

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Ezotera 40 mg/10 mg tablete (rosuvastatin, ezetimib)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Ezotera ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

Detaljne upute o primjeni lijeka Ezotera, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što su Ezotera 40 mg/10 mg tablete i za što se koriste?

Ezotera je lijek koji se koristi u odraslih bolesnika za smanjivanje razine ukupnog kolesterola, „lošeg“ kolesterola (LDL kolesterol) i masnih tvari koje se zovu trigliceridi u krvi. Dodatno, lijek povisuje razinu „dobrog“ kolesterola (HDL kolesterol).

Ovaj se lijek koristi u bolesnika čija se razina kolesterola ne može kontrolirati isključivo dijetom. Za vrijeme uzimanja ovog lijeka bolesnik se mora pridržavati dijeta za snižavanje kolesterola. Liječnik će propisati Ezoteru bolesniku koji već koristi i rosuvastatin i ezetimib u istim dozama, ali u odvojenim tabletama.

Kako djeluju Ezotera 40 mg/10 mg tablete?

Ezotera sadrži dvije djelatne tvari: rosuvastatin i ezetimib. Rosuvastatin pripada skupini takozvanih statina koji smanjuju nastanak kolesterola u tijelu, a ezetimib smanjuje apsorpciju kolesterola iz probavnog sustava u krvotok.

Kako se primjenjuju Ezotera 40 mg/10 mg tablete?

Ovaj lijek nije prikladan za početak liječenja. Početak liječenja i prilagodba odgovarajuće doze provodi se uzimanjem tableta sa zasebnim djelatnim tvarima. Nakon što liječnik ustanovi optimalnu dozu oba pojedinačna lijeka, umjesto njih propisat će Ezoteru prikladne jačine.

Uzima se jedna tableta Ezotere dnevno. Tablete se mogu uzeti u bilo koje doba dana, svaki dan u isto vrijeme, natašte ili nakon obroka. Tabletu je potrebno progutati cijelu s čašom vode. Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Ezotera 40 mg/10 mg tablete?

S obzirom na to da je lijek Ezotera namijenjen za supstitucijsko liječenje, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su klinička ispitivanja u kojima je dokazano da je lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima (*Crestor*,

AstraZeneca UK Ltd i Ezetrol, Merck Sharp & Dohme BV). Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatnih tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Ezotera 40 mg/10 mg tablete?

Kao i svi drugi lijekovi, Ezotera može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

Na koji način je lijek Ezotera 40 mg/10 mg tablete odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja lijeka Ezotera priložen je pregled objavljene znanstvene literature koja podupire dokaze djelotvornosti i sigurnosti primjene kombinacije djelatnih tvari rosuvastatin i ezetimib u liječenju primarne hiperkolesterolemije i prevenciji kardiovaskularnih događaja. S kliničkog stajališta glavni dokaz djelotvornosti ovog lijeka je ispitivanje bioekvivalencije koje potvrđuje da se podaci iz literature u kojoj su opisana ispitivanja drugih lijekova s istim djelatnim tvarima mogu ekstrapolirati na predmetni lijek. Dostavljena su izvješća o dva ispitivanja bioekvivalencije koja su provedena s lijekom Ezotera i navedenim originalnim jednokomponentnim lijekovima koji sadrže rosuvastatin i ezetimib u istim jačinama.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Ezotera odgovarajuće farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelotvornosti i sigurnosti primjene. Zaključeno je da je korist primjene lijeka Ezotera veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Ezotera 40 mg/10 mg tablete?

Kako bi se osiguralo da se Ezotera koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i u uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni radnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Ezotera 40 mg/10 mg tablete

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Ezotera 40 mg/10 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 18. lipnja 2024. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Ezotera, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u srpnju 2024.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Ezotera 40 mg/10 mg tablete
(rosuvastatin, ezetimib)**

Datum: Srpanj 2024.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Ezotera 40 mg/10 mg tablete, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 18. lipnja 2024. godine.

Ovaj lijek je indiciran kao dodatak dijeti kod liječenja primarne hiperkolesterolemije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika koji su odgovarajuće kontrolirani s istodobnom primjenom obje djelatne tvari u istim dozama kao u kombinaciji. Također, Ezotera je indicirana za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, koji su odgovarajuće kontrolirani s istodobnom primjenom obje djelatne tvari u istim dozama kao u kombinaciji.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Ezotera sadrži dvije djelatne tvari, rosuvastatin i ezetimib.

