

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tactus, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg ezetymibu (*Ezetimibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 68 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe owalne tabletki (7,4 mm x 4,1 mm) z wytłoczonym oznaczeniem „10” na jednej stronie i „EZT” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotna hipercholesterolemia

Tactus 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.

Tactus 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.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. HoFH - Homozygous Familial Hypercholesterolaemia)

Tactus 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. aferezę LDL).

Homozygotyczna sitosterolemia (fitosterolemia)

Tactus wskazany jest wraz z dietą w leczeniu wspomagającym u pacjentów z homozygotyczną rodzinną fitosterolemią.

Nie wykazano dotychczas korzystnego wpływu produktu leczniczego Tactus na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci powinni stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi i kontynuować

ją podczas leczenia produktem Tactus.

Lek podaje się doustnie.

Zalecaną dawką jest 10 mg ezetymibu (jedna tabletkę produktu Tactus) na dobę. Produkt leczniczy można podawać o dowolnej porze dnia, z jedzeniem 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.

Jednoczesne stosowanie leków wiążących kwasy żółciowe

Tactus należy podawać co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po podaniu 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 rozpocząć pod nadzorem specjalisty.

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 10 lat (stadium dojrzałości: chłopcy faza II i wyższa w skali Tannera; dziewczęta przynajmniej rok po pierwszej miesiączce): modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu leczniczego u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) jest jednak ograniczone.

Jeśli Tactus stosowany jest razem ze statyną, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania statyny u dzieci.

Dzieci w wieku >6 lat i <10 lat: istnieje ograniczona liczba danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci w wieku <6 lat: brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Tactus w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekką niewydolnością wątroby (od 5 do 6 punktów wg skali Childa-Pugha) modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Nie zaleca się stosowania produktu Tactus u pacjentów z umiarkowanymi (od 7 do 9 punktów wg skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (>9 punktów wg skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

Jeśli Tactus stosowany jest jednocześnie ze statyną, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danej statyny.

Stosowanie produktu Tactus w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Stosowanie produktu Tactus w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz

w surowicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli Tactus stosowany jest w połączeniu ze statyną, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego 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 wartości odniesieniowych [GGN]). Jeśli Tactus 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 kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przydzielono losowo do grupy otrzymującej 10 mg ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w dawce dobowej 20 mg (n=4650) lub do grupy przyjmującej placebo (n=4620), a mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku, częstość następnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (>3 x GGN) wynosiła 0,7% w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną i 0,6% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu odnotowano przypadki miopatii i rhabdomyolizy. Większość pacjentów, u których stwierdzono rhabdomyolizę, przyjmowało statynę w skojarzeniu z ezetymibem. Jednak opisywano bardzo rzadkie przypadki rhabdomyolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w monoterapii oraz otrzymujących ezetymib jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których stosowanie zwiększa ryzyko rhabdomyolizy. Jeśli rozwój miopatii jest podejrzewany na podstawie objawów mięśniowych lub potwierdzony zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), przekraczającym ponad 10 razy wartość GGN, należy natychmiast przerwać podawanie ezetymibu, którejkolwiek statyny i każdego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego z opisanej wyżej grupy. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Tactus należy poinformować o ryzyku miopatii i konieczności natychmiastowego zgłaszania jakiegokolwiek niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tklivości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

W kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przydzielono losowo do grupy otrzymującej 10 mg ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w dawce dobowej 20 mg (n=4650) lub do grupy przyjmującej placebo (n=4620), a mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku, częstość miopatii/rhabdomyolizy wynosiła 0,2% w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną i 0,1% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

Niewydolność wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Tactus u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby ze względu na nieznane skutki zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów tej grupy (patrz punkt 5.2).

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku od 6 do 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub nierodzinną oceniano w trwającym 12 tygodni kontrolowanym badaniu klinicznym. Nie badano w tej grupie wiekowej działania ezetymibu stosowanego w okresie dłuższym niż 12 tygodni (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

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

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

W tym ograniczonym kontrolowanym badaniu nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrastanie lub dojrzewanie płciowe dorastających chłopców lub dziewcząt ani żadnego wpływu na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt. Nie badano jednak wpływu trwającego ponad 33 tygodnie leczenia ezetymibem na wzrastanie lub dojrzewanie płciowe (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tactus w skojarzeniu z symwastatyną w dawkach dobowych większych niż 40 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat.

