

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ezolip, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 69,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub białawe tabletki w kształcie kapsułki o wymiarach około 8 x 4 x 2,6 mm, płaskie, tabletki niepowlekane o ściętej krawędzi z wytłoczonym "G" po jednej stronie tabletki i "44" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna

Ezolip 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 stosowanie samej statyny okazało się niewystarczająco skuteczne.

Ezolip 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

Ezolip podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych 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

Ezolip 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).

Homozygotyczna sitosterolemia (fitosterolemia)

Ezolip jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną sitosterolemią rodzinną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Ezolip przyjmuje się doustnie. Zalecana dawka to jedna tabletką 10 mg raz na dobę.

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

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezolip w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę początkową lub już ustaloną wyższą 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 Ezolip 10 mg stosowanego ze statyną o udokumentowanych korzyściach sercowo-naczyniowych 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

Ezolip należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu produktu leczniczego wiążącego kwasy żółciowe.

Osoby 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 i powyżej: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Dzieci w wieku poniżej 6 lat: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ma 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 Ezolip nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężkimi (>9 punktów wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. (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).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W przypadku stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla danej statyny.

W okresie ciąży i karmienia piersią leczenie ezetymibem w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane.

Ezetymib w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z ChPL danego produktu leczniczego.

Enzymy wątrobowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których pacjenci przyjmowali ezetymib w skojarzeniu ze statyną, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych). W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu 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 ($\geq 3 \times$ 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 z udziałem ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę ($n=4650$) lub placebo ($n=4620$) (średni czas obserwacji 4,9 roku). Częstość występowania kolejnych zwiększeń aktywności aminotransferaz ($> 3 \times$ GGN) wynosiła 0,7% dla ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną i 0,6% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy podczas stosowania ezetymibu. Większość pacjentów, u których doszło do rhabdomyolizy przyjmowała statynę w skojarzeniu z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano również występowanie rhabdomyolizy w przypadku monoterapii oraz w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi produktami leczniczymi, których związek ze zwiększeniem ryzyka rhabdomyolizy jest znany. Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) przekraczającym 10 razy górną granicę wartości prawidłowych, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania ezetymibu, statyn i każdego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego z opisanej wyżej grupy. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie ezetymibem powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłaszania wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tkliwości 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 $\geq 10 \times$ GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące ≥ 5 i $< 10 \times$ GGN. Częstość występowania rhabdomyolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rhabdomyolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącej $\geq 10 \times$ 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. (Patrz punkt 4.8.).

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n=4650) lub placebo (n=4620) (średni czas obserwacji 4,9 roku). Częstość występowania miopatii i (lub)/ rhabdomyolizy wynosiła 0,2% w grupie stosującej ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną i 0,1% w grupie przyjmującej placebo (patrz punkt 4.8).

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 ezetymibu u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku 6 do 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub nierodzinną oceniono w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo. W tej grupie wiekowej nie oceniano działania ezetymibu stosowanego przez okres ponad 12 tygodni (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie badano 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 miesięczkowego 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 podawanego w skojarzeniu z symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat.

Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny wpływu ezetymibu podawanego 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 dorosłym.

Fibraty

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

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

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność na początku stosowania ezetymibu u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Należy monitorować stężenia cyklosporyny u pacjentów przyjmujących ezetymib i cyklosporynę (patrz punkt 4.5).

Substancje przeciwzakrzepowe

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

Substancja pomocnicza

Ezolip zawiera laktozę

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

Ezolip zawiera sól

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 znamiennych 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 zmniejszało 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 ezetymib (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjentów przyjmujących ezetymib 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). Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni w pęcherzyku żółciowym związanego z leczeniem ezetymibem.

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 3,4-krotne (zakres od 2,3 do 7,9 razy) zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu 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 rozwinęły się ciężkie zaburzenia czynności nerek i który przyjmował cyklosporynę i wiele innych produktów leczniczych, wykazano 12-krotne zwiększenie ekspozycji na całkowity ezetymib w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą 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 ezetymibem w trakcie stosowania cyklosporyny. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie ezetymib 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 włączono leczenie ezetymibem. W przypadku stosowania ezetymibu jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie ezetymibu w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy zapoznać się z ChPL dotyczącą określonej statyny.

