	--

Ezetymib w skojarzeniu z fenofibratem

Zaburzenia żołądka i jelit: bóle brzucha (często).

W kontrolowanym placebo klinicznym badaniu wielośrodkiem, z podwójnie ślepą próbą, uczestniczyli pacjenci z mieszaną hiperlipidemią, spośród których 625 leczonych było przez 12 tygodni, a 576 przez 1 rok. W badaniu tym, 172 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat ukończyło 12-tygodniowe leczenie, a 230 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat (w tym 109 przyjmujących ezetymib w monoterapii przez pierwszych 12 tygodni) ukończyło leczenie trwające 1 rok. Celem badania nie było porównanie leczonych grup pacjentów pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych. Wskaźnik występowania (przedział ufności 95%) klinicznie znamiennego zwiększenia (> 3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, podczas kolejnych oznaczeń) aktywności aminotransferaz w surowicy wynosił odpowiednio 4,5% (1,9; 8,8) dla fenofibratu stosowanego w monoterapii i 2,7% (1,2; 5,4) dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem, dostosowany do odpowiedzi na leczenie. Natomiast wskaźnik występowania przypadków wycięcia pęcherzyka żółciowego wynosił odpowiednio, dla fenofibratu stosowanego w monoterapii 0,6% (0,0; 3,1) i dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem 1,7% (0,6; 4,0) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat)

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 10 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub nierodzinną (n=138) obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥ 3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, podczas kolejnych oznaczeń) u 1,1% pacjentów (1 osoba) w grupie stosującej ezetymib w porównaniu do 0% pacjentów w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności CPK (≥ 10 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych). Nie zgłaszano przypadków miopatii.

W osobnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 248), u 3% pacjentów (4 osoby) leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną obserwowano podwyższenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥ 3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, podczas kolejnych oznaczeń) w porównaniu z 2% pacjentów (2 osoby) z grupy stosującej symwastatynę w monoterapii; podwyższenie aktywności CPK (≥ 10 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych) stwierdzono odpowiednio u 2% (2 pacjentów) i 0% uczestników badania. Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

Te badania nie były dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych.

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 $\geq 10x$ 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 wynoszącą $\geq 10x$ GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i $< 10x$ GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK $\geq 10\ 000$ j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek. Częstość występowania kolejnych

wzrostów poziomu aminotransferaz ($\geq 3x$ 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.

Przewlekła choroba nerek

W badaniu SHARP (ang. Study of Heart and Renal Protection; patrz punkt 5.1) obejmującym ponad 9000 pacjentów otrzymujących codziennie produkt złożony zawierający 10 mg ezetymibu i 20 mg symwastatyny (n=4650), albo placebo (n=4620) profile bezpieczeństwa były porównywalne w okresie obserwacji o medianie 4,9 lat. W badaniu tym rejestrowano jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane i przypadki przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wskaźniki przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych były porównywalne (10,4% u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną, 9,8% u pacjentów otrzymujących placebo).

Częstość występowania miopatii i (lub) rabdomiolizy wynosiła 0,2% u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną i 0,1% u pacjentów otrzymujących placebo. Do zwiększenia aktywności aminotransferaz (>3 x górna granica normy) doszło u 0,7% pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia częstości występowania określonych wcześniej zdarzeń niepożądanych, takich jak nowotwory (9,4% w grupie ezetymibu z symwastatyną, 9,5% w grupie placebo), zapalenie wątroby, cholecystektomia lub powikłania kamicy żółciowej czy zapalenie trzustki.

Wpływ na parametry laboratoryjne

W badaniach z grupą kontrolną, w których produkt leczniczy był stosowany w monoterapii, częstość występowania klinicznie znamiennego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT 3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych) była podobna w grupie przyjmujących ezetymib (0,5 %) oraz placebo (0,3 %). W badaniach, w których produkty lecznicze stosowano w skojarzeniu, częstość występowania wspomnianego uprzednio zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4 % w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bez objawów; nie stwierdzano cech zastoju żółci. Aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu przyjmowania produktów leczniczych albo podczas dalszego ich stosowania (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CPK przekraczające 10 razy górną granicę wartości prawidłowych u 4 spośród 1647 (0,2 %) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statyny w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statyny. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rabdomiolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub wyłącznie statyny) (patrz punkt 4.4).

