

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezen 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 79 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé, podlouhlé tablety o délce přibližně 8 mm a šířce přibližně 4 mm, hladké po obou stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Přípravek Ezen podávaný spolu s inhibitorem reduktázy HMG-CoA (statinem) je indikován jako doplňující terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých není odpověď na léčbu při podávání samotného statinu dostatečná.

Přípravek Ezen v monoterapii je indikován jako doplňující terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých není podávání statinu považováno za vhodné nebo není tolerováno.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Ezen je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), a to je-li přidán k už probíhající léčbě statinem, nebo je-li jeho užívání zahájeno zároveň se statinem.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Přípravek Ezen podávaný spolu se statinem je indikován jako doplňující terapie k dietě u pacientů s HoFH.

Pacienti mohou dostávat také doplňující terapii (např. LDL aferézu).

Homozygotní sitosterolemie (fytosterolemie)

Přípravek Ezen je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s homozygotní familiární sitosterolemií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacienti musí dodržovat příslušnou hypolipidemickou dietu a během léčby přípravkem Ezen musí v této dietě pokračovat.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 10mg tableta přípravku Ezen denně.

Pokud se přípravek Ezen přidává ke statinu, má se pokračovat buď v indikované obvyklé počáteční dávce konkrétního statinu, nebo již stanovené vyšší dávce statinu. V tomto případě má být brán ohled na pokyny pro dávkování konkrétního statinu.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Přípravek Ezen se může podávat zároveň se statinem pro postupné snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze; přínos této kombinace byl prokázán.

Podávání spolu se sekvestranty žlučových kyselin

Dávkování přípravku Ezen má být buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantů žlučových kyselin.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutné dávku jakkoliv upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Léčbu je nutno zahájit pod dohledem specialisty.

Děti a dospívající ≥ 6 let

Bezpečnost a účinnost ezetimibu u dětí ve věku 6 až 17 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pokud se přípravek Ezen podává se statinem, je nutno se seznámit s pokyny o dávkování statinu u dětí.

Děti < 6 let

Bezpečnost a účinnost ezetimibu u dětí ve věku < 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 5 až 6) není nutné dávku jakkoliv upravovat. Léčba přípravkem Ezen se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou (skóre Child-Pugh 7 až 9) nebo závažnou (skóre Child-Pugh >9) poruchou funkce jater (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné dávku jakkoliv upravovat (viz bod 5.2).

Způsob podání

Tento přípravek se užívá perorálně. Přípravek Ezen lze podávat v kteroukoli denní dobu, užívat lze spolu s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pokud je přípravek Ezen podáván spolu se statinem, řiďte se prosím informacemi v SPC příslušného léčivého přípravku.

- Léčba přípravkem Ezen v kombinaci spolu se statiny je v průběhu těhotenství a kojení kontraindikována.
- Léčba přípravkem Ezen v kombinaci spolu se statiny je u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo nevysvětlenou perzistující zvýšenou hladinou transaminázy kontraindikována.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je přípravek Ezen podáván spolu se statiny, prosím podívejte se do SPC příslušného léčivého přípravku.

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích společného podávání přípravku u pacientů, kteří dostávali ezetimib se statinem, bylo opakovaně pozorováno zvýšení transamináz (≥ 3 krát horní hranice normálu [ULN]). Pokud se přípravek Ezen podává současně se statinem, je nutno provést při zahájení terapie jaterní testy a řídit se doporučeními pro daný statin (viz bod 4.8).

Ve studii IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bylo randomizováno 18 144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené kombinací ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg denně ($n = 9\,067$) nebo 40 mg simvastatinu denně ($n = 9\,077$). Během mediánu sledování 6,0 let byla incidence následných zvýšení hladin transamináz ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu. (viz bod 4.8).

V kontrolované klinické studii, kde bylo více než 9 000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně ($n = 4\,650$) nebo do skupiny léčené placebem ($n = 4\,620$) (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence následných zvýšení transamináz ($> 3 \times \text{ULN}$) 0,7 % u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,6 % u placeba (viz bod 4.8).

Kosterní svalstvo

V postmarketingových zkušenostech s ezetimibem byly popsány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala současně s ezetimibem i statin. Avšak rhabdomyolýza byla v monoterapii ezetimibem pozorována velmi vzácně, a stejně tak velmi vzácně byla pozorována při přidání ezetimibu k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) > 10 násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno přípravek Ezen, všechny statiny a veškeré ostatní léky, které pacient současně užívá, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem Ezen, je nutno upozornit na riziko myopatie a požádat je, aby urychleně informovali lékaře o jakékoli nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

Ve studii IMPROVE-IT bylo randomizováno 18 144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg denně ($n = 9\,067$) nebo 40 mg simvastatinu denně ($n = 9\,077$). Během mediánu sledování 6,0 let byla incidence myopatie u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové kreatinkinázy (CK) ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rhabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rhabdomyolýza byla definována jako nevysvětlitelná svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo $\geq 10\,000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození. (viz bod 4.8)

V klinické studii, kde bylo více než 9 000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně (n = 4 650) nebo do skupiny léčené placebem (n = 4 620) (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence myopatie/rhabdomyolýzy 0,2 % u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,1 % u placeba (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater se přípravek Ezen u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného pacientům ve věku 6 až 10 let s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií byla hodnocena v 12týdenní placebem kontrolované klinické studii. Účinky ezetimibu při době léčby delší než 12 týdnů nebyly u této věkové skupiny studovány (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Ezetimib nebyl studován u pacientů mladších 6 let (viz body 4.2 a 4.8).