Nie badano również skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Tactus u pacjentów w wieku 10 lat i młodszych (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nie badano długotrwałej skuteczności leczenia pacjentów w wieku poniżej 17 lat produktem Tactus w odniesieniu do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności pacjentów w wieku dorosłym.

Fibraty

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Tactus podawanego razem z fibratami.

Jeśli u pacjenta otrzymującego Tactus i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność na początku stosowania produktu Tactus u pacjentów otrzymujących cyklosporynę. U pacjentów otrzymujących Tactus i cyklosporynę należy kontrolować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe

Jeśli Tactus jest stosowany jednocześnie z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio kontrolować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), patrz punkt 4.5.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy Tactus zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych pacjentów.

W badaniach nieklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów cytochromu P450, uczestniczących w metabolizmie leków. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub N-acetylotransferazę.

W badaniach interakcji klinicznych ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę jednocześnie stosowanego dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonogestrelu), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu. Cymetydyna nie wpływała na biodostępność jednocześnie podawanego ezetymibu.

Leki zubożniające

Jednoczesne stosowanie leków zubożniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie wpływa na jego biodostępność. Zmniejszonej szybkości wchłaniania nie uznaje się za klinicznie istotną.

Kolestyramina

Jednoczesne stosowanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą (AUC) dla ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid ezetymibu) o około 55%. Interakcja ta może osłabiać skuteczność łącznego działania ezetymibu i kolestyraminy zmniejszającego stężenie cholesterolu frakcji LDL (patrz punkt 4.2).

Fibraty

U pacjentów otrzymujących fenofibrat i Tactus należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjenta otrzymującego Tactus i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie fenofibratu lub gemfibrozylu umiarkowanie zwiększa stężenie ezetymibu całkowitego (odpowiednio około 1,5- i 1,7-krotnie).

Nie badano jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami.

Fibraty mogą zwiększać wydzielanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniach na zwierzętach ezetymib niekiedy zwiększał stężenie cholesterolu w żółci zawartej w pęcherzyku żółciowym, jednak nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka działania przyspieszającego powstawanie złożeń, związanego z leczeniem ezetymibem.

Statyny

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Cyklosporyna

W badaniu przeprowadzonym u ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki (z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min), otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg spowodowało 3,4-krotne (w zakresie od 2,3 do 7,9 raza) zwiększenie średniej wartości AUC ezetymibu całkowitego w porównaniu z kontrolną populacją zdrowych osób, otrzymujących sam ezetymib w ramach innego badania (n=17). W innym badaniu wykazano, że u pacjenta po przeszczepieniu nerki, z ciężką niewydolnością nerek, otrzymującego cyklosporynę i wiele innych leków, ekspozycja na całkowity ezetymib była 12 razy większa niż u pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących sam ezetymib. W dwuokresowym badaniu krzyżowym z udziałem dwunastu zdrowych ochotników podawanie ezetymibu w dawce dobowej 20 mg przez 8 dni oraz cyklosporyny podanej w pojedynczej dawce 100 mg w 7. dniu leczenia spowodowało zwiększenie wartości AUC cyklosporyny średnio o 15% (zakres od 10% zmniejszenia do 51% zwiększenia), w porównaniu z podaniem samej cyklosporyny w pojedynczej dawce 100 mg. Nie przeprowadzono kontrolowanego badania dotyczącego wpływu ezetymibu na ekspozycję jednocześnie stosowanej cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność na początku stosowania produktu Tactus u pacjentów otrzymujących cyklosporynę. U pacjentów otrzymujących ezetymib i cyklosporynę należy kontrolować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe

W badaniu z udziałem 12 zdrowych dorosłych mężczyzn jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie wpływało znacząco na biodostępność warfaryny ani na czas protrombinowy. Istnieją jednak doniesienia z okresu po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu o zwiększeniu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów otrzymujących ezetymib razem z warfaryną lub fluindionem. Jeśli produkt Tactus stosowany jest w połączeniu z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub z fluindionem, należy kontrolować wartość INR (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Tactus w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danej statyny.

Ciąża

Tactus można stosować u kobiet w ciąży wyłącznie w razie bezwzględnej konieczności. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały, aby ezetymib stosowany w monoterapii miał bezpośredni bądź pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Produktu Tactus nie należy stosować podczas karmienia piersią. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka samic w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka kobiecego.