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

W badaniach klinicznych, w których dawkę dobową 50 mg ezetymibu podawano 15 zdrowym ochotnikom w okresie do 14 dni, bądź też dawkę dobową 40 mg ezetymibu podawano 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią w okresie do 56 dni, ezetymib był na ogół dobrze tolerowany. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu ezetymibu w postaci pojedynczej dawki doustnej 5 000 mg/kg u szczurów i myszy oraz 3 000 mg/kg u psów.

Odnotowano kilka przypadków przedawkowania ezetymibu: większość z nich nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Odnotowane działania niepożądane nie były poważne. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów; inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX09

Mechanizm działania

Ezetymib należy do nowej grupy produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów, które selektywnie hamują wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od innych grup produktów leczniczych zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, produktów leczniczych wiążących kwasy żółciowe (żywice), pochodnych kwasu fibrynowego, stanoli roślinnych). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, zmniejszając ilość cholesterolu transportowanego z jelit do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, a połączenie tych dwóch mechanizmów działania zapewnia uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwających 2 tygodnie badaniach klinicznych, przeprowadzonych u 18 pacjentów z hipercholesterolemią, ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54% w porównaniu z placebo.

Działanie farmakodynamiczne

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić czy działanie ezetymibu hamujące wchłanianie cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C14, nie miał za to wpływu na wchłanianie trójglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zapadalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia zmieniają się proporcjonalnie do stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, a odwrotnie proporcjonalnie do stężenia cholesterolu HDL.

Podawanie produktu leczniczego Coltovan ze statyną skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W kontrolowanych badaniach klinicznych ezetymib stosowany w monoterapii znacząco zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B (Apo B) oraz trójglicerydów, a także zwiększał stężenie cholesterolu HDL u pacjentów z hipercholesterolemią.

Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 8 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, wzięło udział 769 pacjentów z hipercholesterolemią, którzy przyjmowali statynę w monoterapii i u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu LDL (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], w zależności od stężenia początkowego) wg National Cholesterol Education Program (NCEP). Pacjentów losowo dobrano do grup przyjmujących ezetymib w dawce 10 mg lub placebo, w skojarzeniu ze stosowaną już statyną.

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu LDL (ok. 82%), znamienne więcej pacjentów przyjmujących ezetymib uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL na zakończenie okresu obserwacji niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo, odpowiednio 72 % i 19 %. Znaczne różnice obserwowano również w redukcji stężenia cholesterolu LDL (25% i 4%, odpowiednio u pacjentów przyjmujących ezetymib i placebo). Ponadto dołączenie ezetymibu do leczenia statyną znacząco zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i trójglicerydów, a także zwiększało stężenie cholesterolu HDL, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Dołączenie do leczenia statyną ezetymibu lub placebo zmniejszało medianę stężenia białka C-reaktywnego odpowiednio o 10% lub 0%, w porównaniu z wartościami początkowymi.

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych przez 12 tygodni u 1719 pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, obserwowano znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (o 13%), cholesterolu LDL (o 19%), apolipoproteiny B (o 14%) oraz trójglicerydów (o 8%), a także zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (o 3%) po zastosowaniu ezetymibu w dawce 10 mg, w porównaniu z grupą placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na osoczowe stężenie rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D i E oraz na czas protrombinowy, a także, podobnie jak inne produkty lecznicze zmniejszające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów sterydowych kory nadnerczy.

W wielośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu klinicznym (ENHANCE) 720 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podzielono losowo do leczenia ezetymibem 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg (n = 357) lub samą symwastatyną w dawce 80 mg (n = 363) przez 2 lata. Głównym celem tego badania była ocena wpływu terapii skojarzonej ezetymibem/symwastatyną na grubość kompleksu blaszki wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (intima-media thickness; IMT) w porównaniu z monoterapią symwastatyną. Znaczenie tego markera zastępczego dla zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej wciąż nie zostało potwierdzone.