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného se simvastatinem pacientům ve věku 10 až 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) byla hodnocena v kontrolované klinické studii u dospívajících chlapců (Tannerův stupeň II nebo vyšší) a u dívek, které byly alespoň jeden rok po první menstruaci.

V této omezené kontrolované studii obecně nebyl u dospívajících chlapců a dívek zjištěn žádný detekovatelný vliv na růst nebo pohlavní vyžívání, ani žádný vliv na délku menstruačního cyklu u dívek. Nicméně účinky ezetimibu na růst a pohlavní vyžívání při trvání léčby > 33 týdnů nebyly studovány (viz body 4.2 a 4.8).

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného spolu s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyla u dětských pacientů ve věku 10 až 17 let hodnocena.

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného společně se simvastatinem nebyla studována u pediatrických pacientů mladších 10 let (viz body 4.2 a 4.8).

Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let z hlediska snižování morbidit a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena.

Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím ezetimib a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a léčba má být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Cyklosporin

Při zahájení léčby ezetimibem k již probíhající léčbě cyklosporinem je potřeba dbát opatrnosti.

U pacientů užívajících přípravek Ezen a cyklosporin je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Ezen přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib při současném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin, podávaný současně s ezetimibem, neměl na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv.

Antacida

Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv. Tato snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Kolestyramin

Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) se jako důsledek přidání ezetimibu ke kolestyraminu může touto interakcí oslabit (viz bod 4.2).

Fibráty

U pacientů užívajících fenofibrát a ezetimib si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8).

Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím ezetimib a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz bod 4.8).

Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát v tomto pořadí).

Současné podávání ezetimibu s jinými fibráty nebylo studováno.

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči, které vede k cholelitiáze. Ve studiích na zvířatech ezetimib zvýšil hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči, avšak nikoli u všech druhů (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit.

Statiny

Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Cyklosporin

Ve studii u 8 pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podání jedné 10mg dávky přípravku ezetimibu k 3,4násobnému (rozmezí 2,3-7,9násobnému) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně v jiné studii (n=17).

V jiné studii, vedené u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, se projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. V dvoufázové zkřížené studii provedené na 12 zdravých jedincích vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení plochy cyklosporinu pod křivkou (AUC) (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu.

Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

Při přidání přípravku ezetimib k terapii cyklosporinem je třeba dbát opatrnosti. Koncentrace cyklosporinu musí být sledovány u pacientů užívajících ezetimib a cyklosporin (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný signifikantní vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii se 12 zdravými muži. Po uvedení přípravku Ezen na trh se však objevily informace o zvýšených hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících ezetimib přidáný k warfarinu nebo fluindionu.

Pokud je ezetimib přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, musí být INR patřičně sledován (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Ezen podávaný spolu se statinem je v průběhu těhotenství a kojení kontraindikován (viz bod 4.3), prosím, seznamte se s SPC konkrétního statinu.

Těhotenství

Přípravek Ezen má být podáván těhotným ženám, pouze pokud je to zcela nezbytné. Ohledně použití přípravku Ezen během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie se zvířaty zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Ezen nesmí být užíván během kojení. Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do mateřského mléka žen.

Fertilita:

O vlivu ezetimibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pokud však řídíte vozidla nebo obsluhujete stroje, měli byste brát v úvahu, že při užívání tohoto přípravku byla hlášena závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků (klinické studie a zkušenosti po uvedení na trh)

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2 396 pacientům, spolu se statinem 11 308 pacientům, nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence uváděných nežádoucích účinků ezetimibu byla podobná jako u placebo. Podobně byla míra vysazení přípravku z důvodu nežádoucích účinků srovnatelná mezi ezetimibem a placebem.

Ezetimib podávaný samostatně nebo společně se statinem

U pacientů užívajících ezetimib samostatně (n=2 396) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u placebo (N=1 159). Dále u pacientů užívajících ezetimib současně se statinem (n=11 308) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u statinu podávaného samostatně (N=9 361): Nežádoucí účinky v poregistračním sledování byly odvozeny z

hlášení týkajících se ezetimibu podávaného v monoterapii nebo se statinem. Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích ezetimibu (v monoterapii nebo při společném podávání se statinem) anebo nežádoucí účinky, které byly hlášeny po uvedení ezetimibu na trh, samostatně nebo společně se statinem, jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.