Ciąża

Ezetymib 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 wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ezetymibu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. 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 samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku 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

Tabelaryczny wykaz 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, 11 308 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 przerwali 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=11 308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n=9361). Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu pochodzą ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych ezetymibu (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną) oraz działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, pochodzące ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Działania te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1

Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	
Nieznana	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy
Niezbyt często	parestezje
Nieznana	zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	nagłe zaczerwienienie twarzy; nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	kaszel

Nieznana	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	bóle brzucha; biegunka; wzdęcia z oddawaniem wiatrów
Niezbyt często	niestrawność, choroba refluksowa przełyku; nudności; suchość w jamie ustnej; zapalenie żołądka
Nieznana	zapalenie trzustki; zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	zapalenie wątroby; kamica żółciowa; zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	świąd, wysypka, pokrzywka
Nieznana	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle mięśni
Niezbyt często	bóle stawów; kurcze mięśni; bóle karku; bóle pleców; osłabienie mięśni; bóle kończyn
Nieznana	bóle mięśni; miopatia i (lub) rabdomioliza (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	ból w klatce piersiowej; ból; osłabienie; obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	
Często	zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT
Niezbyt często	zwiększenie aktywności CPK we krwi; zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

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 znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (> 3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, podczas kolejnych oznaczeń) 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 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 $\geq 10x$ 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 transaminaz ($\geq 3x$ GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3%. (Patrz punkt 4.4.). 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 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 jakichkolwiek 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) rhabdmiolizy 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 znaczącego 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 zastojów 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 ezetymib w monoterapii w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statynę w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statynę. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rhabdomyolizy związanych ze stosowaniem produktu zawierającego ezetymib 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, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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), który 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 ezetymibu ze statyną skutecznie zmniejsza ryzyko 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 lub w skojarzeniu ze statyną 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 ślełą 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 przydzielono 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 ezetymibu lub placebo do trwającego leczenia statyną zmniejszało medianę stężenia białka C-reaktywnego odpowiednio o 10% lub 0%, w porównaniu z wartościami początkowymi.

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą 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 środki zmniejszające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów sterydowych kory nadnerczy.

W wielośrodkowym, podwójnie ślełym, 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 dwiema 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 były zgodne z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, 138 pacjentów (59 chłopców i 79 dziewcząt), w wieku od 6 do 10 lat (średnia wieku 8,3 lat) z heterozygotyczną rodzinną lub nie-rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) z początkowym stężeniem LDL-C pomiędzy 3,74 i 9,92 mmol/l przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg lub placebo przez 12 tygodni.

W 12 tygodniu wykazano, że ezetymib w porównaniu z placebo znacząco obniżał stężenie cholesterolu całkowitego (-21% w porównaniu z 0%), LDL-C (-28% w porównaniu z -1%), Apo B (-22% w porównaniu z -1%) i nie-HDL-C (-26% w porównaniu z 0%). W odniesieniu do stężenia trójglicerydów (TG) i HDL-C wyniki otrzymane w obu grupach leczonych były zbliżone (odpowiednio -6% w porównaniu z +8% i +2% w porównaniu z +1%).

W wieloośrodkowym 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 ezetymib 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 większych niż 40 mg na dobę u dzieci i młodzieży w wieku 10 do 17 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną nie były badane u dzieci w wieku <10 lat. Nie przeprowadzono oceny długoterminowej skuteczności leczenia ezetymibem u pacjentów w wieku poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Badanie IMPROVE-IT było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, 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 czasie przyjęcia do szpitala z powodu OZW u pacjentów, którzy nie przyjmowali leczenia obniżającego poziom lipidów, stężenie cholesterolu LDL wynosiło ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), a u pacjentów, którzy przyjmowali 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.