Główny punkt końcowy, zmiana średniej IMT wszystkich 6 odcinków tętnicy szyjnej, oceniana na podstawie badania USG w prezentacji B, nie różniła się istotnie (p = 0,29) między dwoma ocenianymi grupami. W czasie dwuletniej obserwacji w grupie ezetymibu 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg grubość kompleksu blaszki wewnętrznej i środkowej zwiększyła się o 0,0111 mm zaś w grupie samej symwastatyny 80 mg o 0,0058 mm (wyjściowa średnia IMT tętnicy szyjnej wynosiła w tych grupach odpowiednio 0,68 mm i 0,69 mm).

Ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg zmniejszał stężenie cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego, Apo B i trójglicerydów istotnie silniej niż symwastatyna 80 mg. Procentowy wzrost stężenia cholesterolu HDL był podobny w obu badanych grupach. Działania niepożądane

opisywane w przypadku ezetymibu 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg pokrywały się z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym 138 pacjentów (59 chłopców i 79 dziewcząt) w wieku od 6 do 10 lat (średni wiek 8,3 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub nierodzinną, z wyjściowymi stężeniami cholesterolu LDL między 3,74 a 9,92 mmol/l, przydzielono losowo na okres 12 tygodni do grupy leczonej ezetymibem w dawce 10 mg lub do grupy otrzymującej placebo.

W tygodniu 12. ezetymib istotnie zmniejszył stężenie cholesterolu całkowitego (-21% w porównaniu z 0%), cholesterolu LDL (-28% w porównaniu z -1%), Apo B (-22% w porównaniu z -1%) i cholesterolu nie-HDL (-26% w porównaniu z 0%) w porównaniu z placebo. Wyniki dla TG i cholesterolu HDL były porównywalne w obu grupach badania (odpowiednio -6% w porównaniu z +8% i +2% w porównaniu z +1%).

W wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu klinicznym, 142 chłopców (faza II lub wyższa wg Tannera) i 106 dziewczynek po pierwszej miesiączce, w wieku od 10 do 17 lat (średni wiek 14,2 lat), z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. heterozygous familial hypercholesterolemia; HeFH) i z wyjściowymi stężeniami cholesterolu LDL między 4,1 a 10,4 mmol/l podzielono losowo do leczenia ezetymibem w dawce 10 mg podawanym jednocześnie z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) lub do leczenia samą symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) przez okres 6 tygodni, po którym to okresie przez kolejne 27 tygodni stosowano albo ezetymib z 40 mg symwastatyny, albo tylko 40 mg symwastatyny a następnie, przez kolejne 20 tygodni stosowano w ramach próby otwartej ezetymib z symwastatyną (10 mg, 20 mg lub 40 mg).

Po 6 tygodniach ezetymib podawany jednocześnie z symwastatyną (wszystkie dawki) istotnie zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego (38% w porównaniu z 26%), cholesterolu LDL (49% w porównaniu z 34%), Apo B (39% w porównaniu z 27%) i cholesterolu nie-HDL (47% w porównaniu z 33%) w porównaniu z samą symwastatyną (wszystkie dawki). Wyniki dotyczące stężenia trójglicerydów i cholesterolu HDL w obu ocenianych grupach były podobne (odpowiednio -17% w porównaniu z -12% i +7% w porównaniu z +6%). Wyniki w 13. tygodniu były zgodne z wynikami z 6 tygodnia; istotnie więcej pacjentów otrzymujących ezetymib łącznie z 40 mg symwastatyny (62%) osiągnęło idealny cel leczenia według NCEP AAP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) dla cholesterolu LDL w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 40 mg symwastatyny (25%). W tygodniu 53, na koniec badania otwartego stanowiącego przedłużenie podwójnie ślepej próby, wpływ ocenianego leczenia na parametry lipidowe utrzymywał się.

U dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat nie badano bezpieczeństwa i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z symwastatyną w dawkach powyżej 40 mg na dobę. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z symwastatyną u pacjentów pediatrycznych w wieku < 10 lat. Nie badano czy długotrwałe leczenie ezetymibem pacjentów poniżej 17 lat wpływa na redukcję zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Badanie IMPROVE-IT było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, z podwójnie ślepa próbą i z kontrolą aktywną, przeprowadzonym z udziałem 18 144 pacjentów włączonych do badania w ciągu 10 dni od hospitalizacji z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OZW, tj. ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej). W dniu przyjęcia do szpitala z powodu OZW u pacjentów, którzy nie stosowali leczenia obniżającego poziom lipidów, stężenie cholesterolu LDL wynosiło ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), a u pacjentów, którzy stosowali leczenie obniżające poziom 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.