Četnosti výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	přecitlivělost; včetně vyrážky; kopřivky; anafylaxe a angioedému
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Není známo	deprese
Poruchy nervového systému	
Časté	bolest hlavy
Méně časté	parestezie
Není známo	závrať
Cévní poruchy	
Méně časté	návaly horka; hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	kašel
Není známo	dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
Časté	bolest břicha; průjem; flatulence
Méně časté	dyspepsie; gastroezofageální refluxní nemoc; nauzea; sucho v ústech; gastritida
Není známo	pankreatitida; zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	hepatitida; cholelitiáza; cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	pruritus; vyrážka; kopřivka
Není známo	erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	myalgie
Méně časté	artralgie; svalové spasmy; bolest krku; bolest zad; svalová slabost; bolest končetin
Není známo	myopatie/rabdomyolýza (viz bod 4.4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	

Časté	únava
Méně časté	bolest na hrudi; bolest; astenie; periferní edém
Vyšetření	
Časté	zvýšení ALT a/nebo AST
Méně časté	zvýšení krevní CPK; zvýšení gamma-glutamyltransferázy; abnormální hodnoty testu jaterních funkcí

Ezetimib podávaný současně s fenofibrátem

Gastrointestinální poruchy: bolest břicha (časté).

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů se smíšenou hyperlipidémií se léčilo 625 pacientů po dobu až 12 týdnů a 576 pacientů po dobu až jednoho roku. V této studii 172 pacientů léčených ezetimibem a fenofibrátem dokončilo 12 týdnů léčby a 230 pacientů léčených ezetimibem a fenofibrátem (včetně 109 pacientů, kteří dostávali ezetimib samostatně prvních 12 týdnů) dokončilo 1 rok léčby. Tato studie nebyla navržena ke srovnání léčebných skupin z hlediska nežádoucích účinků se vzácným výskytem. Incidence výskytu (95% CI) klinicky významných zvýšení ($> 3 \times$ ULN, vyskytující se po sobě) sérových transamináz dosáhl po korekci na expozici léčbě při monoterapii fenofibrátem 4,5 % (1,9-8,8) a při podávání ezetimibu spolu s fenofibrátem 2,7 % (1,2-5,4). Odpovídající výskyt po cholecystektomii dosáhl při monoterapii fenofibrátem 0,6 % (0,0-3,1) a při podávání ezetimibu spolu s fenofibrátem 1,7 % (0,6-4,0) (viz bod 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace (6 až 17 let věku)

Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let věku) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n = 138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) pozorováno u 1,1 % pacientů léčených ezetimibem (1 pacient) ve srovnání s 0 % ve skupině s placebem. Neobjevilo se žádné zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

V samostatné studii zahrnující dospívající pacienty (ve věku 10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n=248) byla u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorována zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; ohledně zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN) byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Tato klinická hodnocení nebyla uspořádána k porovnání vzácných nežádoucích účinků.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Ve studii IMPROVE-IT (viz bod 5.1), která zahrnovala 18 144 pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem 10/40 mg (n = 9 067, z toho 6 % bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 mg) nebo simvastatinem v dávce 40 mg (n = 9 077, z toho 27 % bylo titrováno na 80 mg simvastatinu), byly bezpečnostní profily během mediánu sledování 6,0 roku podobné. Kvůli výskytu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 10,6 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a 10,1 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence myopatie byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve 2 následných měřeních. Incidence rhabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rhabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo $\geq 10 000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození. Incidence následných zvýšení hladin transamináz ($\geq 3 \times$ ULN) byla 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu. (viz bod 4.4) Nežádoucí účinky související se žlučníkem byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a u 3,5 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence hospitalizace kvůli cholecystektomii byla v obou skupinách 1,5 %. Rakovina (definovaná jako jakákoli nová malignita) byla během studie diagnostikována u 9,4 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem oproti 9,5 % pacientů léčených simvastatinem.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii „Study of Heart and Renal Protection“ (SHARP) (viz bod 5.1), která zahrnovala více než 9 000 pacientů léčených fixní dávkou 10 mg ezetimibu se simvastatinem 20 mg denně (n = 4 650) nebo placebem (n = 4 620), byly po dobu sledování s mediánem trvání 4,9 roku bezpečnostní profily srovnatelné. V této studii byly zaznamenávány pouze závažné nežádoucí účinky a ukončení léčby kvůli jakýmkoli nežádoucím účinkům. Počty ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků byly srovnatelné (10,4 % u pacientů léčených ezetimibem se simvastatinem, 9,8 % u pacientů užívajících placebo). Incidence myopatie/rhabdomyolýzy byla 0,2 % u pacientů léčených ezetimibem se simvastatinem a 0,1 % u pacientů léčených placebem. Následné zvýšení transamináz ($> 3 \times$ ULN) se vyskytlo u 0,7 % pacientů léčených ezetimibem se simvastatinem v porovnání s 0,6 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.4). V této studii nebyla žádná statisticky významná zvýšení incidence předem specifikovaných nežádoucích účinků včetně rakoviny (9,4 % u ezetimibu se simvastatinem, 9,5 % u placeba), hepatitidy, cholecystektomie nebo komplikací žlučnickových kamenů či pankreatitidy.

