

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exebir, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 83 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe lub prawie białe, niepowlekane tabletki w kształcie kapsułki, płaskie ze ściętym brzegiem, z wytłoczonym napisem "10" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Długość: 8,2 mm

Szerokość: 4,1 mm

Grubość: 2,6 mm

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia pierwotna

Exebir stosowany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) wskazany jest wraz z dietą w leczeniu wspomagającym u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną), u których stosowanie samej statyny okazało się niewystarczająco skuteczne.

Exebir stosowany w monoterapii wskazany jest wraz z dietą w leczeniu wspomagającym u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub którzy nie tolerują statyn.

##### Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Exebir 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 (HoFH)

Exebir stosowany w skojarzeniu ze statyną wskazany jest wraz z dietą w leczeniu wspomagającym u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów można również stosować inne uzupełniające metody leczenia (np. aferzę LDL).

### Homozygotyczna sitosterolemia (fitosterolemia)

Exebir jest wskazany jako lek wspomagający dietę u pacjentów z homozygotyczną sitosterolemią rodzinną.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów we krwi i powinien ją kontynuować podczas stosowania produktu Exebir.

Produkt przyjmuje się doustnie. Zalecana dawka to jedna tabletkę produktu Exebir na dobę. Produkt Exebir można przyjmować o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez.

Jeśli produkt leczniczy stosowany jest w skojarzeniu ze statyną, należy stosować wskazaną dawkę początkową statyny lub kontynuować stosowanie ustalonej już większej dawki danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania danej statyny.

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

Udowodniono korzystny wpływ produktu leczniczego Exebir 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 lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Produkt Exebir należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.

### Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

### Dzieci i młodzież

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza specjalisty.

Dzieci i młodzież w wieku 6 lat i powyżej: Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu u dzieci i młodzieży w wieku 6 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Dzieci w wieku poniżej 6 lat: Bezpieczeństwo i skuteczność ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie zostały ustalone. 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 dawki leku. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów wg Child-Pugh) nie zaleca się stosowania produktu Exebir (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki leku (patrz punkt 5.2).

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Jeśli ezetymib jest stosowany w połączeniu ze statyną, należy zapoznać się z ChPL dla danego produktu leczniczego.

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

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli ezetymib jest stosowany w połączeniu ze statyną, należy zapoznać się z ChPL dla danego produktu leczniczego.

#### Enzymy wątrobowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (co najmniej 3 razy przekraczające górną granicę normy [GGN]). Jeśli ezetymib stosowany jest w skojarzeniu ze statyną, należy na początku leczenia przeprowadzić badania czynności wątroby w sposób zgodny z zaleceniami dotyczącymi stosowania 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 9 tys. pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib 10 mg w połączeniu z symwastatyną 20 mg na dobę (n = 4 650) lub placebo (n = 4 620), (mediana okresu obserwacji 4,9 lat), częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz ( $> 3 x$  GGN) wynosiła 0,7% dla ezetymibu w połączeniu z symwastatyną i 0,6% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

#### Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których doszło do wystąpienia rabdomiolizy przyjmowało statynę w skojarzeniu z ezetymibem. Jednakże bardzo rzadko zgłaszano występowanie rabdomiolizy w przypadku monoterapii ezetymibem oraz w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi produktami leczniczymi, których związek ze zwiększeniem ryzyka rabdomiolizy jest znany. Jeśli miopatia jest podejrzewana na podstawie objawów mięśniowych lub zostanie potwierdzona zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) przekraczającym 10 razy górną granicę normy, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania ezetymibu, statyny i każdego stosowanego jednocześnie produktu

lecniczego 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 tklności 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  $\geq 5$  i  $< 10x$  GGN. Częstość występowania rabdomiolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rabdomiolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącej  $\geq 10x$  GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej  $\geq 5$  i  $< 10x$  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 9 tys. pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib 10 mg w połączeniu z symwastatyną 20 mg na dobę (n = 4 650) lub placebo (n = 4 620) (mediana okresu obserwacji 4,9 roku), częstość występowania miopatii/rabdomiolizy wynosiła 0,2% dla ezetymibu w połączeniu z symwastatyną i 0,1% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na nieznane skutki zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ezetymib nie jest zalecany u tych chorych (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku 6 do 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub nierodzinną oceniano w 12-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym. Działanie ezetymibu w okresie leczenia powyżej 12 tygodni nie było badane w tej grupie wiekowej (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Ezetymibu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 6 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8.).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z symwastatyną u pacjentów w wieku 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem dorastających chłopców (faza II lub powyżej w skali Tannera) oraz dziewcząt, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej 1 rok wcześniej.