Płodność

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych, dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie wpływał na płodność samic lub samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu ezetymibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne i doświadczenie z okresu po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu

W trwających do 112 tygodni badaniach klinicznych ezetymib w dawce dobowej 10 mg stosowano w monoterapii (n=2396 pacjentów), w skojarzeniu ze statyną (11 308 pacjentów) lub w skojarzeniu z fenofibratem (n=185 pacjentów). Działania niepożądane były zwykle lekkie i przemijające. Ogólna częstość działań niepożądanych ezetymibu i placebo była podobna. Również liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie otrzymującej ezetymib i placebo.

Stosowanie ezetymibu w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną

Niżej wymieniono działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów leczonych ezetymibem (N=2396) i które występowały u nich częściej niż w grupie otrzymującej placebo (N=1159) lub działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów otrzymujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną (N=11308) i które występowały u nich częściej niż po podaniu samej statyny (N=9361). Działania niepożądane notowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu dotyczą ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną.

Częstości zdefiniowano następująco: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Ezetymib w monoterapii		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca; nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha; biegunka; wzdęcia	Często
	Niestrawność; choroba refluksowa przełyku; nudności	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów; skurcze mięśni; ból szyi	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczucie zmęczenia	Często
	Ból w klatce piersiowej, ból	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT; zwiększenie aktywności CK we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Niezbyt często
Dodatkowe działania niepożądane ezetymidu stosowanego w skojarzeniu ze statyną		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Parestezje	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej; zapalenie błony śluzowej żołądka	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd; wysypka; pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
	Ból pleców; osłabienie mięśni; Ból kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie; obrzęki obwodowe	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT	Często
Doświadczenie po wprowadzeniu ezetymidu do obrotu (monoterapia lub leczenie skojarzone ze statyną)		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy; parestezje	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki; zaparcie	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby; kamica żółciowa; zapalenie pęcherzyka żółciowego	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień wielopostaciowy	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni; miopatia i (lub) rabdomioliza (patrz punkt 4.4)	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Częstość nieznana

Stosowanie ezetymibu w monoterapii lub w skojarzeniu z fenofibratem

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha (często).

W wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, 625 pacjentów leczonych było przez okres do 12 tygodni, a 576 pacjentów do 1 roku. Spośród pacjentów leczonych ezetymibem z fenofibratem, 172 ukończyło 12-tygodniową terapię, zaś 230 (w tym 109 otrzymujących przez pierwszych 12 tygodni sam ezetymib) ukończyło leczenie trwające 1 rok. Celem tego badania nie było porównanie badanych grup pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych. Wskaźniki występowania (przedział ufności 95%) klinicznie istotnego zwiększenia (>3 razy GGN, kolejno) aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiły 4,5% (1,9; 8,8) i 2,7% (1,2; 5,4), odpowiednio dla fenofibratu w monoterapii oraz ezetymibu w skojarzeniu z fenofibratem, dostosowane do ekspozycji w trakcie leczenia. Odpowiadające im wskaźniki częstości cholecystektomii wynosiły 0,6% (0,0; 3,1) i 1,7% (0,6; 4,0), odpowiednio dla fenofibratu w monoterapii oraz ezetymibu w połączeniu z fenofibratem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

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 (>3 x GGN podczas kolejnych oznaczeń) obserwowano u 1,1% pacjentów (1 pacjent) otrzymujących ezetymib w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono żadnego przypadku zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) (>10 x GGN). Nie zanotowano przypadków miopatii.

W oddzielnym badaniu z udziałem młodych pacjentów (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (n=248) zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥ 3 x GGN, kolejno) obserwowano u 3% (n=4) pacjentów otrzymujących ezetymib z symwastatyną w porównaniu z 2% (n=2) pacjentów otrzymujących samą symwastatynę. Jednocześnie zwiększenie aktywności CK (≥ 10 x GGN) stwierdzono u, odpowiednio, 2% (n=2) oraz 0% pacjentów. Nie zanotowano przypadków miopatii.