Rosuvastatin je neselektivni kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, prekursor kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola. Rosuvastatin povišuje broj LDL receptora na površini stanica jetre, povećavajući time unos i katabolizam LDL-a te inhibira jetrenu sintezu VLDL-a, smanjujući time ukupan broj VLDL i LDL čestica.

Ezetimib spada u skupinu lijekova koji snižuju lipide tako što selektivno inhibiraju intestinalnu apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola. Ezetimib je oralno aktivan i njegov se mehanizam djelovanja razlikuje od drugih skupina lijekova koji snižuju kolesterol (npr. statina, lijekova koji sekvstriraju žučne kiseline [smole], derivata fibratne kiseline i biljnih stanola). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni transporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za intestinalni unos kolesterola i fitosterola.

Ezetimib se veže uz resičastu sluznicu tankog crijeva i sprječava apsorpciju kolesterola što smanjuje unos intestinalnog kolesterola u jetru, dok statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri. Ova dva komplemetarna mehanizma omogućuju učinkovitiju redukciju kolesterola u odnosu na njihovu individualnu primjenu.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ezotera 40 mg/10 mg tablete dano je na temelju članka 35. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14. i 100/18.), odnosno lijek je odobren kao nova fiksna kombinacija već odobrenih djelatnih tvari. Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima koji podupiru dokaze djelotvornosti i sigurnosti istovremene primjene djelatnih tvari rosuvastatin i ezetimib u liječenju primarne hiperkolesterolemije i prevenciji kardiovaskularnih događaja te na rezultatima jednog kliničkog ispitivanja kojim je dokazano da je predmetni lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima *Crestor*, nositelja odobrenja *AstraZeneca UK Ltd* i *Ezetrol*, nositelja odobrenja *Merck Sharp & Dohme BV*. Budući da se radi o supstitucijskoj terapiji, dodatna klinička ispitivanja sigurnosti primjene i djelotvornosti ove fiksne kombinacije nisu bila potrebna.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Ezotera su tablete koje sadrže 40 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija i 10 mg ezetimiba. Pakirane su u PA/Al/PVC blisteru s Al folijom, a svaka kutija sadrži ukupno 28 tableta.

Pomoćne tvari u tabletama su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, krospovidon tip A, umrežena karmelozanatrij, povidon tip K-30, magnezijev stearat i natrijev laurilsulfat.

II.2 Djelatne tvari

Lijek sadrži dvije djelatne tvari: rosuvastatinkalcij i ezetimib.

Djelatna tvar rosuvastatinkalcij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Rosuvastatinkalcij je bijeli ili gotovo bijeli, higroskopni prašak, teško topljiv u vodi, lako topljiv u metilenkloridu i gotovo netopljiv u bezvodnom etanolu.

Za ocjenu kakvoće djelatne tvari rosuvastatinkalcij proizvođač koristi proceduru propisanu Ph. Eur. Ovjernicom (ili CEP procedura). Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM). Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na Ovjernicu.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar rosuvastatinkalcij je odgovarajući i postavljen je u skladu s monografijom Europske farmakopeje i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari. Dodatno su propisani zahtjevi za mikrobiološku kakvoću, polimorfnu formu i raspodjelu veličine čestica.

Proizvođač lijeka za provjeru kakvoće djelatne tvari koristi metode opisane u Ph.Eur. monografiji te metodu opisanu u dodatku CEP-a. Za dodatna ispitivanja mikrobiološke kakvoće, veličine čestica i ispitivanje polimorfizma dostavljen je odgovarajući opis metoda i podaci o validaciji. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za jednu seriju rosuvastatinkalcija i rezultati su unutar propisanih granica prema zahtjevu kakvoće.

Period retestiranja djelatne tvari rosuvastatinkalcij od 24 mjeseca uz čuvanje u atmosferi dušika u PE vreći, uloženoj u duple laminirane četveroslojne (PET/Al/najlon/PP) vreće između kojih je uložena apsorbens i koje su uložene u kartonski spremnik, obuhvaćeno je važećom Ovjernicom.

Djelatna tvar ezetimib nije opisana u Europskoj farmakopeji, opisana je u američkoj farmakopeji (USP).

Ezetimib je bijeli ili gotovo bijeli prašak, lako topljiv u alkoholu (96-postotni), topljiv u acetonitrilu, netopljiv u vodenim i nepolarnim otapalima kao što je heksan.