W tym ograniczonym badaniu z grupą kontrolną 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 powyżej 33 tygodni na wzrost i proces dojrzewania płciowego (patrz punkty 4.2 oraz 4.8).

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

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u dzieci w wieku poniżej 10 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nie przeprowadzono badań dotyczących długotrwałej skuteczności stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku poniżej 17 lat pod względem zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym.

#### 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 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 (patrz punkt 4.5).

#### Leki 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).

#### Substancje pomocnicze

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

Ten 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 enzymów cytochromu P450 uczestniczących w metabolizmie leków. Nie obserwowano znaczących interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub przez N-acetylotransferazę.

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

#### Leki zubożniające

Jednoczesne przyjmowanie leków zubożniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za klinicznie istotne.

#### Kolestyramina

Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejszyło średnią wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronian ezetymibu) o około 55%. Efekt zwiększonej

redukcji stężenia cholesterolu LDL po dodaniu ezetymibu do leczenia kolestyraminą może ulec osłabieniu w wyniku tej interakcji (patrz punkt 4.2).

#### Fibraty

Lekarz powinien 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 niewielkie zwiększenie całkowitego stężenia ezetymibu (odpowiednio o 1,5 i 1,7 razy).

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

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, prowadząc 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 żółciowych 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 stałą 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 kontrolną osób zdrowych otrzymujących ezetymib w monoterapii z innego badania (n = 17). W innym badaniu u pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego rozwinęła się ciężka zaburzenia czynności nerek i który przyjmował cyklosporynę i wiele innych leków, 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 12 zdrowych ochotników, stosowanie 20 mg ezetymibu na dobę przez 8 dni z podaniem pojedynczej dawki cyklosporyny 100 mg w 7. dniu badania spowodowało średnie zwiększenie AUC cyklosporyny o 15 % (zakres od 10 % zmniejszenia do 51 % zwiększenia) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki cyklosporyny wynoszącej 100 mg. Nie przeprowadzono kontrolowanego badania dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na narażenie 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 znaczącego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem 12 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 wartości 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 połączeniu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy zapoznać się z ChPL dotyczącą określonej statyny.

#### Ciąża

Ezetymib może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Nie ma danych klinicznych na temat stosowania ezetymibu podczas 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 pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

#### Laktacja

Ezetymib nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany do mleka tych zwierząt. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka kobiet.

#### Płodność

Nie ma 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 prowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy jednak wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu)

W badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni, 2 396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11 308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną, a 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych była podobna dla ezetymibu i placebo. Podobnie, częstość odstawienia leku z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie stosującej ezetymib i placebo.

Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem (n = 2 396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n = 1 159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n = 1 1308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n = 9 361). Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu pochodzą z doniesień obejmujących stosowanie ezetymibu w monoterapii lub

w skojarzeniu ze statyną.

W Tabeli 1 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu zawierającego ezetymib (w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną) lub zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, podawanego w monoterapii lub ze statyną, przedstawione według klasyfikacji układów narządowych i częstotliwości.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często:  $\geq 1/10$ , często:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ , rzadko:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ , bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ , częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1  
Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów Częstotliwość	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Częstość nieznana	małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Częstość nieznana	zmniejszenie apetytu
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Częstość nieznana	depresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	ból głowy
Niezbyt często	parestezje
Częstość nieznana	zawroty głowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	kaszel
Częstość nieznana	duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	ból brzucha, biegunka, wzdęcia
Niezbyt często	niestrawność, choroba refluksowa przełyku, nudności, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka
Częstość nieznana	zapalenie trzustki, zaparcia
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	świąd, wysypka, pokrzywka
Częstość nieznana	rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	bóle mięśni
Niezbyt często	bóle stawów, skurcze mięśni, bóle szyi, bóle pleców, osłabienie mięśni, bóle kończyn
Częstość nieznana	bóle mięśni, miopatia/rabdomioliza (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	



Często	zmęczenie
Niezbyt często	ból w klatce piersiowej, ból, osłabienie, obrzęki obwodowe
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz AlAT i(lub) AspAT
Niezbyt często	zwiększenie aktywności CPK we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

#### Stosowanie ezetymibu w skojarzeniu z fenofibratem

Zaburzenia żołądka i jelit: bóle brzucha (często).

W wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą uczestniczyli pacjenci z mieszaną hiperlipidemią: 625 pacjentów leczonych było przez okres do 12 tygodni, a 576 pacjentów przez 1 rok. W tym badaniu 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 ( $> 3 \times$  GGN, stale) zwiększenia 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 (wskaźnik skorygowany względem ekspozycji na leczenie). Odpowiednie wskaźniki częstości cholecystektomii wynosiły: 0,6 % (0,0; 3,1) dla fenofibratu stosowanego w monoterapii oraz 1,7% (0,6; 4,0) dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem dzieci (w wieku od 6 do 10 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub nierodzinną (n = 138), zwiększenie aktywności AlAT i(lub) AspAT ( $\geq 3 \times$  GGN, stale) obserwowano u 1,1% (1 pacjent) pacjentów leczonych ezetymibem w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie stwierdzono zwiększenia aktywności CPK ( $\geq 10 \times$  GGN). Nie zgłaszano przypadków miopatii.

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

Badania te nie były odpowiednie do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych na lek.

#### Pacjenci z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

W badaniu IMPROVE-IT (patrz punkt 5.1) z udziałem 18 144 pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg (n=9067, przy czym u 6% pacjentów

dawkę ezetymibu i symwastatyny zwiększono do 10 mg + 80 mg) lub symwastatyną w dawce 40 mg (n=9077, przy czym u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, obserwowano zbliżone profile bezpieczeństwa. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 10,6% u pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną oraz 10,1% u pacjentów leczonych symwastatyną. Częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano, jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą  $\geq 10x$  GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące  $\geq 5$  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  $\geq 5$  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. the Study of Heart and Renal Protection) (patrz punkt 5.1) z udziałem ponad 9 tys. pacjentów otrzymujących produkt złożony zawierający ezetymib 10 mg i symwastatynę 20 mg (n = 4 650) lub placebo (n = 4 620), profile bezpieczeństwa były porównywalne podczas okresu obserwacji wynoszącego 4,9 lat (mediana). W tym badaniu rejestrowano tylko poważne zdarzenia niepożądane oraz przerwanie leczenia z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych. Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna (10,4% u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu z symwastatyną, 9,8% u pacjentów otrzymujących placebo). Częstość występowania miopatii/rabdomiolizy wynosiła 0,2% u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu z symwastatyną i 0,1% u pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ( $> 3 \times$  GGN) wystąpiło u 0,7% pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu z symwastatyną w porównaniu do 0,6% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu tym nie stwierdzono statystycznie istotnego zwiększenia częstości występowania wstępnie określonych zdarzeń niepożądanych, w tym raka (9,4% dla ezetymibu w połączeniu z symwastatyną, 9,5% w grupie placebo), zapalenia wątroby, cholecystektomii, powikłań kamicy żółciowej lub zapalenia trzustki.

#### Parametry laboratoryjne

W kontrolowanych badaniach z użyciem monoterapii, częstość występowania klinicznie znamiennego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT i(lub) AspAT  $\geq 3 \times$  GGN) była podobna w grupie przyjmującej ezetymib (0,5 %) oraz placebo (0,3 %). W badaniach z użyciem leczenia skojarzonego, częstość występowania zwiększonej 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 było na ogół bezobjawowe, nie miało związku z zastojem żółci, a aktywność aminotransferaz powracała do wartości wyjściowych po zaprzestaniu przyjmowania leków lub podczas dalszego leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CK przekraczające 10 razy górną granicę normy u 4 spośród 1 647 (0,2 %) pacjentów stosujących ezetymib w monoterapii w porównaniu do 1 spośród 786 (0,1 %) pacjentów przyjmujących placebo oraz 1 spośród 917 (0,1 %) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statynę w porównaniu do 4 spośród 929 (0,4 %) pacjentów stosujących statynę w monoterapii. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rhabdomyolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub statyna w monoterapii) (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. Pracownicy służby zdrowia są proszeni o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych 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

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ezetymib był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których ezetymib w dawce 50 mg/dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni, a dawkę 40 mg/dobę podawano 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po podaniu pojedynczej dawki doustnej ezetymibu 5 000 mg/kg u szczurów i myszy oraz 3 000 mg/kg u psów.

Istnieją doniesienia o kilku przypadkach przedawkowania ezetymibu. Większość tych przypadków nie miała związku z występowaniem działań niepożądanych. Zgłaszane działania niepożądane nie były poważne. W przypadku wystąpienia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10A X09

#### Mechanizm działania

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

Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Powoduje to zmniejszenie ilości cholesterolu transportowanego do wątroby.

Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Różne mechanizmy działania tych leków umożliwiają uzupełniające się działanie obniżające stężenie cholesterolu. Podczas trwającego 2 tygodnie badania z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią, ezetylib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o 54 % w porównaniu z placebo.