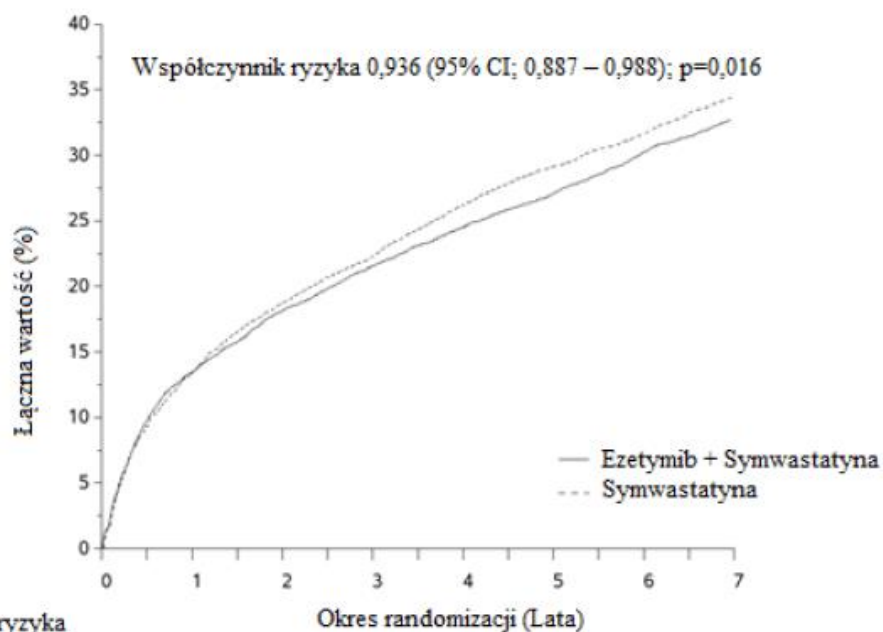
Średnia wieku pacjentów wynosiła 63,6 lat. 76% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% pacjentów było rasy białej, a 27% pacjentów chorowało na cukrzycę. Średnie stężenie cholesterolu LDL w czasie wystąpienia incydentu kwalifikującego do badania u pacjentów stosujących leczenie obniżające poziom lipidów (n=6390) i u tych, którzy nie stosowali leczenia obniżającego poziom lipidów (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. Poziom lipidów badano na ogół u pacjentów, którzy w dalszym ciągu stosowali 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 jakakolwiek procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona przynajmniej 30 dni po losowym przydzieleniu leczenia) oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Badanie wykazało, że leczenie ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną pozwalało uzyskać dodatkowe korzyści w zmniejszeniu pierwszorzędowego 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 Rycina 1 i Tabela 1.). Oczekuje się, że w przypadku jednoczesnego podawania innych statyn o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych korzyści te będą zbliżone. 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 krwotoczego 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.

Rycina 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



Pacjenci w grupie ryzyka	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetymib + Symwastatyna	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Symwastatyna	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabela 1: Poważne incydenty sercowo-naczyniowe u wszystkich przydzielonych 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	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 0,980)	0,052

przypadki udaru (zakończone i niezakończone zgonem)						1,001)
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 niedokrwieny mózgu lub udar nieokreślonego rodzaju.

Zapobieganie poważnym zdarzeniom naczyniowym w przewlekłej chorobie nerek

Badanie SHARP było wielonarodowym, randomizowanym badaniem, z grupą kontrolną placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z których w chwili rozpoczęcia badania 1/3 była poddawana hemodializie. 4650 pacjentów przydzielono do grupy leczonej produktem złożonym zawierającym skojarzenie ezetymibu i symwastatyny w stałej dawce 10/20 mg, a 4620 do grupy placebo. Obserwację prowadzono średnio przez 4,9 roku. Średnia wieku pacjentów wynosiła 62 lata, 63% uczestników stanowili mężczyźni, 72% osób było rasy białej, u 23% stwierdzono cukrzycę, a w przypadku pacjentów niedializowanych średnia szacunkowa szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. eGFR, estimated glomerular filtration rate) wynosiła 26,5 ml/min/1,73 m². W kryteriach przystąpienia do badania nie uwzględniono parametrów lipidowych. Średnie wyjściowe stężenie frakcji cholesterolu LDL wynosiło 108 mg/dl. Po upływie jednego roku, w tym u pacjentów nie przyjmujących już badanego produktu leczniczego, stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się względem placebo o 26% w grupie leczonej symwastatyną w monoterapii w dawce 20 mg i o 38% w grupie stosującej ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg.