Za ocjenu kakvoće djelatne tvari ezetimib proizvođač koristi ASMF (engl. *Active substance master file*) proceduru. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar ezetimib je odgovarajući i postavljen je u skladu s zahtjevom proizvođača djelatne tvari, uz dodatno propisano ispitivanje mikrobiološke kakvoće i veličine čestica.

Proizvođač lijeka za provjeru kakvoće djelatne tvari koristi metode proizvođača djelatne tvari. Za dodatna ispitivanja opisane su vlastite metode. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka i proizvođača djelatne tvari za dvije serije ezetimiba i rezultati su unutar propisanih granica prema zahtjevu kakvoće.

Prihvaćen je predloženi period retestiranja djelatne tvari ezetimiba od 60 mjeseci uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku pri kontroliranoj sobnoj temperaturi.

II.3 Lijek

Ezotera tablete su bijele do gotovo bijele, eliptične, konkavne, neobložene tablete s utisnutim „E6“ na obje strane, dimenzija 12,50 mm x 5,90 mm.

Cilj razvoja lijeka bio je razviti formulaciju koja sadrži dvije djelatne tvari, rosuvastatin i ezetimib, u jednoj tableti kako bi se bolesnicima pojednostavilo i olakšalo uzimanje terapije. Razvoj formulacije temeljio se na formulacijama referentnih lijekova s pojedinačnim djelatnim tvarima. Ispitivanje bioekvivalencije je provedeno između jačine 40 mg/10 mg i pojedinačnih jačina referentnih lijekova. Priloženi su i usporedni profili oslobađanja između bio-serija u 3 medija za rosuvastatin i u 4 medija za ezetimib. U svim medijima, osim u medijima bez surfaktanta za ezetimib, oslobodi se više od 85% djelatne tvari unutar 15 min te je zaključeno da su profili slični.

Priloženi su odgovarajući podaci o svojstvima pojedinih tvari u formulaciji s odgovarajućim referencama na standarde kakvoće.

Metode za rutinsko oslobađanje rosuvastatina i ezetimiba su prihvatljive i potvrđuju diskriminatorska svojstva.

Postupak proizvodnje lijeka je jednostavan postupak proizvodnje tableta koji se sastoji od proizvodnje slojeva s pojedinačnim djelatnim tvarima koji se zatim tabletiraju u dvoslojnu

tabletu. Postupak je odgovarajuće opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi zahtjev kakvoće lijeka obuhvaća ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik te je zahtjev kakvoće lijeka ocijenjen odgovarajućim. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda. Dostavljeni su rezultati analize za tri serije. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće te su međusobno usporedivi.

Na temelju procjene rizika o mogućem nastanku N-nitrozamina u lijeku zaključeno je da nema mogućnosti za nastanak nitrozaminskih onečišćenja u Ezotera tabletama.

Ispitivanje fotostabilnosti provedeno je na jednoj seriji tableta te je zaključeno da predloženi spremnik (PA/Al/PVC//Al blister) odgovarajuće štiti lijek od svjetlosti. Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim smjernicama na tri proizvodne serije tableta. Svi dobiveni rezultati u svim uvjetima su unutar granica zahtjeva kakvoće bez zabilježenih većih trendova odstupanja. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva rosuvastatina i ezetimiba su dobro poznata. Budući su obje djelatne tvari dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni te postoji dovoljan opseg podataka o njihovoj individualnoj i istovremenoj primjeni u ljudi, podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Predmetni lijek indiciran je za supstitucijsko liječenje isključivo u bolesnika koji već primjenjuju jednokomponentne lijekove ili fiksne kombinacije istih djelatnih tvari i u istim dozama. Stoga uvođenje predmetnog lijeka na tržište neće dovesti do povećanja izloženosti okoliša njegovim djelatnim tvarima.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja lijeka Ezotera podnesen je u skladu s člankom 35. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14. i 100/18.), kao nova kombinacija djelatnih tvari. Sukladno zakonskoj osnovi postupka za davanje odobrenja, za lijek koji sadrži novu kombinaciju djelatnih tvari koje do sada u toj kombinaciji nisu korištene u terapijske svrhe, a pojedinačno su odobrene u sastavu lijekova odobrenih u Europskoj uniji, podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja obavezan je priložiti rezultate novih nekliničkih ili kliničkih ispitivanja koja se odnose na tu kombinaciju, a nije obavezan priložiti znanstvene podatke ili rezultate

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

nekliničkih ili kliničkih ispitivanja za svaku pojedinu djelatnu tvar. Klinička dokumentacija lijeka sadrži obrazloženje za izuzeće od provođenja kliničkih ispitivanja kliničke farmakologije, djelotvornosti i sigurnosti primjene kombinacije, odnosno za njihovu zamjenu referiranjem na znanstvenu literaturu koja opisuje takva ispitivanja.