#### Efekty farmakodynamiczne

Przeprowadzono serię badań przedklinicznych w celu ustalenia wybiórczości ezetylibu względem hamowania wchłaniania cholesterolu. Ezetylib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C<sup>14</sup>, ale nie miał wpływu na wchłanianie trójglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zachorowalność i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych są związane proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, natomiast odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu HDL.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W kontrolowanych badaniach klinicznych, ezetylib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną powodował znaczące obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL, apolipoproteiny B (apo B) oraz trójglicerydów, jak również zwiększenie stężenia cholesterolu HDL u pacjentów z hipercholesterolemią.

#### Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 8 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą uczestniczyło 769 pacjentów z hipercholesterolemią, którzy przyjmowali statynę w monoterapii i u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], w zależności od wartości wyjściowych) według amerykańskiego programu *National Cholesterol Education Program* (NCEP). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetylib w dawce 10 mg lub placebo jako dodatek do trwającego leczenia statyną.

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (~ 82 %), znacząco więcej uczestników przyjmujących ezetylib uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL na zakończenie okresu obserwacji, niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo (odpowiednio 72 % w porównaniu z 19 %). Również zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL różniło się znacząco (25 % w grupie przyjmujących ezetylib w porównaniu z 4 % w grupie placebo). Ponadto dodanie ezetylibu do trwającego leczenia statyną znacząco zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie Apo B, stężenie trójglicerydów oraz zwiększało stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo. Dodanie ezetylibu lub placebo do trwającego leczenia statyną powodowało zmniejszenie mediany stężenia białka C-reaktywnego odpowiednio o 10 % lub 0 % w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W dwóch trwających 12 tygodni, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą uczestniczyło 1 719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią. W grupie przyjmującej ezetylib w dawce 10 mg stwierdzono znacząco większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (o 13 %), stężenia cholesterolu LDL (o 19 %), stężenia apo B (14 %) i trójglicerydów (o 8 %) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (o 3 %) w porównaniu z grupą placebo. Ponadto ezetylib nie miał wpływu na osoczowe stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witamina A, D, E), a także nie wpływał na czas

protrombinowy i podobnie jak inne leki obniżające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów steroidowych kory nadnerczy.

W wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą (ENHANCE), 720 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną randomizowano do grup leczonych przez 2 lata ezetymibem 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg (n = 357) lub symwastatyną 80 mg (n = 363). Głównym celem badania była ocena wpływu stosowania leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną na grubość błony wewnętrznej i środkowej (IMT) tętnicy szyjnej w porównaniu z symwastatyną w monoterapii. Wciąż nie wykazano wpływu tego zastępczego markera na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, jakim była zmiana średniej wartości IMT we wszystkich sześciu odcinkach tętnicy szyjnej mierzonej metodą ultrasonografii w projekcji B, nie różnił się znacząco (p = 0,29) w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 2 lat stosowania ezetymibu 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg lub symwastatyny 80 mg w monoterapii, grubość błony wewnętrznej i środkowej zwiększyła się odpowiednio o 0,0111 mm i 0,0058 mm (wyjściowa średnia wartość IMT tętnicy szyjnej wynosiła odpowiednio 0,68 mm i 0,69 mm).

Leczenie ezetymibem 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg powodowało znacząco większe obniżenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego, apo B, oraz trójglicerydów w porównaniu z leczeniem samą symwastatyną w dawce 80 mg. Procentowy wzrost stężenia cholesterolu HDL był podobny w obu grupach terapeutycznych. Działania niepożądane zgłaszane w grupie leczonej ezetymibem 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 80 mg były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa takiej terapii.

#### Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, 138 pacjentów (59 chłopców i 79 dziewcząt) w wieku 6 do 10 lat (średnia wieku 8,3 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub nierodzinną (HeFH) z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL wynoszącym 3,74 - 9,92 mmol/l, przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib 10 mg lub placebo przez okres 12 tygodni.

W 12 tygodniu ezetymib znacznie obniżał stężenie cholesterolu całkowitego (-21% w stosunku do 0%), cholesterolu LDL (-28% w stosunku do -1%), apo B (-22% w stosunku do -1%) i cholesterolu nie-HDL (-26% w stosunku do 0%) w porównaniu z placebo. Wyniki w obu grupach terapeutycznych były podobne dla TG i cholesterolu HDL (odpowiednio, -6% w stosunku do + 8% oraz + 2% w stosunku do + 1%).

W wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, 142 chłopców (faza II i powyżej w skali Tannera) oraz 106 dziewcząt, u których wystąpiła już pierwsza miesiączka, w wieku 10 do 17 lat (średnia wieku 14,2 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i stężeniem wyjściowym cholesterolu LDL między 4,1 a 10,4 mmol/l przydzielono losowo do grupy przyjmującej ezetymib 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) lub do grupy otrzymującej wyłącznie symwastatynę (10, 20 lub 40 mg) przez okres 6 tygodni, ezetymib podawany w skojarzeniu z symwastatyną 40 mg lub symwastatynę 40 mg w monoterapii przez okres kolejnych 27 tygodni, a następnie w otwartej fazie badania, ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) przez kolejne 20 tygodni.

W 6 tygodniu ezetymib stosowany w skojarzeniu z symwastatyną (we wszystkich dawkach) znacząco obniżał 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 symwastatyną w monoterapii (we wszystkich

dawkach). Wyniki otrzymane w obu grupach terapeutycznych były zbliżone pod względem stężenia trójglicerydów (TG) i cholesterolu HDL (odpowiednio - 17% w porównaniu z -12% oraz +7% w porównaniu z +6%). W 33 tygodniu uzyskane wyniki były zgodne z wynikami otrzymanymi w 6 tygodniu, a znacząco większa liczba pacjentów otrzymujących ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną 40 mg (62%) osiągnęła idealną docelową wartość stężenia cholesterolu LDL według kryteriów NCEP AAP ( $< 2,8$  mmol/l [ $110$  mg/dl]) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi samą symwastatynę w dawce 40 mg (25%). W tygodniu 53., po zakończeniu otwartej fazy badania stanowiącej przedłużenie badania zasadniczego, uzyskane działanie na parametry lipidowe utrzymywało się.

Nie prowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci i młodzieży w wieku 10 do 17 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną nie były badane u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Nie przeprowadzono oceny długoterminowej skuteczności leczenia ezetymibem u pacjentów w wieku poniżej 17 lat w odniesieniu do zmniejszania zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym.

#### Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Badanie IMPROVE-IT było wielośrodkowym, 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  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l), a u pacjentów, którzy przyjmowali leczenie obniżające poziom lipidów, wynosiło  $\leq 100$  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 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 jakiegokolwiek 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 2.). 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 pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy lub udar mózgu niezakończony zgonem

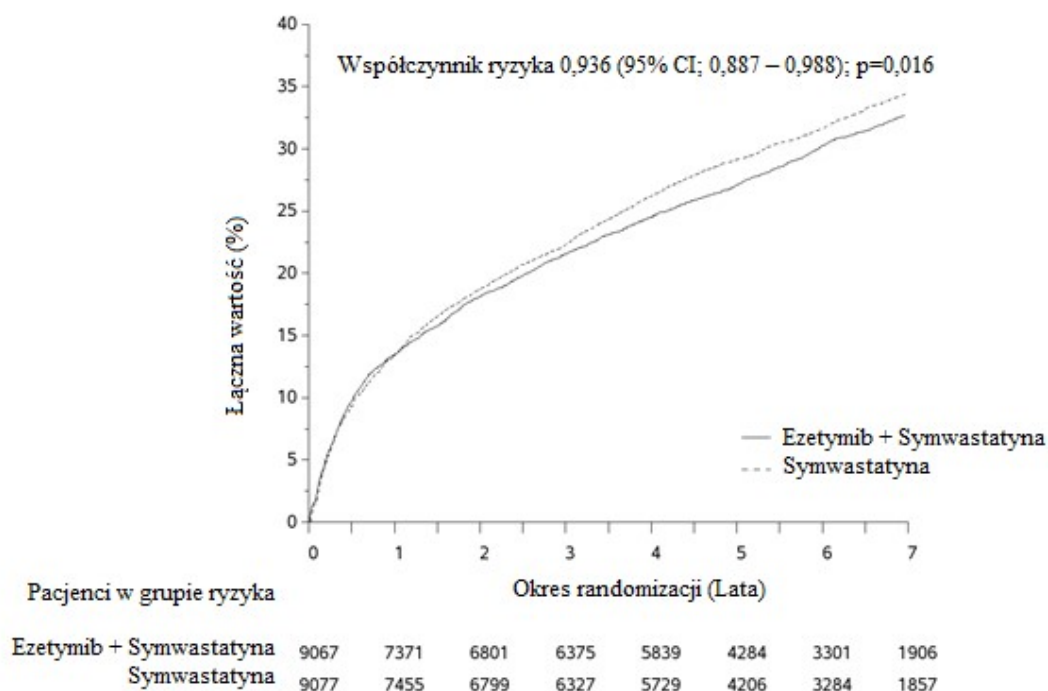


Tabela 2

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

Wynik	Ezetymib/Symwastatyna na 10/40 mg <sup>a</sup> (N=9067)		Symwastatyna 40 mg <sup>b</sup> (N=9077)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	p- value
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy</b>						

(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
<b>Drugorzędowe złożone punkty końcowe</b>						
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
<b>Składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego skuteczności i wybrane punkty końcowe skuteczności (pierwsze wystąpienie określonego zdarzenia w dowolnym momencie)</b>						
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 <sup>d</sup>	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

<sup>a</sup> u 6% pacjentów dawkę ezetymibu + symwastatyny zwiększono do 10 + 80 mg.