Porównaniem pierwotnym określonym w protokole badania SHARP była analiza wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem „poważnych zdarzeń naczyniowych” (zdefiniowanych jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowych, udar mózgu lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacji) wyłącznie u tych pacjentów przydzielanych w sposób losowy na początku do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną (n=4193) lub do grupy placebo (n=4191). W analizach wtórnych uwzględniono tę samą kombinację zdarzeń, którą analizowano w całej kohorcie pacjentów przydzielanych w sposób losowy (w chwili rozpoczęcia badania lub po upływie 1 roku) do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną (n=4650) lub do grupy placebo (n=4620), a także poszczególne składowe tej kombinacji.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że stosowanie ezetymibu w skojarzeniu 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 ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną), przy czym ryzyko względne zmniejszyło się o 16% (p=0,001).

Jednakże plan tego badania nie pozwala na odrębną ocenę wpływu ezetymibu na skuteczność w zakresie istotnego zmniejszenia ryzyka występowania poważnych zdarzeń naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

W Tabeli 2 przedstawiono poszczególne zdarzenia opisywane jako poważne incydenty naczyniowe, stwierdzone u pacjentów przydzielanych w sposób losowy. Stosowanie ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu oraz wykonania

jakiegokolwiek procedury rewaskularyzacji, przy nieistotnych różnicach liczbowych na korzyść ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w odniesieniu do zdarzeń w postaci zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem i zgonu z przyczyn sercowych.

Tabela 2: Poważne zdarzenia naczyniowe stwierdzone u wszystkich przydzielanych w sposób losowy pacjentów w badaniu SHARP^a z podziałem na grupy leczenia

<u>Wynik</u>	Ezetymib 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 20 mg (N=4650)	<u>Placebo</u> (N=4620)	<u>Współczynnik ryzyka</u> (95% CI)	<u>Wartość P</u>
Poważne zdarzenia naczyniowe	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	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	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 (0,68-0,93)	0,004
Duże zdarzenia miażdżycowe (ang. MAE, major atherosclerotic events) ^b	526(11,3%)	619(13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analiza wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem z uwzględnieniem wszystkich uczestników badania SHARP przydzielanych w sposób losowy do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną lub do grupy placebo w chwili rozpoczęcia badania lub po upływie 1 roku.

^b MAE: zdefiniowane jako złożony punkt końcowy obejmujący zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon z przyczyn wieńcowych, niekrwotoczny udar mózgu lub jakąkolwiek procedurę rewaskularyzacji.

W przypadku pacjentów, u których wyjściowe stężenie cholesterolu LDL było mniejsze (< 2,5 mmol/l) oraz pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania poddawani byli dializie, całkowite zmniejszenie stężenia frakcji cholesterolu LDL uzyskane za pomocą ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną było mniejsze niż w przypadku pozostałych pacjentów i, analogicznie, zmniejszenie ryzyka w obu tych grupach było relatywnie osłabione.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, trwającym 12 tygodni, wzięło udział 50 pacjentów z rozpozną klinicznie i (lub) na podstawie badań genetycznych, homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, przyjmujących atorwastatynę lub symwastatynę (w dawce 40 mg) w monoterapii lub w połączeniu z aferezą LDL. Jednoczesne stosowanie ezetymibu z atorwastatyną (w dawce 40 lub 80 mg) lub symwastatyną (w dawce 40 lub 80 mg) powodowało

znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (o 15%), w porównaniu z przyjmowaniem zwiększonych dawek atorwastatyny lub symwastatyny (z 40 mg do 80 mg) w monoterapii.