Izvešće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji sadrži odgovarajući pregled objavljene znanstvene literature koji podupire dokaze djelotvornosti i sigurnosti primjene ove kombinacije djelatnih tvari kod odobrenih indikacija. Obzirom da je lijek namijenjen za supstitucijsko liječenje, vlastita klinička ispitivanja proizvođača predmetnog lijeka bila su usmjerena isključivo na dokaz bioekvivalentnosti lijeka Ezotera s istodobno primijenjenim odabranim referentnim lijekovima (rosuvastatinom i ezetimibom u jednokomponentnim lijekovima).

IV.2 Farmakokinetika

U svrhu davanja odobrenja lijeku Ezotera podnositelj zahtjeva priložio je izvještaje o dva ispitivanja bioekvivalencije predmetnog lijeka Ezotera 40 mg/10 mg tablete i istovremeno primijenjenih referentnih jednokomponentnih lijekova koji sadrže rosuvastatin (*Crestor*, nositelja odobrenja *AstraZeneca UK Ltd*) i ezetimib (*Ezetrol*, nositelja odobrenja *Merck Sharp & Dohme BV*) u istim jačinama.

Pivotalnom ispitivanju prethodilo je pilot ispitivanje koje je dizajnirano kao randomizirano, otvoreno, jednostruko slijepo, križno (3 tretmana, 3 perioda, 3 sekvence) ispitivanje biorasploživosti jednokratnom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnih lijekova. U ispitivanju je sudjelovalo 18 zdravih muškaraca i žena.

U pilot ispitivanju korištene su iste serije ispitivanog i referentnog lijeka kao i u pivotalnom ispitivanju, međutim rezultati ne potvrđuju bioekvivalenciju oba ispitivana i referentnog lijeka u slučaju parametra C_{max} za rosuvastatin. Vjerojatni razlog tome je premali statistički uzorak (16 ispitanika je uključeno u statističku analizu) i pokazana intraindividualna varijabilnost parametra C_{max} rosuvastatina te se rezultati pilot ispitivanja ne smatraju reprezentativnima.

Pivotalno ispitivanje bilo je randomizirano, otvoreno, jednostruko slijepo, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence) ispitivanje biorasploživosti jednokratnom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnih lijekova s periodom ispiranja (*wash-out*) od 14 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 62 zdravih muškaraca i žena u dobi od 28 do 63 godine.

Ispitanicima je u odgovarajućim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi, ukupno 25 puta do 72 sata nakon primjene lijeka za određivanje koncentracije ezetimiba (slobodnog i ukupnog), a 18 puta do 72 sata nakon primjene lijeka za određivanje koncentracije rosuvastatina. Raspored i trajanje uzorkovanja bili su odgovarajući za relevantnu karakterizaciju krivulja biorasploživosti rosuvastatina i ezetimiba.

Bioanalitičke metode odgovarajuće su validirane. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće opisane. Za farmakokinetičku i statističku analizu rosuvastatina korišteni su podaci za 58 ispitanika, dok je iz statističke analize za ezetimib isključeno još 3 ispitanika (N=55).

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za rosuvastatin (aritmetičke srednje vrijednosti, medijan i raspon za t_{max} , N=58):

Tretman	AUC _{0-t} [pg/ml/h]	AUC _{0-∞} [pg/ml/h]	C _{max} [pg/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	242 332,8 ± 125 943,9	248 936,8 ± 129 637,9	25 524,8 ± 15 360,7	4,50 (1,50 – 5,50)
Referentni lijek	242 144,5 ± 129 837,5	249 308,6 ± 135 251,7	25 721,7 ± 15 724,1	4,50 (1,50 – 6,00)
*Omjer (90 % CI)	100,72 % (95,81 - 105,88)	/	99,23 % (92,13 - 106,89)	/
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Vršna koncentracija u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi. * log-transformirane geometrijske srednje vrijednosti			

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za slobodni ezetimib – ezetimib glukoronid (aritmetičke srednje vrijednosti, medijan i raspon za t_{max} , N=55):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [pg/ml/h]	C _{max} [pg/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	79 473,6 ± 33092,5	4007,6 ± 2043,4	10,00 (0,75 – 24,00)
Referentni lijek	81 412,8 ± 33326,2	4307,9 ± 2250,2	10,00 (0,75 – 12,00)
*Omjer (90 % CI)	97,56 % (92,83 - 102,52)	92,06 % (84,38 - 100,44)	/
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C_{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t_{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi. * log-transformirane geometrijske srednje vrijednosti		