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST ≥ 3 krát ULN, opakovaně) podobná u monoterapie ezetimibu (0,5 %) i placeba (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem, a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a vrátila se po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k normálu (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK $> 10 \times$ ULN hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu vs. 1 z 786 (0,1 %) pacientů při podávání placeba a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem vs. 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rhabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dní, nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách ezetimibu 5 000 mg/kg potkanům a myším a 3 000 mg/kg psům pozorována žádná toxicita. Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem; většina nebyla spojena s nežádoucími účinky. Hlášené nežádoucí účinky nebyly závažné. V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva ovlivňující hladinu lipidů, ATC kód: C10AX09

Mechanismus účinku

Ezetimib patří mezi hypolipidemické látky nové skupiny, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin, deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytoosterolů.

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a společně tyto rozdílné mechanismy zajišťují komplementární snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

Farmakodynamické účinky

Byla provedena řada preklinických studií s cílem zjistit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tucích rozpustných vitaminů A a D.

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C, a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C.

Užívání ezetimibu zároveň se statinem účinně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze.

Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích ezetimib podávaný v monoterapii nebo spolu se statinem významně snižoval celkový cholesterol (total-C), cholesterol s nízkou hustotou lipoproteinu (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) a triglyceridy (TG) a zvyšoval cholesterol s vysokou hustotou lipoproteinu (HDL-C) u pacientů s hypercholesterolemií.

Primární hypercholesterolemie

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo 769 pacientů s hypercholesterolémií, kteří již dostávali statin v monoterapii a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování hladin cholesterolu (National Cholesterol Education Program - NCEP) - (2,6-4,1 mmol/l, 100-160 mg/dl, podle výchozích charakteristik), randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib 10 mg nebo placebo k již probíhající léčbě statiny.

U pacientů, kteří byli léčeni statiny a neměli při výchozím vyšetření cílovou hodnotu LDL-C (přibližně 82 %), dosáhlo významně více pacientů randomizovaných do skupiny s podáváním ezetimibu svých cílových hodnot LDL-C v závěru studie ve srovnání s pacienty randomizovanými do skupiny s placebem, a to 72 % (skupina s ezetimibem) a 19 % (skupina s placebem). Odpovídající snížení hladin LDL-C byla značně odlišná (25 % a 4 % ezetimib versus placebo). Navíc ezetimib, přidaný k již probíhající terapii statinem, značně snižuje hladinu celkového cholesterolu, Apo B a TG a zvyšuje HDL-C ve srovnání s placebem. Ezetimib, resp. placebo přidané k statinové terapii snížily průměrné hodnoty C-reaktivního proteinu o 10 %, resp. 0 % vůči výchozí hodnotě.

Ve dvou dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích s 1719 pacienty s primární hypercholesterolémií ezetimib v dávce 10 mg signifikantně snížil hladinu celkového cholesterolu (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %), a zvýšil HDL-C (3%) ve srovnání s placebem. Navíc nemá ezetimib žádný vliv na plazmatické koncentrace v tukách rozpustných vitamínů A, D a E, nemá žádný vliv na protrombinový čas, a stejně jako ostatní látky snižující lipidy nenarušuje produkci adrenokortikálního steroidního hormonu.

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii (ENHANCE) bylo randomizováno 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolémií do skupiny léčených po dobu 2 let ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg (n=357) nebo simvastatinem v dávce 80 mg (n=363). Primárním cílem studie bylo zjištění účinku léčby kombinací ezetimib/simvastatin na tloušťku intimy-medie karotidy (intima-media thickness - IMT) v porovnání s monoterapií simvastatinem. Vliv tohoto náhradního markeru na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stále není prokázán.

Primární cílový ukazatel, změna průměrné hodnoty IMT ve všech šesti karotidových segmentech, se dle měření pomocí B-módu ultrazvuku mezi oběma léčenými skupinami významně nelišil (p=0,29).

U ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg nebo u samotného simvastatinu v dávce 80 mg se za 2 roky trvání studie tloušťka intimy-medie karotidy zvětšila o 0,0111 mm, respektive o 0,0058 mm (výchozí průměrná hodnota IMT karotidy byla 0,68 mm, respektive 0,69 mm).

Ezetimib v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg snižoval LDL-C, celkový cholesterol, Apo B a TG významně více než samotný simvastatin v dávce 80 mg. Procentuální vzestup HDL-C byl v obou léčených skupinách podobný. Nežádoucí účinky hlášené u ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg byly konzistentní s jeho známým bezpečnostním profilem.