Zwężenie zastawki aorty

Badane Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) było wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym, z medianą czasu trwania 4,4 lat i udziałem 1873 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej (ang. aortic stenosis; AS), udokumentowanym poprzez maksymalną prędkość przepływu w badaniu dopplerowskim między 2,5 a 4,0 m/s. Do badania włączono wyłącznie tych pacjentów, którzy nie wymagali leczenia statyną w celu zmniejszenia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej na tle miażdżycy. Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej placebo lub ezetimib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg na dobę.

Głównym punktem końcowym były rozpatrywane łącznie poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (major cardiovascular event; MCE), takie jak zgon sercowo-naczyniowy, operacja wymiany zastawki aortalnej (ang. aortic valve replacement; AVR), zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure; CHF) na skutek progresji AS, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, operacja pomostowania tętnic wieńcowych (ang. coronary artery bypass grafting; CABG), przeszkońska interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention; PCI), hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej oraz niekrwotoczny udar mózgu. Głównymi dodatkowymi punktami końcowymi były różne zestawienia zdarzeń wymienionych jako kategorie wchodzące w skład głównego punktu końcowego.

W porównaniu z placebo leczenie ezetimibem/symwastatyną w dawce 10/40 mg nie powodowało istotnego zmniejszenia ryzyka MCE. Główny punkt końcowy wystąpił u 333 pacjentów (35,3%) w grupie ezetimibu/symwastatyny i u 355 pacjentów (38,2%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka w grupie ezetimibu/symwastatyny 0,96; 95% przedział ufności 0,83 do 1,12; $p = 0,59$). Operację wymiany zastawki aortalnej przeprowadzono u 267 pacjentów (28,3%) w grupie ezetimibu/symwastatyny i u 278 pacjentów (29,9%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka 1,00; 95% przedział ufności 0,84 do 1,18; $p = 0,97$). Niedokrwiennie zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów z grupy ezetimibu/symwastatyny ($n = 148$) niż z grupy placebo ($n=187$) (współczynnik ryzyka 0,78; 95% przedział ufności 0,63 do 0,97; $p = 0,02$), głównie z powodu mniejszej liczby pacjentów poddanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych.

Nowotwory występowały częściej w grupie ezetimibu/symwastatyny (105 w porównaniu z 70, $p=0,01$). Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest pewne, gdyż w większym badaniu SHARP całkowite liczby pacjentów z nowo rozpoznany nowotworem (438 w grupie ezetimibu/symwastatyny w porównaniu z 439 w grupie placebo) nie różniły się. Ponadto w badaniu IMPROVE-IT całkowita liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym nowotworem złośliwym (853 w grupie ezetimibu/symwastatyna w stosunku do 863 w grupie otrzymującej tylko symwastatynę) nie różniła się znacząco, a więc wyniki badania SEAS nie zostały potwierdzone w badaniu SHARP lub IMPROVE-IT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ezetimib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetimibu). Glukuronian ezetimibu osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) średnio w ciągu 1-2 godzin, natomiast ezetimib w ciągu 4-12 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna ezetimibu nie może być określona, ponieważ jest on praktycznie nierozpuszczalny w wodnych roztworach do wstrzykiwań.

Przyjmowanie produktu leczniczego podczas posiłku (wysokotłuszczowego lub beztłuszczowego) nie miało wpływu na dostępność biologiczną ezetimibu podczas podawania w postaci tabletek o mocy 10 mg. Ezetimib może być przyjmowany z posiłkiem lub na czczo.

Dystrybucja

Ezetymib i glukuronian ezetymibu wiążą się z ludzkimi białkami osocza odpowiednio w 99,7% oraz w 88-92%.

Metabolizm

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie przez sprzężanie z glukuronianem (reakcja fazy II), a następnie jest wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków obserwowano również nieznaczny metabolizm oksydacyjny (reakcja fazy I). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są głównymi pochodnymi produktu leczniczego wykrywalnymi w osoczu, stanowiącymi odpowiednio ok. 10-20% i 80-90% całkowitego stężenia produktu leczniczego w osoczu. Obydwie postacie produktu leczniczego są powoli wydalone z osocza przy znaczącym udziale krążenia jelitowo-wątrobowego. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi ok. 22 godziny.