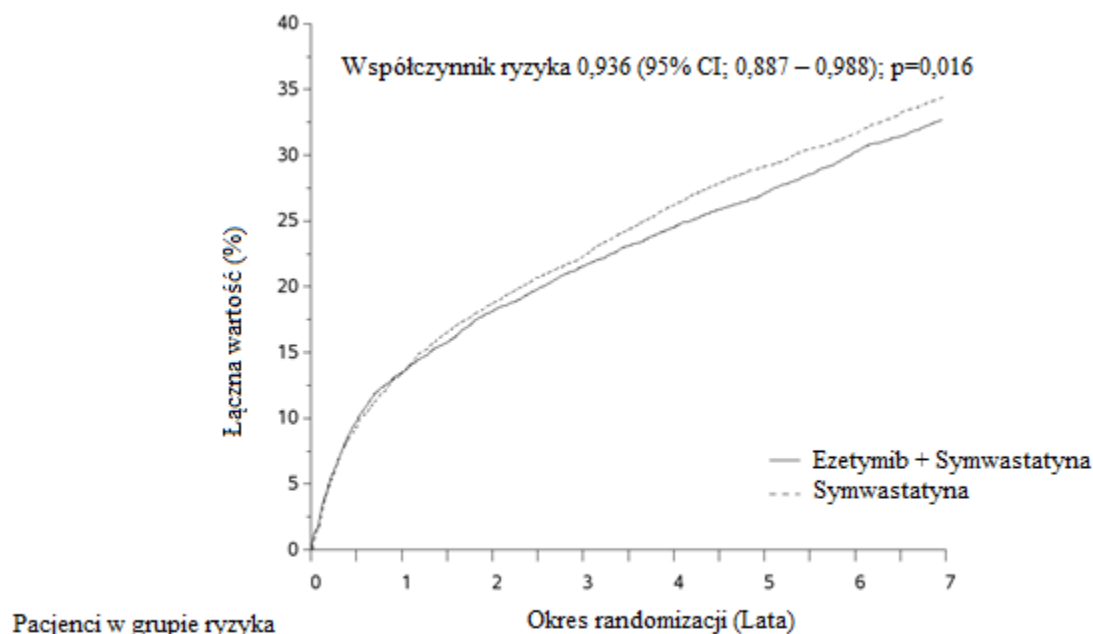
Średnia wieku pacjentów wynosiła 63,6 lat. 76% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% pacjentów było rasy białej, a 27% pacjentów chorowało na cukrzycę. Średnie stężenie cholesterolu LDL w czasie wystąpienia incydentu kwalifikującego do badania u pacjentów przyjmujących leczenie obniżające poziom lipidów (n=6390) i u tych, którzy nie przyjmowali 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 przyjmowali badane leczenie.

Na pierwszorzędkowy 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 pierwszorzędkowego 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%, $p=0,016$). Pierwszorzędkowy 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 2).

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 2). 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.

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



Ezetymib + Symwastatyna	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Symwastatyna	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabela 2

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

<u>Wynik</u>	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	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035

niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, jakkolwiek procedura rewaskularyzacji, udar mózgu niezakończony zgonem						
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 niekreślonego rodzaju.

Zapobieganie poważnym zdarzeniom naczyniowym w przewlekłej chorobie nerek

Badanie Study of Heart and Renal Protection (SHARP) było to międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie ślepe badanie kliniczne obejmujące 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z których 1/3 od początku badania była leczona dializami. W sumie 4650 zostało przydzielonych do grupy leczonej produktem złożonym, zawierającym 10 mg ezetymibu i 20 mg symwastatyny, a 4620 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. Pacjentów obserwowano przez okres czasu o medianie 4,9 lat. Średni wiek pacjentów wynosił 62 lata, 63% badanych stanowili mężczyźni, 72% były to osoby rasy białej, 23% chorzy na cukrzycę. U pacjentów, którzy nie byli dializowani średni szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate; eGFR) wynosił 26,5 ml/min/1,73 m².

Nie było ustalonych lipidowych kryteriów włączenia. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 108 mg/dl. Po roku, uwzględniając pacjentów, którzy przegrali przyjmowanie badanego produktu leczniczego, stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 26% względem placebo przy stosowaniu samej symwastatyny w dawce 20 mg i o 38% przy stosowaniu ezetymibu w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg.

Głównym porównaniem określonym w protokole badania SHARP była analiza „poważnych zdarzeń naczyniowych” (ang. major vascular event; MVE) (zdefiniowanych jako niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, zgon sercowy, udar mózgu lub zabieg rewaskularyzacji) w populacji wyodrębnionej zgodnie z zamiarem leczenia, wyłącznie u pacjentów randomizowanych początkowo do grupy terapii skojarzonej ezetymibem i symwastatyną (n=4193) lub do grupy placebo (n=4191). Analizy dodatkowe obejmowały ten sam złożony punkt końcowy analizowany dla całej kohorty randomizowanej (na początku badania lub po roku) do terapii skojarzonej ezetymibem i symwastatyną (n=4650) lub placebo (n=4620) oraz poszczególne elementy tego złożonego punktu końcowego.

Analiza głównego punktu końcowego wykazała, że ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną istotnie zmniejszał ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych (749 pacjentów z takimi zdarzeniami w grupie placebo w porównaniu z 639 pacjentami w grupie terapii skojarzonej ezetymibem i symwastatyną), z redukcją ryzyka względnego 16% (p=0,001).

Konstrukcja badania nie pozwoliła jednak na określenie udziału samego ezetymibu w skuteczności zmniejszania ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Poszczególne elementy MVE u wszystkich pacjentów objętych randomizacją przedstawiono w tabeli 3. Ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną w istotny sposób zmniejszał ryzyko udaru mózgu i konieczności rewaskularyzacji, przy nieistotnych liczbowych różnicach na korzyść terapii skojarzonej ezetymibem i symwastatyną dla niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego i zgonu sercowego.