Pediatrická populace

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované studii bylo 138 pacientů (59 chlapců a 79 dívek) ve věku 6 až 10 let (střední hodnota věku 8,3 roku) s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolémií (HeFH, Heterozygous familial hypercholesterolaemia) s výchozími hladinami LDL-C mezi 3,74 a 9,92 mmol/l randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem v dávce 10 mg, nebo placebem po dobu 12 týdnů.

Ve 12. týdnu ezetimib v porovnání s placebem signifikantně snižoval celkový cholesterol (-21% vs. 0%), LDL-C (-28% vs. -1%), Apo-B (-22% vs. -1%) a non-HDL-C (-26% vs. 0%). Výsledky obou léčebných skupin byly pro TG a HDL-C podobné (-6% vs. +8%, a +2% vs. +1%, v uvedeném pořadí).

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované studii bylo 142 chlapců (Tannerův stupeň II a vyšší) a 106 dívek po první menstruaci ve věku 10 až 17 let (průměrný věk 14,2 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) s výchozími hodnotami LDL-C mezi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg), nebo do skupiny léčené simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) samotným po dobu 6 týdnů, do skupiny léčené kombinací ezetimibu a 40 mg simvastatinu nebo do skupiny léčené 40 mg simvastatinu samotného po dobu dalších 27 týdnů a do skupiny léčené v otevřeném uspořádání ezetimibem a simvastatinem (10 mg, 20 mg nebo 40 mg) po následujících 20 týdnů.

V 6. týdnu ezetimib v kombinaci se simvastatinem (všechny dávky) v porovnání se simvastatinem (všechny dávky) samotným významně snižoval celkový cholesterol (38 % vs. 26 %), LDL-C (49 % vs. 34 %), Apo B (39 % vs. 27 %) a non-HDL-C (47 % vs. 33 %). Výsledky byly ohledně TG a HDL-C (-17 % vs. -12 % a +7 % vs. +6 %, v uvedeném pořadí) u obou skupin podobné. Ve 33. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky v 6. týdnu, přičemž významně více pacientů léčených kombinací ezetimibu a 40 mg simvastatinu (62 %) dosáhlo ideálního cíle NCEP AAP [$< 2,8$ mmol/l (110 mg/dl)] ohledně LDL-C v porovnání s pacienty léčenými 40 mg simvastatinu (25 %). V 53. týdnu, což byl konec otevřeného prodloužení studie, byly účinky na parametry lipidů zachovány.

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyla u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let hodnocena. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného současně se simvastatinem nebyla u pediatrických pacientů ve věku < 10 let studována.

Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let ohledně snižování morbidity a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Prevence kardiovaskulárních příhod

IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) byla multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená studie s aktivním komparátorem, do níž bylo zařazeno 18 144 pacientů během 10 dnů po hospitalizaci kvůli akutnímu koronárnímu syndromu (AKS; buď infarktu myokardu, nebo nestabilní angině pectoris). Hladina LDL-C při projevení AKS byla $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl) u pacientů, kteří neužívali hypolipidemickou léčbu, nebo $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu. Všichni pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10/40 mg ($n = 9 067$) nebo simvastatinem 40 mg ($n = 9 077$) a sledování po mediánu doby sledování 6,0 roku.

Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu ($n = 6 390$), a 2,6 mmol/l (101 mg/dl) u těch, kteří předtím nedostávali hypolipidemickou léčbu ($n = 11 594$). Před hospitalizací kvůli příhodě AKS kvalifikující ke vstupu do studie užívalo 34 % pacientů statin. Po jednom roce byla průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) ve skupině s ezetimibem/simvastatinem a 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) ve skupině se samotným simvastatinem. Hladiny lipidů byly obecně získány u pacientů, kteří pokračovali v léčbě v rámci studie.