Celem tych badań nie było porównanie badanych grup pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

W badaniu dotyczącym ochrony serca i nerek (ang. Study of Heart and Renal Protection, SHARP) (patrz punkt 5.1) z udziałem ponad 9000 pacjentów otrzymujących ezetymib z symwastatyną w stałych dawkach dobowych (odpowiednio, 10 mg i 20 mg) (n=4650) lub placebo (n=4620), profile bezpieczeństwa w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 4,9 roku, były porównywalne. W badaniu tym rejestrowano tylko ciężkie działania niepożądane oraz przypadki przerwania leczenia z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach (10,4% u pacjentów otrzymujących ezetymib z symwastatyną i 9,8% u pacjentów otrzymujących placebo). Częstość miopatii i (lub) rabdomiolizy wynosiła 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących ezetymib z symwastatyną i 0,1% u pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (>3 x GGN) stwierdzono u 0,7% pacjentów otrzymujących ezetymib z symwastatyną wobec 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu nie odnotowano statystycznie istotnego zwiększenia częstości określonych wcześniej działań niepożądanych, w tym nowotworów (9,4% u pacjentów otrzymujących ezetymib z symwastatyną, 9,5% u pacjentów otrzymujących placebo), zapalenia wątroby, konieczności usunięcia pęcherzyka żółciowego lub powikłań kamicy żółciowej albo zapalenia trzustki.

Parametry laboratoryjne

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii, częstość klinicznie znaczącego zwiększenia (≥ 3 x GGN, kolejno) aktywności aminotransferaz w surowicy AlAT i (lub) AspAT była podobna u pacjentów otrzymujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%).

W badaniach z zastosowaniem ezetymibu w leczeniu skojarzonym, częstość zwiększenia aktywności aminotransferaz wynosiła 1,3% u pacjentów otrzymujących ezetymib razem ze statyną i 0,4% u pacjentów otrzymujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności tych enzymów było na ogół bezobjawowe, nie wiązało się z zastojem żółci i powracało do wartości początkowych po przerwaniu leczenia lub w trakcie jego trwania (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności CK ($>10 \times$ GGN) notowano u 4 pacjentów spośród 1674 (0,2%) otrzymujących ezetymib w monoterapii w porównaniu z 1 pacjentem spośród 786 (0,1%) otrzymujących placebo, a także u 1 pacjenta spośród 917 (0,1%) otrzymujących ezetymib razem ze statyną w porównaniu z 4 pacjentami spośród 929 (0,4%) otrzymujących statynę w monoterapii. Nie stwierdzono zwiększenia liczby przypadków miopatii lub rabdomiolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (otrzymującą placebo lub statynę 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. 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/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ezetymib był zazwyczaj dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których dawkę dobową 50 mg podawano 15 zdrowym ochotnikom przez okres do 14 dni lub dawkę dobową 40 mg podawano 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej dla szczurów i myszy 5000 mg/kg mc., a dla psów 3000 mg/kg mc.

Opisano kilka przypadków przedawkowania ezetymibu: większość z nich nie wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych. Zgłoszone działania niepożądane nie były ciężkie. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki modyfikujące stężenie lipidów.
Kod ATC: C10AX09

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

Ezetymib umiejscawia się w obrębie rąbka szczoteczkowego jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, zmniejszając ilość cholesterolu transportowanego z jelita do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, a oba mechanizmy zapewniają uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym u 18 pacjentów

z hipercholesterolemią ezetymib hamował w porównaniu z placebo wchłanianie cholesterolu w jelicie o 54%.

Przeprowadzono szereg badań nieklinicznych w celu ustalenia, czy działanie ezetymibu hamujące wchłanianie cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C bez wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub witamin A i D rozpuszczalnych w tłuszczach.

W badaniach epidemiologicznych ustalono, że zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych zmienia się proporcjonalnie do stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, a odwrotnie proporcjonalnie do stężenia cholesterolu HDL. Nie wykazano dotychczas korzystnego działania ezetymibu na zachorowalność i śmiertelność związaną z chorobami sercowo-naczyniowymi.

BADANIA KLINICZNE

W kontrolowanych badaniach klinicznych ezetymib stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym ze statyną znacząco zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B (Apo B) i triglicerydów (TG) oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL (HDL-C) u pacjentów z hipercholesterolemią.

Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 8 tygodni kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą 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 przydzielono losowo do grupy, której dodano do stosowanej już statyny ezetymib w dawce 10 mg lub placebo.

Spśród leczonych statyną pacjentów, których stężenie LDL-C nie miało wartości docelowej na początku badania (około 82%), zamiennie więcej pacjentów otrzymujących ezetymib uzyskało docelowe stężenie LDL-C na zakończenie okresu obserwacji (72%) niż pacjentów otrzymujących placebo (19%). Również znacząco różniła się wielkość obniżenia stężenia LDL-C (odpowiednio 25% i 4%). Ponadto w porównaniu z placebo, ezetymib dodany do trwającego leczenia statyną znacząco zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego, Apo B i triglicerydów oraz zwiększał stężenie HDL-C. Dodanie do leczenia statyną ezetymibu lub placebo zmniejszało średnie (mediana) stężenie białka C-reaktywnego w stosunku do wartości początkowych odpowiednio o 10% lub 0%.