<sup>b</sup> u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg.

<sup>c</sup> estymator Kaplana-Meiera po 7 latach.

<sup>d</sup> w tym udar niedokrwienny mózgu lub udar niekręślonego rodzaju.

### Profilaktyka poważnych zdarzeń naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek (CKD)

SHARP (ang. the Study of Heart and Renal Protection) było międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 9 438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z których jedna trzecia była dializowana na początku badania. Łącznie 4 650 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej preparat złożony zawierający ezetymib 10 mg i symwastatynę 20 mg, a 4620 przydzielono do grupy placebo, a następnie obserwowano przez okres 4,9 lat (mediana). Średni wiek pacjentów wynosił 62 lata, 63% uczestników stanowili mężczyźni, 72% uczestników było rasy kaukaskiej, 23% pacjentów chorowało na cukrzycę, a u pacjentów, którzy nie byli dializowani, średni szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosił 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nie było żadnych związanych z lipidami kryteriów włączenia. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 108 mg/dl. Po roku (uwzględniając pacjentów już nieprzyjmujących badanego leku), symwastatyna 20 mg w monoterapii spowodowała obniżenie stężenia cholesterolu LDL o 26%, a ezetymib 10 mg w połączeniu z symwastatyną 20 mg o 38% w stosunku do grupy otrzymującej placebo.

Pierwszorzędowe porównanie określone protokołem badania SHARP stanowiła analiza ITT (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem) "poważnych zdarzeń naczyniowych" (MVE; definiowane jako niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowych, udar mózgu lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacji) jedynie u pacjentów pierwotnie randomizowanych do grupy otrzymującej ezetymib w połączeniu z symwastatyną (n = 4 193) lub placebo (n = 4 191). Analizy drugorzędowe obejmowały ten sam złożony punkt końcowy analizowany w pełnej kohorcie (wyjściowo lub po 1 roku) randomizowanej do grupy otrzymującej ezetymib w połączeniu z symwastatyną (n = 4 650) lub placebo (n = 4 620), jak również elementy składowe tego złożonego punktu końcowego.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że ezetymib w połączeniu z symwastatyną znacząco zmniejszał ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych (749 pacjentów ze zdarzeniami w grupie placebo i 639 w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną), przy zmniejszeniu ryzyka względnego o 16% (p = 0,001).

Niemniej jednak, metodyka badania nie pozwalała na oddzielny udział samego ezetymibu w odniesieniu do efektywności znacznego zmniejszenia ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Poszczególne składniki MVE u wszystkich randomizowanych pacjentów przedstawiono w Tabeli 3. Ezetymib w połączeniu z symwastatyną znacznie zmniejszał ryzyko udaru mózgu i jakiegokolwiek rewaskularyzacji, przy nieznamiennych różnicach liczbowych na korzyść ezetymibu w połączeniu z symwastatyną w odniesieniu do niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego i zgonu z przyczyn sercowych.

Tabela 3

Poważne zdarzenia naczyniowe w grupach terapeutycznych u wszystkich randomizowanych pacjentów w badaniu SHARP<sup>a</sup>

<u>Rezultat</u>	Ezetymib 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną 20 mg (N=4 650)	Placebo (N=4 620)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	<u>p wartość</u>
Poważne zdarzenia naczyniowe	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego	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
Udar niedokrwienny	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)	0,40
Jakikolwiek rewaskularyzacja	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Poważne zdarzenia miażdżycowe (MAE) <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup> Analiza ITT (zgodna z zaplanowanym leczeniem) u wszystkich pacjentów badania SHARP randomizowanych do grupy otrzymującej ezetymib w połączeniu z symwastatyną lub placebo, wyjściowo lub po roku

<sup>b</sup> MAE; definiowane jako złożony punkt końcowy obejmujący niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn sercowych, niedokrwienny udar mózgu oraz jakąkolwiek rewaskularyzację

Bezwzględna redukcja cholesterolu LDL uzyskana podczas stosowania ezetymibu w połączeniu z symwastatyną była mniejsza u chorych z niższym wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL (<2,5 mmol/l) oraz u pacjentów wyjściowo dializowanych, niż u pozostałych pacjentów, a odpowiednie zmniejszenie ryzyka w tych dwóch grupach było zredukowane.