Tabela 3

Poważne zdarzenia naczyniowe z rozdziałem na poszczególne grupy badania u wszystkich pacjentów objętych randomizacją w badaniu SHARP^a

Punkt końcowy	Ezetymib 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 20 mg (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 niezakończony zgonem	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Zgon sercowy	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Udar mózgu	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Udar niekrwotoczny	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Udar krwotoczny	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,4
Zabieg rewaskularyzacji	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Poważne zdarzenie na tle miażdżycy ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analiza w populacji wyodrębnionej zgodnie z zamiarem leczenia obejmująca wszystkich pacjentów z badania SHARP randomizowanych do grupy otrzymującej ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną lub do grupy otrzymującej placebo, czy to na początku badania, czy po roku.

^b Poważne zdarzenia na tle miażdżycy; zdefiniowane jako złożony punkt końcowy obejmujący niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, zgon wieńcowy, niekrwotoczny udar mózgu lub zabieg rewaskularyzacji.

Bezwzględne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL uzyskane podczas stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną było mniejsze u pacjentów z mniejszym wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL (<2,5 mmol/l) i u pacjentów dializowanych w momencie rozpoczynania badania w porównaniu z pozostałymi pacjentami, a redukcje ryzyka w tych 2 grupach były odpowiednio mniejsze.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, trwającym 12 tygodni, wzięło udział 50 pacjentów z rozpoznaną klinicznie i (lub) na podstawie badań genetycznych homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, przyjmujących atorwastatynę lub symwastatynę (w dawce 40 mg) w monoterapii lub w skojarzeniu z aferezą LDL lub bez. 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.

Homozygotyczna sitosterolemia (phytosterolemia)

W badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą i randomizacją, trwającym 8 tygodni wzięło udział 37 pacjentów z sitosterolemią homozygotyczną. Przydzielono ich losowo do grup przyjmujących ezetymib w dawce 10 mg (n=30) lub placebo (n=7). Niektórzy pacjenci przyjmowali także inne leki (np. statyny, żywice). Ezetymib istotnie zmniejszał stężenia dwóch najważniejszych steroli roślinnych, sitosterolu i kampesterolu, odpowiednio o 21% i o 24% od wartości wyjściowych. Nie jest znany wpływ zmniejszenia stężenia sitosterolu na zachorowalność i śmiertelność w tej populacji.

Zwężenie zastawki aorty

Badanie Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) było wieloośrodkowym, podwójnie ślepym, 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 ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był złożony punkt obejmujący poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. 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 stenozy zastawki aortalnej (ang. aortic stenosis; AS), zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, operacja pomostowania tętnic wieńcowych (ang. coronary artery bypass grafting; CABG), przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention; PCI), hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej oraz niekrwotoczny udar mózgu. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zestawienia podzbiorów określonych kategorii zdarzeń z pierwszorzędowego punktu końcowego.

W porównaniu z placebo leczenie skojarzone ezetymibem z symwastatyną w dawce 10/40 mg nie powodowało istotnego zmniejszenia ryzyka MCE. Główny punkt końcowy wystąpił u 333 pacjentów (35,3%) w grupie ezetymibu/symwastatyny i u 355 pacjentów (38,2%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka w grupie ezetymibu/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 ezetymibu/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 ezetymibu/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 ezetymibu/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 ezetymibu/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 ezetymib/symwastatyna w stosunku do 863 w grupie otrzymującej tylko symwastatinę) nie różniła się znacząco, a zatem wyniki uzyskane w badaniu SEAS nie zostały potwierdzone przez badanie SHARP lub IMPROVE-IT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Glukuronian ezetymibu osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) średnio w ciągu 1-2 godzin, natomiast ezetymib w ciągu 4-12 godzin. Bezzględna dostępność biologiczna ezetymibu 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 ezetymibu podczas podawania w postaci tabletek o mocy 10 mg. Ezetymib 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 sprzęganie 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 ludziom ezetymibu znakowanego izotopem węgla ^{14}C (w dawce 20 mg), 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 w wieku 6 lat i powyżej i u dorosłych. Brak danych dotyczących farmakokinetyki produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Doświadczenie kliniczne obejmuje dzieci i młodzież z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Osoby 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 wpływu 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
Sodu laurylosiarczan
Kroskarmeloza sodowa
Powidon (K-30)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 200 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Tylko w przypadku butelki: Zużyć w ciągu 200 dni od pierwszego otwarcia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/Aclar/Aluminium, w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 14, 28, 30, 50, 90, 98 lub 100 tabletek

Butelki z HDPE z wieczkiem z polipropylenu zabezpieczającym przed dostępem dzieci i z wkładką uszczelniającą, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23570

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.11.2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

03.05.2021