W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, trwających 12 tygodni badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą u 1719 pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, ezetymib w dawce 10 mg znacząco zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego (o 13%), LDL-C (o 19%), Apo B (o 14%) i triglicerydów (o 8%) oraz zwiększał stężenie HDL-C (o 3%), w porównaniu z placebo. Ponadto ezetymib nie wpływał na stężenie w osoczu rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D i E, na czas protrombinowy oraz, podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów steroidowych kory nadnerczy.

W wielośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) 720 pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 2 lata 10 mg ezetymibu razem z 80 mg symwastatyny (n=357) lub 80 mg symwastatyny (n=363). Głównym celem badania było określenie wpływu skojarzonego leczenia ezetymibem z symwastatyną na grubość warstwy środkowo-wewnętrznej tętnicy szyjnej (ang. intimamedia thickness, IMT) w porównaniu z monoterapią symwastatyną. Nadal nie wykazano znaczenia tego zastępczego markera na ocenę zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Nie stwierdzono znaczącej różnicy w pierwszorzędnym punkcie końcowym badania, jakim była oceniana ultrasonograficznie w prezentacji B zmiana średniej wartości IMT wszystkich sześciu segmentów tętnicy szyjnej w dwóch leczonych grupach ($p=0,29$). Po 2 latach stosowania 10 mg ezetymibu razem z 80 mg symwastatyny lub samej symwastatyny w dawce 80 mg grubość warstwy środkowo-wewnętrznej tętnicy szyjnej zwiększyła się, odpowiednio, o 0,0111 mm i 0,0058 mm (wartości wyjściowe IMT wynosiły odpowiednio 0,68 mm i 0,69 mm).

Skuteczność ezetymibu w dawce 10 mg stosowanego razem z symwastatyną w dawce 80 mg w zmniejszaniu stężenia LDL-C, cholesterolu całkowitego, Apo B i TG była znacząco większa niż samej symwastatyny w dawce 80 mg. Procentowe zwiększenie stężenia HDL-C u pacjentów obu grup było podobne. Działania niepożądane notowane podczas stosowania 10 mg ezetymibu z 80 mg symwastatyny odpowiadały znanemu profilowi bezpieczeństwa.

Badania kliniczne u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat)

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

W 12. tygodniu ezetymib w porównaniu z placebo znacząco zmniejszył stężenie cholesterolu całkowitego (-21% vs. 0%), cholesterolu LDL (-28% vs. -1%), Apo B (-22% vs. -1%) i cholesterolu frakcji innych niż HDL (-26% vs. 0%). Wyniki dla obu grup w odniesieniu do stężenia TG i cholesterolu HDL były podobne (odpowiednio -6% vs. +8% i +2% vs. +1%).

W ramach wielośrodkowego, kontrolowanego badania z podwójnie ślełą próbą, 142 chłopców (w fazie rozwoju w skali Tannera II i wyższej) oraz 106 dziewcząt po okresie pokwitania w wieku od 10 do 17 lat (średni wiek 14,2 roku) z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i początkowym stężeniem LDL-C od 4,1 do 10,4 mmol/l przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 6 tygodni ezetymib w dawce 10 mg razem z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) albo samą symwastatynę (w dawce 10, 20 lub 40 mg), przez następnych 27 tygodni ezetymib z symwastatyną w dawce 40 mg albo samą symwastatynę (40 mg), a następnie przez 20 tygodni (otwarta faza badania) ezetymib i symwastatynę (10 mg, 20 mg lub 40 mg).