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH)

W randomizowanym, trwającym przez okres 12 tygodni badaniu z podwójnie ślełą próbą wzięło udział 50 pacjentów z klinicznym i(lub) genetycznym rozpoznaniem homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, którzy przyjmowali atorwastatynę lub symwastatynę (40 mg), z jednoczesną aferazą LDL lub bez. Ezetymib przyjmowany w skojarzeniu z atorwastatyną (40 lub 80 mg) lub symwastatyną (40 lub 80 mg) znacząco zmniejszał stężenie cholesterolu LDL (o 15 %) w porównaniu z zastosowaniem wzrastających dawek symwastatyny lub atorwastatyny z 40 do 80 mg, stosowanych w monoterapii.

#### Homozygotyczna sitosterolemia (fitosterolemia)

W trwającym 8 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą wzięło udział 37 pacjentów z sitosterolemią homozygotyczną, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib 10 mg (n = 30) lub placebo (n = 7). Niektórzy pacjenci przyjmowali także inne leki (np. statyny, żywice). Ezetymib znacząco obniżał stężenie dwóch najważniejszych steroli roślinnych, sitosterolu i kampesterolu, odpowiednio o 21 % i o 24 % względem wartości wyjściowych. Wpływ zmniejszenia stężenia sitosterolu na chorobowość i umieralność w tej populacji nie jest znany.

### Zwężenie zastawki aortalnej

Badanie dotyczące stosowania symwastatyny i ezetymibu w leczeniu zwężenia zastawki aortalnej (ang. Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS) było wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślepią próbą (mediana czasu trwania 4,4 lata) prowadzonym z udziałem 1 873 pacjentów z bezobjawową stenozą zastawki aortalnej, udokumentowaną na podstawie mierzonej metodą Dopplera wartości szczytowej prędkości przepływu w aorcie w zakresie od 2,5 do 4,0 m/s. Do badania włączono jedynie pacjentów, u których nie było konieczności stosowania statyn w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju miażdżycy układu sercowo- naczyniowego. Pacjentów randomizowano w stosunku 1 : 1 do grupy otrzymującej placebo lub do grupy leczonej ezetymibem 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był złożony punkt obejmujący poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, operacja wymiany zastawki serca, zastoinowa niewydolność serca w następstwie progresji stenozy zastawki aortalnej, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej oraz niedokrwienny udar mózgu. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zestawienia podzbiorów określonych kategorii zdarzeń z pierwszorzędownego punktu końcowego.

W porównaniu z placebo, leczenie skojarzone ezetymibem z symwastatyną w dawce 10/40 mg nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowny punkt wystąpił u 333 pacjentów (35,3%) w grupie leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną oraz u 355 pacjentów (38,2%) w grupie placebo (HR w grupie leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną 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 leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną i u 278 pacjentów (29,9%) w grupie placebo (HR 1,00; 95% przedział ufności, 0,84 do 1,18;  $p = 0,97$ ). Wystąpienie niedokrwiennych incydentów sercowo-naczyniowych odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w grupie leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną ( $n = 148$ ) niż w grupie placebo ( $n = 187$ ) (HR 0,78; 95% przedział ufności, 0,63 do 0,97;  $p = 0,02$ ), głównie ze względu na mniejszą liczbę pacjentów po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego.

Nowotwory złośliwe występowały częściej w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną (105 w porównaniu z 70,  $p = 0,01$ ). Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest pewne, ponieważ w większym badaniu SHARP całkowita liczba pacjentów z wystąpieniem jakiegokolwiek nowotworu złośliwego (438 w grupie otrzymującej ezetymib/symwastatynę w porównaniu z 439 w grupie placebo) nie różniła 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 symwastatynę) 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 przyjęciu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany, dając farmakologicznie czynny glukuronian fenolowy (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne stężenie leku ( $C_{max}$ ) występuje w ciągu 1-2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu lub w ciągu 4-12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w roztworach wodnych odpowiednich do wstrzykiwań.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą zawartością tłuszczu lub beztłuszczowych) nie ma wpływu na biodostępność ezetymibu po podaniu doustnym w postaci tabletek 10 mg. Ezetymib może być przyjmowany z posiłkiem lub bez.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Ezetymib jest metabolizowany przede wszystkim w jelicie cienkim i wątrobie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu to dwie główne pochodne leku wykrywane w osoczu, stanowiące odpowiednio 10 % - 20 % oraz 80 % - 90 % całkowitego stężenia leku w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli usuwane z osocza, przy znacznym krążeniu jelitowo-wątrobowym tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godziny.