Eliminacja

Po doustnym podaniu ezetymibu znakowanego izotopem węgla C¹⁴ (w dawce 20 mg) ludziom, całkowity ezetymib stanowił ok. 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej w osoczu. W ciągu dziesięciodniowej zbiórki, około 78% całkowitej ilości izotopu promieniotwórczego zostało wydalone z kałem, zaś 11% z moczem. Po 48 godzinach od podania produktu leczniczego nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ezetymibu jest podobna u dzieci ≥ 6 lat i u dorosłych. Brak danych dotyczących farmakokinetyki produktu leczniczego u dzieci w wieku < 6 lat. Doświadczenie kliniczne obejmuje dzieci i młodzież z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu było około dwukrotnie większe u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u młodszych osób (od 18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa były porównywalne po zastosowaniu ezetymibu w obu grupach. W związku z tym nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 lub 6 punktów wg skali Child-Pugh), stwierdzono około 1,7-krotne zwiększenie średniej wartości pola pod krzywą (AUC) dla całkowitego ezetymibu, w porównaniu ze zdrowymi osobami. W 14-dniowym badaniu, w którym podawano dawki wielokrotne produktu leczniczego (10 mg na dobę) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 7 do 9 punktów wg skali Child-Pugh), średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 4-krotnie między pierwszym, a czternastym dniem badania, w porównaniu ze zdrowymi osobami. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Ze względu na brak danych dotyczących wpływu zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi (> 9 punktów wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania ezetymibu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n=8, średni klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min./1,73 m²), średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami (n=9). Różnice te nie są istotne klinicznie i nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U jednego pacjenta biorącego udział w tym badaniu (poddanego przeszczepieniu nerki i przyjmującego wiele produktów leczniczych, w tym cyklosporynę) stwierdzono 12-krotne zwiększenie ekspozycji na całkowity ezetymib.

Płeć

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu jest nieco większe (o około 20%) u kobiet, niż u mężczyzn. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego były porównywalne u kobiet i u mężczyzn leczonych ezetymibem. Nie ma zatem potrzeby dostosowania dawkowania w zależności od płci pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące przewlekłego działania toksycznego nie wskazały na istnienie narządów narażonych na takie działanie. 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. W badaniu trwającym rok, przeprowadzonym u psów otrzymujących ezetymib w dawkach do 300 mg/kg/dobę, nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania kamicy żółciowej lub innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają jakieś odniesienie do ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania ezetymibu.

W badaniach, w których ezetymib stosowany był w skojarzeniu ze statynami, działania toksyczne były typowe, jak przy stosowaniu statyn. Niektóre z tych działań były nasilone przy skojarzonym stosowaniu produktów leczniczych w porównaniu ze stosowaniem statyn w monoterapii. Efekt ten ma związek z farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi interakcjami pomiędzy produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu skojarzonym. Nie obserwowano takich interakcji podczas badań klinicznych. Miopatia występowała u szczurów dopiero po podaniu dawek kilkakrotnie większych od dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi (około 20-krotnie większa wartość AUC dla statyn oraz 500-2000 razy większa wartość AUC dla czynnych metabolitów ezetymibu).

W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzono działania genotoksycznego ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami. Wyniki badań rakotwórczego działania ezetymibu podczas długotrwałego stosowania były negatywne.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów, jak również nie wykazywał działania teratogennego na szczury czy króliki, nie miał też wpływu na rozwój zarodków i noworodków. Ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych szczurów i królików podczas stosowania wielokrotnych dawek po 1000 mg/kg/dobę. Nie zaobserwowano działania teratogennego u szczurów podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną. U ciężarnych królików odnotowano niewielką liczbę zaburzeń rozwoju kośćca płodu (połączenie kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych). Stosowanie ezetymibu w skojarzeniu z lowastatyną wywierało działanie letalne na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Magnezu stearynian
Powidon (K29/32)
Sodu laurylosiarczan
Kroskarmeloza sodowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PE/PVDC/PE/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. W pudełku znajduje się 15, 30, 45, 60 lub 90 tabletek oraz ulotka dla pacjenta.

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

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
tel.: (22) 755 50 81

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23108

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016-04-07
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31-10-2019