Po 6 tygodniach stwierdzono, że w porównaniu z samą symwastatyną (we wszystkich dawkach) ezetymib stosowany razem z symwastatyną (we wszystkich dawkach) znacząco zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego (38% vs 26%), LDL-C (49% vs 34%), Apo B (39% vs 27%) oraz cholesterolu nie-HDL (47% vs 33%). Wyniki uzyskane w dwóch badanych grupach były podobne w odniesieniu do stężenia TG i HDL-C (odpowiednio -17% vs -12% i +7% vs +6%). Po 33 tygodniach wyniki były zgodne z danymi uzyskanymi po 6 tygodniach i u znacząco większego odsetka pacjentów otrzymujących ezetymib i 40 mg symwastatyny (62%) uzyskano idealną docelową wartość LDL-C ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) wg kryteriów NCEP AAP niż po podaniu 40 mg symwastatyny (25%). W tygodniu 53., po zakończeniu otwartej fazy badania stanowiącej przedłużenie badania zasadniczego, uzyskane działanie na parametry lipidowe utrzymywało się.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu z symwastatyną w dawkach dobowych ponad 40 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezetymibu z symwastatyną u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Nie badano, czy długotrwałe leczenie ezetymibem pacjentów w wieku poniżej 17 lat wpływa na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności w wieku dorosłym.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, 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 połączeniu z aferezą LDL. Jednoczesne stosowanie ezetymibu z atorwastatyną (w dawce 40 lub 80 mg) lub symwastatyną (w dawce 40 lub 80 mg) powodowało znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 15%, w porównaniu z przyjmowaniem zwiększonych

dawk atorwastatyny lub symwastatyny (z 40 mg do 80 mg) w monoterapii.

Homozygotyczna sitosterolemia (fitosterolemia)

W trwającym 8 tygodni kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą 37 pacjentów z homozygotyczną sitosterolemią przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg (n=30) lub placebo (n=7). Niektórzy pacjenci otrzymywali inne leki (tj. statyny, żywice jonowymiennie). W stosunku do wartości początkowych ezetymib znacząco zmniejszyła stężenie dwóch głównych steroli roślinnych – sitosterolu (o 21%) i kampesterolu (o 24%). Nie jest znany wpływ zmniejszenia stężenia sitosteroli na chorobowość i śmiertelność w tej grupie pacjentów.

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

Badanie dotyczące ochrony serca i nerek (SHARP) było wielonarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z których 1/3 poddawana była dializie przed rozpoczęciem badania. Łącznie 4650 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w stałych dawkach (odpowiednio, 10 mg i 20 mg), a 4620 do grupy placebo i prowadzono obserwację średnio (mediana) przez 4,9 roku. Średnia wieku pacjentów wynosiła 62 lata, 63% uczestników stanowili mężczyźni, 72% osób było rasy białej, 23% miało cukrzycę, a u pacjentów niedializowanych średni szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) wynosił 26,5 ml/min/1,73 m²). Nie określono lipidowych kryteriów włączenia do badania. Średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 108 mg/dl. Po jednym roku (przy uwzględnieniu pacjentów, którzy nie przyjmowali już badanych leków) stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się w porównaniu z placebo o 26% w grupie otrzymującej samą symwastatynę w dawce 20 mg i o 38% u pacjentów otrzymujących 10 mg ezetymibu w skojarzeniu z 20 mg symwastatyny.

Podstawowe porównanie określone w protokole badania SHARP stanowiła analiza ITT (wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem) „poważnych zdarzeń naczyniowych” (ang. major vascular events, MVE; zdefiniowanych jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowych, udar mózgu lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacji) wyłącznie u pacjentów przydzielonych na początku losowo do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną (n=4193) lub do grupy placebo (n=4191). W analizach dodatkowych uwzględniono tę samą kombinację analizowaną w całej kohorcie osób przydzielonych losowo (na początku badania lub po 1 roku) do grupy otrzymującej ezetymib razem z symwastatyną (n=4650) lub do grupy placebo (n=4620), a także poszczególne elementy tej kombinacji.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną znacząco zmniejszył ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych (749 pacjentów ze stwierdzonymi zdarzeniami w grupie placebo wobec 639 przypadków w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną), a ryzyko względne zmniejszyło się o 16% (p=0,001).

Jednak plan tego badania nie pozwolił na odrębną ocenę udziału samego ezetymibu w skutecznym, znaczącym zmniejszeniu ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

W tabeli 1 przedstawiono poszczególne poważne zdarzenia naczyniowe notowane u wszystkich randomizowanych pacjentów. Ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną znacząco zmniejszył ryzyko udaru mózgu i konieczności wykonania jakiegokolwiek procedury rewaskularyzacji, zaś przewaga skuteczności ezetymibu z symwastatyną w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem lub zgonu z przyczyn sercowych była nieistotna liczbowo.

Tabela 1

Poważne zdarzenia naczyniowe wg grup terapeutycznych u wszystkich randomizowanych pacjentów (badanie SHARP^a)

Zdarzenie	Ezetymib 10 mg 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 z przyczyn sercowych	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)	0,40
Jakakolwiek procedura rewaskularyzacji	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Poważne zdarzenia miażdżycowe (ang. Major Atherosclerotic Events (MAE) ^b)	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analiza ITT z uwzględnieniem wszystkich uczestników badania SHARP randomizowanych na początku badania lub po 1 roku do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną lub do grupy placebo.