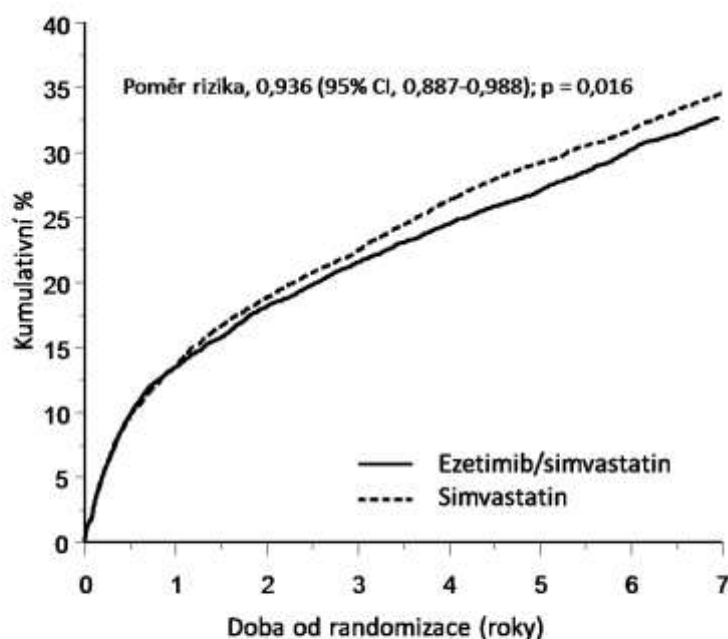
Primárním cílovým ukazatelem byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody (definované jako nefatální infarkt myokardu, popsaná nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, nebo jakákoli koronární revaskularizace prováděná nejméně 30 dní po randomizaci) a nefatální cévní mozkovou příhodu. Studie prokázala, že léčba ezetimibem přidaným k simvastatinu ve srovnání se samotným simvastatinem poskytuje rostoucí přínos ve formě snížení výskytu primárního cílového ukazatele složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozkové příhody (relativní snížení rizika je 6,4 %, $p = 0,016$). Primární cílový ukazatel se vyskytl u 2 572 z 9 067 pacientů ze skupiny s ezetimibem/simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle Kaplan-Meierovy (KM) metody 32,72 %) a u 2 742 z

9 077 pacientů ze skupiny se samotným simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle KM metody 34,67 %). (viz Graf 1 a Tabulka 2.) Předpokládá se, že podobný rostoucí přínos poskytuje také kombinace s jinými statiny účinnými ve snižování rizika kardiovaskulárních příhod. Celková úmrtnost se v této vysoce rizikové skupině nezměnila (viz Tabulka 2).

Ve studii byl pozorován celkový přínos pro všechny typy cévní mozkové příhody, nicméně bylo zaznamenáno malé nesignifikantní zvýšení rizika u hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným simvastatinem (viz Tabulka 2). Riziko hemoragické cévní mozkové příhody pro ezetimib podávaný se statiny s vyšší účinností nebylo hodnoceno v dlouhodobých studiích.

Léčebný účinek kombinace ezetimib/simvastatin byl obecně konzistentní napříč celkovými výsledky mnoha podskupin, dělených podle pohlaví, věku, rasy, diabetu mellitus v anamnéze, počáteční hladiny lipidů, předchozí léčby statiny, cévní mozkové příhody v anamnéze a hypertenze.

Graf 1: Účinek ezetimibu/simvastatinu na primární cílový ukazatel složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody nebo nefatální cévní mozkové příhody



Subjekty s KV rizikem

Ezetimib/simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301	1 906
Simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284	1 857

Tabulka 2:

Velké kardiovaskulární příhody podle skupin léčby u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatin 40 mg ^b (N=9077)		Poměr rizika (95% CI)	p-hodnota
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primární složený cílový ukazatel účinnosti						

(Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundární složený cílový ukazatel účinnosti						
Úmrtí z důvodu ICHS, nefatální infarkt myokardu, urgentní koronární revaskularizace po 30 dnech	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Velká koronární příhoda, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí (z jakékoli příčiny)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, jakákoli revaskularizace, nefatální cévní mozková příhoda	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Složky primárního složeného cílového ukazatele a vybrané cílové ukazatele účinnosti (první výskyt dané příhody v jakékoli chvíli)						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Velká koronární příhoda:						
nefatální infarkt myokardu	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
koronární revaskularizace po 30 dnech	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Infarkt myokardu (fatální i nefatální)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Cévní mozková příhoda (fatální i nefatální)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052

nehemoragická cévní mozková příhoda ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
hemoragická cévní mozková příhoda	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Úmrtí z jakékoli příčiny	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

^b 27 % pacientů bylo titrováno na simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meierův odhad pro 7 let.

^d zahrnuje ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo cévní mozkovou příhodu neurčeného typu.

Prevence velkých cévních příhod při chronickém onemocnění ledvin

Studie „Study of Heart and Renal Protection“ (SHARP) byla mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studií provedenou na 9 438 pacientech s chronickým onemocněním ledvin, z nichž třetina byla při zahájení studie na dialýze. Do skupiny léčené ezetimibem v dávce 10 mg spolu se simvastatinem v dávce 20 mg bylo randomizováno celkem 4 650 pacientů a do skupiny užívající placebo 4 620 pacientů, přičemž tito pacienti byli sledováni po mediánu doby 4,9 let. Střední hodnota věku pacientů byla 62 let, přičemž 63 % z nich byli muži, 72 % běloši, 23 % diabetici. U těch pacientů, kteří nebyli na dialýze, byla střední hodnota odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Kritéria pro zařazení týkající se lipidů nebyla stanovena. Střední hodnota LDL-C při zařazení byla 108 mg/dl. Ve sledované populaci zahrnující i pacienty, kteří již nepodstupovali hodnocenou léčbu, došlo v porovnání s placebem ke snížení LDL-C o 26 % u simvastatinu 20 mg samotného a o 38 % u ezetimibu v dávce 10 mg se simvastatinem v dávce 20 mg. Primárním porovnáním specifikovaným v protokolu studie SHARP byla analýza léčených dle záměru (intention-to-treat analysis) s ohledem na "velké cévní příhody" (definované jako nefatální infarkt myokardu nebo smrt z kardiovaskulárních příčin, mrtvice nebo revaskularizační procedura) pouze u těch pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené ezetimibem se simvastatinem (n = 4 193) nebo užívající placebo (n = 4 191). Sekundární analýzy zahrnovaly stejné složené kritérium analyzované u celé kohorty randomizované (na začátku studie nebo po 1 roce) do skupiny léčené ezetimibem se simvastatinem (n = 4 650) nebo placebem (n = 4 620), stejně jako jednotlivé komponenty tohoto složeného kritéria.