#### Wydalenie

Po doustnym podaniu ludziom ezetymibu znakowanego C<sup>14</sup> (20 mg), całkowity ezetymib stanowił około 93 % całkowitej radioaktywności w osoczu. W kale i w moczu odzyskano odpowiednio około 78 % i 11 % podanej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu.

#### Szczególne populacje

##### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetyka ezetymibu jest podobna u dzieci w wieku  $\geq 6$  lat i dorosłych. Dane farmakokinetyczne dla populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat nie są dostępne. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży obejmuje pacjentów z HoFH i z HeFH lub sitosterolemią.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) jest około 2 razy większe niż u osób młodszych (18-45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil działań niepożądanych są porównywalne u osób w podeszłym wieku oraz u młodszych pacjentów leczonych ezetymibem. Dlatego nie ma konieczności dostosowania dawkowania ezetymibu u osób w podeszłym wieku.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg, średnie wartości AUC dla całkowitego ezetymibu były zwiększone o około 1,7 razy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14 dniowym badaniu z użyciem wielokrotnych dawek leku (10 mg na dobę) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) stwierdzono około 4-krotne zwiększenie średnich wartości AUC całkowitego ezetymibu między pierwszym i czternastym dniem, w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na nieznaną wpływ wzrastającej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami wątroby ( $>9$  punktów wg skali Child-Pugh), nie zaleca się stosowania ezetymibu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek ( $n = 8$ , średni klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średnie wartości AUC całkowitego ezetymibu zwiększyły się około 1,5 razy w porównaniu z osobami zdrowymi ( $n = 9$ ). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie znamienne. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U dodatkowego pacjenta uczestniczącego w tym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki, otrzymujący wiele leków, w tym cyklosporynę), narażenie na całkowity ezetymib wzrosło 12-krotnie.

#### *Płeć*

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20 %) stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i profil bezpieczeństwa były porównywalne u mężczyzn i kobiet leczonych ezetymibem, toteż nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od płci pacjenta.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach dotyczące przewlekłej toksyczności nie wykazały istnienia narządów szczególnie narażonych na takie działanie. U psów, którym podawano ezetymib przez okres czterech tygodni ( $\geq 0,03$  mg/kg mc./dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o 2,5 do 3,5 razy. Jednakże w badaniu, w którym psom podawano dawki do 300 mg/kg mc./dobę przez okres jednego roku nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na kamice żółciową ani innego wpływu na wątrobę i drogi żółciowe. Znaczenie tych danych u ludzi nie jest znane. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

W badaniach nad jednoczesnym stosowaniem ezetymibu i statyn obserwowane działania toksyczne były typowe dla działań związanych ze stosowaniem statyn. Niektóre z tych działań toksycznych były bardziej widoczne niż podczas stosowania statyn w monoterapii. Można to przypisać interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym podczas leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatia występowała u szczurów dopiero po ekspozycji na dawki wielokrotnie większe od dawek terapeutycznych u ludzi (około 20 razy większe AUC dla statyn oraz 500 - 2 000 razy większe AUC dla czynnych metabolitów).

W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* dotyczących działania ezetymibu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami nie stwierdzono działania genotoksycznego. Wyniki długotrwałych badań nad działaniem rakotwórczym ezetymibu były również ujemne.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików, a także nie miał wpływu na rozwój prenatalny i pourodzeniowy. Ezetymib przenikał barierę łożyskową u ciężarnych samic szczura i królika podczas podawania w wielokrotnych dawkach wynoszących 1 000 mg/kg m.c./dobę. W przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu i statyn nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów. U ciężarnych samic szczura obserwowano niewielką liczbę zaburzeń rozwoju kośćca (połączenie trzonów kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych). W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i lowastatyny stwierdzono działanie letalne na zarodek.

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian  
Polisorbat 80

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

Blistry: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki: Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium lub Aluminium/PVC/Aclar w tekturowym pudełku zawierające: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 lub 300 tabletek.

Białe nieprzezroczyste butelki HDPE z białą nakrętką z polipropylenu zabezpieczoną przed dostępem dzieci w tekturowym pudełku zawierające 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

## **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

## **8 NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Numer pozwolenia: 23322

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 08.07.2016

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

26.01.2022