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za ukupni ezetimib (aritmetičke srednje vrijednosti, medijan i raspon za t_{max}, N=55):

Tretman	AUC ₀₋₇₂ [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	699,10 ± 232,62	60,81 ± 25,92	1,25 (0,50 – 5,50)
Referentni lijek	705,11 ± 223,40	66,22 ± 28,03	1,00 (0,50 – 10,03)
*Omjer (90 % CI)	90,90 % (84,80 - 97,43)	98,92% (95,03 - 102,97)	/
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
C _{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi. * log-transformirane geometrijske srednje vrijednosti		

Rezultati statističkog testa u svrhu dokaza bioekvivalencije za obje djelatne tvari pokazali su da se 90% intervali pouzdanosti omjera primarnih farmakokinetičkih varijabli ispitivanog i referentnih lijekova nalaze unutar standardnih granica od 80,00% do 125,00%. Navedeni rezultati potvrđuju *in vivo* bioekvivalenciju ispitivanog lijeka u jačini 40 mg/10 mg s dva odabrana referentna lijeka sukladno smjernici za ispitivanje bioekvivalencije CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **.

IV.3 Farmakodinamika

Farmakodinamske osobine rosuvastatina i ezetimiba dobro su dokumentirane i odgovarajuće opisane u kliničkom izvješću. Njihov sinergistički učinak u kontroli hiperkolesterolemije dobro je poznat i potvrđen u znanstvenoj literaturi kao i u višegodišnjoj kliničkoj praksi.

IV.4 Klinička djelotvornost

Kombinirana primjena ezetimiba i lijekova iz skupine statina, uključujući i rosuvastatin, dobro je utvrđena u kliničkoj praksi te je njihova istovremena primjena preporučeni model kontrole hiperkolesterolemije i prevencije kardiovaskularnih rizika u aktualnim terapijskim smjernicama. Kombinirana primjena statina i ezetimiba indicirana je kada monoterapija statinom nije dovoljna za postizanje ciljane kontrole kolesterola. Pri tome se uz statin u liječenje uvodi i ezetimib u odvojenom farmaceutskom obliku, a nakon titracije jednokomponentnim lijekovima bolesnik se može prebaciti na fiksnu kombinaciju. Stoga jačina fiksne kombinacije odgovara jačinama jednokomponentnih lijekova dostupnih na tržištu.

Dostavljena je opsežna literaturna potpora dokazu kliničke djelotvornosti kombiniranog liječenja statinima i ezetimibom kod predloženih indikacija.

IV.5 Klinička sigurnost

Sigurnosni profil rosuvastatina i ezetimiba je dobro poznat i sveobuhvatno opisan u izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji, a odgovarajući podaci preneseni su u informacije o lijeku.

Zabilježene nuspojave bile su uglavnom blagog tijeka, reverzibilne i obično se povlače nakon sniženja doze ili prekida liječenja. U odnosu na niže doze ove kombinacije, doza s 40 mg rosuvastatina dodatno je kontraindicirana u bolesnika s izvjesnim predisponirajućim čimbenicima za razvoj miopatije. U pogledu svega ostalog, prezentirani podaci o sigurnosti primjene pokazuju jednako povoljni sigurnosni profil kombinacije kao i kod već odobrenih nižih doza lijeka. Stoga se odnos koristi i rizika primjene ovog lijeka ocjenjuje prihvatljivim.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Ezotera 40 mg/10 mg tablete.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje se sadržajem poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku Coupet Combi 40 mg/10 mg filmom obložene tablete, a izgledom i rasporedom se poziva na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku Kapecitabin JGL 150 mg filmom obložene tablete i Kapecitabin JGL 500 mg filmom obložene tablete, koje su prethodno odobrene i prihvaćene.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Ezotera 40 mg/10 mg tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelotvornosti i sigurnosti primjene.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Ezotera 40 mg/10 mg i istodobno primijenjenih originalnih jednokomponentnih lijekova koji sadrže rosuvastatin i ezetimib u istim jačinama te dodatnim usporednim profilima brzine oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Ezotera s referentnim lijekovima.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ezotera 40 mg/10 mg tablete 18. lipnja 2024. godine.