^b MAE; zdefiniowane jako kombinacja zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, zgonu z przyczyn wieńcowych, niekrwotocznego udaru mózgu lub jakiegokolwiek procedury rewaskularyzacji.

Bezwzględne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL po zastosowaniu ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną było mniejsze u pacjentów z mniejszym wyjściowym stężeniem LDL-C (<2,5 mmol/l) i u pacjentów poddawanych dializie przed rozpoczęciem badania niż u innych pacjentów, a także redukcja ryzyka w obu tych grupach było mniejsza.

Zwężenie zastawki aorty

Badanie SEAS (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) było wielośrodkiem, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego mediana czasu trwania wynosiła 4,4 roku. W badaniu uczestniczyło 1873 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej (ang. aortic stenosis, AS), z maksymalną prędkością przepływu ocenioną w badaniu metodą Dopplera od 2,5 do 4,0 m/s. Do badania włączono tylko pacjentów, u których leczenie statyną w celu zmniejszenia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej na tle miażdżycowym nie było konieczne. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej placebo lub ezetymib w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce dobowej 40 mg.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major cardiovascular events, MCE), na które składały się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zabieg wymiany zastawki aortalnej (ang. aortic valve replacement, AVR), zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF) na skutek progresji AS, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych (ang. coronary artery bypass grafting, CABG), przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention, PCI), hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i niekrwotoczny udar mózgu. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi były różne zestawienia zdarzeń stanowiących składowe pierwszorzędowego punktu końcowego.

W porównaniu z placebo leczenie ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg nie zmniejszało znacząco ryzyka MCE. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 333 pacjentów (35,3%) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną i u 355 pacjentów (38,2%)

w grupie otrzymującej placebo (ryzyko względne w grupie ezetymib z symwastatyną 0,96; 95% CI 0,83 do 1,12; p=0,59). Zabieg wymiany zastawki aortalnej przeprowadzono u 267 pacjentów (28,3%) z grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną i u 278 pacjentów (29,9%) z grupy placebo (ryzyko względne 1,00; 95% CI 0,84 do 1,18; p=0,97). Niedokrwiennie zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów z grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną (n=148) niż z grupy placebo (n=187) (ryzyko względne 0,78; 95% CI 0,63 do 0,97; p=0,02), głównie z powodu mniejszej liczby pacjentów poddanych zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych.

Nowotwory występowały częściej u pacjentów otrzymujących ezetymib z symwastatyną (105 vs 70, p=0,01). Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest pewne, gdyż w większym badaniu (SHARP) całkowita liczba pacjentów, u których stwierdzono nowotwór (438 w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną w porównaniu z 439 w grupie placebo) była taka sama, więc wyniki badania SEAS nie uzyskały potwierdzenia w badaniu SHARP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do postaci czynnego farmakologicznie glukuronidu fenolowego (glukuronid ezetymibu). Glukuronid ezetymibu osiąga średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w ciągu 1 do 2 godzin, zaś ezetymib w ciągu od 4 do 12 godzin.

Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, gdyż lek jest praktycznie nierozpuszczalny w wodnych roztworach do wstrzykiwań.

Przyjmowanie produktu leczniczego podczas posiłku (wysokotłuszczowego lub beztłuszczowego) nie wpływa na biodostępność ezetymibu podawanego doustnie w postaci tabletek o mocy 10 mg. Produkt leczniczy Tactus można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

U ludzi ezetymib i glukuronid ezetymibu wiążą się z białkami osocza odpowiednio w 99,7% i 88 do 92%.

Metabolizm

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja fazy II), a następnie wydalany jest z żółcią. U wszystkich badanych gatunków obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja fazy I). Ezetymib i glukuronid ezetymibu są głównymi pochodnymi leku wykrywalnymi w osoczu, stanowiącymi odpowiednio około 10 do 20% i 80 do 90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Obie postaci leku są powoli eliminowane z osocza przy dowiedzionym znaczącym udziale krążenia jelitowo-wątrobowego. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronidu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Wydalenie

Po doustnym podaniu ezetymibu znakowanego ^{14}C (w dawce 20 mg), całkowity ezetymib stanowił u ludzi około 93% całkowitej radioaktywności w osoczu. W ciągu dziesięciodniowej zbiórki około 78% podanej ilości izotopu zostało wydalone z kałem, zaś 11% w moczu. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu radioaktywności w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ezetymibu u dzieci w wieku >6 lat i u dorosłych jest podobna. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci w wieku <6 lat. Doświadczenie kliniczne obejmuje dzieci i młodzież z homozygotyczną i heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub z sitosterolemią.