Analýza primárního cílového parametru prokázala, že ezetimib se simvastatinem signifikantně snižoval riziko velkých cévních příhod (749 pacientů s příhodami ve skupině léčené placebem vs. 639 ve skupině léčené ezetimibem a simvastatinem) s relativním snížením rizika o 16 % (p = 0,001).

Uspořádání této studie nicméně neumožnilo určit významnost vlivu samotného ezetimibu na snížení rizika velkých cévních příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Jednotlivé složky velké cévní příhody u všech randomizovaných pacientů jsou uvedeny v Tabulce 3. Ezetimib v kombinaci se simvastatinem signifikantně snižoval riziko mrtvice a jakékoli revaskularizace, přičemž numerické rozdíly upřednostňující ezetimib v kombinaci se simvastatinem pro nefatální infarkt myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin byly nesignifikantní.

Tabulka 3

Velké cévní příhody dle léčené skupiny u všech randomizovaných pacientů ve studii SHARP^a

<u>Výsledek</u>	<u>Ezetimib/simvastatin</u> 10 mg/20 mg (N=4650)	<u>Placebo</u> (N=4620)	<u>Poměr rizik</u> <u>(95% CI)</u>	<u>P-hodnota</u>
Velké cévní příhody	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nefatální IM	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
úmrtí z kardiovaskulárních příčin	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jakákoli mrtvice	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038

Nehemoragická mrtvice	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragická mrtvice	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jakákoli revaskularizace	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Velké aterosklerotické příhody	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analýza podle léčebného záměru (Intention-to-treat analysis) u všech pacientů studie SHARP randomizovaných do skupiny léčené ezetimibem v kombinaci se simvastatinem nebo placebem buď na začátku studie nebo po 1 roce

^b Velké cévní příhody; definovány jako složené kritérium zahrnující nefatální infarkt myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nehemoragickou mrtvici nebo jakoukoli revaskularizaci

Absolutní snížení LDL cholesterolu dosažené pomocí ezetimibu kombinovaného se simvastatinem bylo nižší u pacientů s nižšími výchozími hodnotami LDL-C (< 2,5 mmol/l) a u pacientů, kteří byli při vstupu do studie na dialýze, než u ostatních pacientů, přičemž odpovídající snížení rizika u těchto dvou skupin bylo oslabeno.

Homozygotní familiární hypercholesterolémie (HoHF)

Do dvojitě zaslepené, randomizované 12 týdenní studie bylo zařazeno 50 pacientů s klinickou a/nebo genotypovou diagnózou HoFH, kteří dostávali atorvastatin nebo simvastatin (40 mg), se současnou aferézou LDL nebo bez ní. Ezetimib, podávaný spolu s atorvastatinem (40 nebo 80 mg) nebo se simvastatinem (40 nebo 80 mg), ve srovnání se zvýšením dávky simvastatinu nebo atorvastatinu v monoterapii ze 40 na 80 mg, statisticky významně snížil LDL-C o 15 %.

Homozygotní sitosterolemie (fytosterolemie)

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 8týdenní studii bylo 37 pacientů s homozygotní sitosterolemií randomizováno do skupin, které dostávaly ezetimib 10 mg (N = 30) nebo placebo (N = 7). Někteřím pacientům byly podávány další léky (např. statiny, pryskyřice). Ezetimib statisticky významně snížil hladiny dvou hlavních rostlinných sterolů, sitosterolu (o 21 %) a kampesterolu (o 24 %) oproti výchozím hodnotám. Vliv snižování sitosterolu na morbiditu a mortalitu v populaci není znám.

Stenóza aorty

Studie The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) byla multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií s mediánem doby trvání 4,4 roku, která se prováděla na 1 873 pacientech s asymptomatickou stenózou aorty (AS) doloženou Dopplerovým efektem a změřenou maximální výtokovou rychlostí z aorty v rozmezí od 2,5 do 4,0 m/s. Do studie byli zařazeni pouze pacienti, u kterých se nemělo za to, že potřebují léčbu statiny za účelem snížení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené placebem nebo ezetimibem v dávce 10 mg a simvastatinem v dávce 40 mg denně.