Osoby w podeszłym wieku

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu jest około 2 razy większe u pacjentów w podeszłym wieku

(≥ 65 lat) niż u osób młodszych (od 18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia LDL-C i profil bezpieczeństwa u pacjentów obu grup otrzymujących ezetymib jest porównywalny. Dlatego modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Niewydolność wątroby

W porównaniu ze zdrowymi osobami podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg powodowało u pacjentów z lekką niewydolnością wątroby (5 lub 6 punktów w skali Childa-Pugha) około 1,7-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla całkowitego ezetymibu. W trwającym 14 dni badaniu wielokrotne podawanie dawki dobowej 10 mg pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) powodowało, że średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego zwiększyła się w porównaniu ze zdrowymi osobami około czterokrotnie między pierwszym a czternastym dniem badania. U pacjentów z lekką niewydolnością wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Nie zaleca się stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha) ze względu na brak danych dotyczących wpływu zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów tej grupy (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego u pacjentów z ciężką chorobą nerek ($n=8$; średni klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min/1,73 m²) zwiększyła się około 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi ($n=9$). Różnic tych nie uznaje się za istotne klinicznie. Modyfikacja dawki u pacjentów tej grupy nie jest konieczna.

U dodatkowego pacjenta biorącego udział w tym badaniu (po przeszczepieniu nerki, przyjmującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stwierdzono 12-krotne zwiększenie ekspozycji na całkowity ezetymib.

Płeć

U kobiet stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu jest nieco większe (o około 20%) niż u mężczyzn. Zmniejszenie stężenia LDL-C i profil bezpieczeństwa u kobiet i u mężczyzn leczonych ezetymibem są porównywalne. Dlatego modyfikacja dawki leku w zależności od płci pacjenta nie jest konieczna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące toksyczności ezetymibu po podaniu wielokrotnym nie wskazały na istnienie narządu narażonego na takie działanie. U psów, którym ezetymib podawano przez cztery tygodnie ($\geq 0,03$ mg/kg mc./dobę) stężenie cholesterolu w żółci w pęcherzyku żółciowym zwiększyło się o 2,5 do 3,5 raza. Jednak w trwającym rok badaniu na psach otrzymujących dawki do 300 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono zwiększenia częstości kamicy żółciowej lub innego działania na wątrobę i drogi żółciowe. Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych związanego z leczniczym zastosowaniem ezetymibu.

W badaniach z jednoczesnym zastosowaniem ezetymibu i statyn obserwowane działania toksyczne były typowe dla statyn. Niektóre z nich były bardziej nasilone niż podczas stosowania statyn w monoterapii. Takie działanie przypisuje się farmakokinetycznym i farmakodynamicznym interakcjom między lekami podczas leczenia skojarzonego. Nie obserwowano ich podczas badań klinicznych. Miopatię stwierdzano u szczurów dopiero po podaniu dawek kilkakrotnie większych od dawki leczniczej stosowanej u ludzi (około 20-krotnie większa wartość AUC dla statyn oraz od 500 do 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 razem ze statynami. Wyniki długotrwałych badań rakotwórczego działania ezetymibu były ujemne.

Ezetymib nie wpływał na płodność samic i samców szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów lub królików, nie wpływał na rozwój zarodków i noworodków. Po podaniu wielokrotnych dawek po 1000 mg/kg mc./dobę ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików. Jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyn nie powodowało działania

teratogennego u szczurów. U ciężarnych samic królików odnotowano niewielką liczbę zaburzeń rozwoju kośćca płodu (połączenie kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych). Stosowanie ezetymibu z lowastatyną skutkowało działaniem letalnym na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Pojemnik z HDPE: okres ważności po pierwszym otwarciu 9 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu pojemnika: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Pojemnik z HDPE: przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.
Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierają: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 i 100 (opakowanie szpitalne) tabletek.

Pojemniki z HDPE zamknięte białą polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem gwarancyjnym i kapsułką z LDPE zawierającą środek pochłaniający wilgoć, zawierają 100 i 250 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje i 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21225

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.05.2013 r.

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

10.12.2015 r.