Primárním cílovým ukazatelem byla kombinace závažných kardiovaskulárních příhod (major cardiovascular event - MCE) sestávajících z kardiovaskulárního úmrtí, náhrady aortální chlopně (aortic valve replacement - AVR), městnavého srdečního selhání (congestive heart failure - CHF) v důsledku progresu AS, nefatálního infarktu myokardu, koronárního arteriálního bypassu, perkutánní koronární intervence, hospitalizace kvůli nestabilní angině pectoris a nehemoragické mrtvice. Klíčovými sekundárními cílovými ukazateli byla kombinace podskupin kategorií příhod primárních cílových ukazatelů.

V porovnání s placebem kombinace ezetimib/ simvastatin v dávce 10/40 mg významně nesnižovala riziko MCE. Primární výsledek se objevil u 333 pacientů (35,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/ simvastatin a u 355 pacientů (38,2 %) ve skupině užívající placebo (poměr rizik ve skupině léčené kombinací ezetimib/ simvastatin, 0,96; 95% interval spolehlivosti, 0,83–1,12; p=0,59). Náhrada aortální chlopně byla provedena u 267 pacientů (28,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/ simvastatin a u 278 pacientů (29,9 %) ve skupině užívající placebo (poměr rizik, 1,00; 95 % interval spolehlivosti, 0,84–1,18; p=0,97). Méně pacientů bylo postiženo ischemickými kardiovaskulárními příhodami ve skupině léčené kombinací ezetimib/ simvastatin (n=148) než ve skupině užívající placebo (n=187) (poměr rizik, 0,78; 95 % interval spolehlivosti, 0,63–0,97; p=0,02), zejména díky menšímu počtu pacientů, kterým byl zaveden koronární arteriální bypass.

Ve skupině léčené kombinací ezetimib/ simvastatin se vyskytla častěji rakovina (105 oproti 70, p=0,01). Klinická relevance tohoto zjištění není jasná, protože ve větší studii SHARP se celkový počet pacientů s jakoukoli vyskytnuvší se rakovinou (438 ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin oproti 439 ve skupině užívající placebo) nelišil. Navíc ve studii IMPROVE-IT se celkový počet pacientů s jakoukoli novou malignitou signifikantně nelišil (853 ve skupině s ezetimibem/simvastatinem oproti 863 ve skupině se simvastatinem), a proto zjištění studie SEAS nemohla být studií SHARP, ani studií IMPROVE-IT potvrzena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) dosahuje během 1 až 2 hodin ezetimib-glukuronid a 4 až 12 hodin ezetimib.

Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Současné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) nemělo na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv, pokud se podal ve formě ezetimibu 10 mg tablety. Ezetimib lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě.

Biotransformace

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem (reakce II. fáze), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky, které lze zjistit v plazmě, a představují přibližně 10-20 % a 80-90 % celkového množství léčivé látky v plazmě. Oba jak ezetimib, tak i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální recyklací. Poločas rozkladu pro ezetimib a ezetimib-glukuronid je přibližně 22 hodin.

Eliminace

Po perorálním podání ^{14}C -ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatriká populace

Farmakokinetika ezetimibu je podobná u dětí (ve věku ≥ 6 let) i u dospělých.

Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci < 6 let věku nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH nebo HeFH nebo sitosterolemií.

Starší pacienti

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších pacientů nijak upravovat.

Porucha funkce jater

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 5-6) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve 14denní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravými jedinci přibližně čtyřnásobná. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh > 9) se nedoporučuje těmto pacientům ezetimib podávat (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin (n=8; průměrná hodnota $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci (n=9) zvětšená přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat.

Další pacient v dané studii (po transplantaci ledvin, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. Snížení LDL-C a profil bezpečnosti jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutno dávku podle pohlaví nijak upravovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie se zvířaty hodnotící chronickou toxicitu ezetimibu nezjistily žádné cílové orgány pro toxické účinky. U psů, jimž byl podáván po dobu 4 týdnů ezetimib ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/den}$), se koncentrace cholesterolu ve žluči zvýšila 2,5 až 3,5krát. Avšak v jednoleté studii u psů, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den , nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto dat pro člověka není znám. Litogenní riziko v souvislosti s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit.

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky statinů. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. Toto se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkami několikanásobně vyššími než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní. Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatalní a postnatalní vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky $1 000 \text{ mg/kg/den}$, procházel ezetimib placentární bariérou.

Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních obratlů, zmenšený počet kaudálních obratlů). Podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Natrium-lauryl-sulfát
Povidon K30 (E1201)
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Aclar/PVC – Al blistr nebo PVC/PVDC – Al blistr nebo PVC/PE/PVDC – Al blistr.
Velikosti balení: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tablet.
Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37, Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

31/300/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 7. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 4. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 3. 2022