

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ezetrol 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg ezetimiba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 55 mg laktoze hidrata.

Ezetrol sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti.

Za cjeloviti popis svih pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do bjelkaste tablete u obliku kapsula, približne debljine 2,60 mm, s utisnutim brojem "414" s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna hiperkolesterolemija

Ezetrol je u kombinaciji s inhibitorom HMG-CoA reduktaze (statinom) indiciran kao dodatak dijete u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna obiteljska i poligenska) koji nisu dobro kontrolirani samo statinima.

Ezetrol je kao monoterapija indiciran kao dodatak dijete u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna obiteljska i poligenska) kada liječenje statinom nije prikladno ili u bolesnika koji ne podnose dobro statine.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Ezetrol je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 5.1) u bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi kad se dodaje postojećoj statinskoj terapiji ili se počinje davati istodobno sa statinom.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)

Ezetrol primijenjen u kombinaciji sa statinom indiciran je kao dodatak dijete u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Ti bolesnici mogu primati i dodatna liječenja (npr. LDL aferezu).

Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)

Ezetrol je indiciran kao dodatak dijete za liječenje bolesnika s homozigotnom obiteljskom sitosterolemijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje lipida i mora nastaviti s istom za vrijeme liječenja lijekom Ezetrol.

Ezetrol se primjenjuje peroralno. Preporučena doza je jedna Ezetrol tableta od 10 mg na dan. Ezetrol se može primijeniti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

Primjenjuje li se Ezetrol s nekim od statina, treba primijeniti uobičajenu indiciranu početnu dozu tog statina ili nastaviti liječenje već postojećom propisanom višom dozom statina. U tom se slučaju moraju slijediti upute o doziranju za taj određeni statin.

Bolesnici s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi

U bolesnika s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi kako bi se postupno smanjio kardiovaskularni događaj, može se primijeniti Ezetrol 10 mg sa statinom koji ima dokazanu kardiovaskularnu korist.

Istodobna primjena s sekvestrantima žučnih kiselina

Ezetrol treba primijeniti ili ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata nakon sekvestranta žučnih kiselina.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Liječenje treba započeti uz nadzor liječnika specijalista.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina: Sigurnost i djelotvornost ezetimiba u djece u dobi od 6 do 17 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1. i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Kada se Ezetrol primjenjuje sa statinom, treba proučiti upute za doziranje statina u djece.

Djeca mlađa od 6 godina: Sigurnost i djelotvornost ezetimiba u djece mlađe od 6 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 5 do 6) nije potrebno prilagođavati dozu. Ne preporučuje se liječenje lijekom Ezetrol u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj 7 do 9) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj >9) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Za primjenu lijeka Ezetrol u kombinaciji sa statinom, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Liječenje lijekom Ezetrol u kombinaciji sa statinom kontraindicirano je u vrijeme trudnoće i dojenja.

Istodobna primjena lijeka Ezetrol i statina kontraindicirana je u bolesnika s aktivnom bolesti jetre ili u bolesnika s trajno povišenim transaminazama u serumu nepoznate etiologije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za primjenu lijeka Ezetrol u kombinaciji sa statinom, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Jetreni enzimi

U kontroliranim ispitivanjima u kojima su bolesnici istodobno liječeni lijekom Ezetrol i statinom zapažene su povišene razine transaminaza (≥ 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]). Kada se Ezetrol istodobno primjenjuje sa statinom, prije početka liječenja treba napraviti pretrage jetrenih funkcija, a u skladu s preporukama za taj određeni statin (vidjeti dio 4.8.).

U ispitivanju pod nazivom "Poboljšano smanjenje ishoda: međunarodno ispitivanje djelotvornosti lijeka Vytorin (engl. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial [IMPROVE-IT]*)", 18 144 bolesnika s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib/simvastatin 10/40 mg na dan (n=9067) ili simvastatin 40 mg na dan (n=9077). Tijekom praćenja s medijanom od 6,0 godina, incidencija uzastopno povišenih transaminaza (≥ 3 puta GGN) iznosila je 2,5% za ezetimib/simvastatin i 2,3% za simvastatin (vidjeti dio 4.8.).

U kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem je više od 9000 bolesnika s kroničnom bolesti bubrega bilo randomizirano u skupinu koja je primala Ezetrol 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 20 mg na dan (n=4650) ili u skupinu koja je primala placebo (n=4620), (medijan trajanja praćenja od 4,9 godina), incidencija uzastopno povišenih vrijednosti transaminaza (> 3 puta GGN) bila je 0,7% za Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom i 0,6% za placebo (vidjeti dio 4.8.).

Mišići

Nakon stavljanja lijeka Ezetrol u promet bili su prijavljeni slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina je bolesnika u kojih se razvila rabdomioliza, uzimala statine istodobno s lijekom Ezetrol.

Rabdomioliza je, međutim, bila vrlo rijetko prijavljena u bolesnika koji su Ezetrol uzimali kao monoterapiju ili kao dodatak drugim lijekovima za koje je poznato da povećavaju rizik od rabdomiolize. Kod sumnje na miopatiju na temelju mišićnih simptoma ili porasta vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) > 10 puta iznad gornje granice normale, liječenje lijekom Ezetrol, bilo kojim statinom i bilo kojom kombinacijom ovih lijekova mora se odmah prekinuti. Sve bolesnike koji započinju liječenje lijekom Ezetrol treba upozoriti na rizik od miopatije i uputiti ih da odmah prijave bol, slabost ili osjetljivost u mišićima nepoznatog uzroka (vidjeti dio 4.8.).

U ispitivanju IMPROVE-IT, 18 144 bolesnika s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib/simvastatin 10/40 mg na dan (n=9067) ili simvastatin 40 mg na dan (n=9077). Tijekom razdoblja praćenja s medijanom od 6,0 godina, incidencija miopatije iznosila je 0,2% za ezetimib/simvastatin i 0,1% za simvastatin, gdje je miopatija bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK ≥ 10 puta GGN ili CK ≥ 5 i < 10 puta GGN na dva uzastopna mjerenja. Incidencija rabdomiolize iznosila je 0,1% za ezetimib/simvastatin i 0,2% za simvastatin, gdje je rabdomioliza bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK ≥ 10 puta GGN s dokazanim oštećenjem bubrega, ≥ 5 puta GGN i < 10 puta GGN na dva uzastopna mjerenja s dokazanim oštećenjem bubrega ili CK $\geq 10 000$ IU/l bez dokazanog oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.8.).

U kliničkom ispitivanju u kojem je više od 9000 bolesnika s kroničnom bolesti bubrega bilo randomizirano u skupinu koja je primala Ezetrol 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 20 mg na dan (n=4650) ili u skupinu koja je primala placebo (n=4620), (medijan trajanja praćenja od 4,9 godine), incidencija miopatije/rabdomiolize bila je 0,2% za Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom i 0,1% za placebo (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Ne preporučuje se primjenjivati Ezetrol u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre jer nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Ezetrol u bolesnika u dobi od 6 do 10 godina s heterozigotnom obiteljskom i poligenskom hiperkolesterolemijom bila je ispitana u 12-tjednom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju. Učinci ezetimiba u razdoblju duljem od 12 tjedana nisu ispitani u ove dobne skupine (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1. i 5.2.).

Ezetrol nije ispitivan u bolesnika mlađih od 6 godina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Ezetrol istodobno sa simvastatinom u bolesnika od 10 do 17 godina, s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, bila je ispitana u kontroliranom kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni dječaci adolescenti (II. stupanj i viši prema Tannerovoj ljestvici) i djevojčice u kojih je prošlo najmanje godinu dana od menarhe.

U tom ograničenom, kontroliranom, ispitivanju općenito nisu bili zabilježeni učinci na rast ili spolno sazrijevanje adolescenata (dječaka i djevojčica) ili na trajanje menstrualnoga ciklusa u djevojčica. Međutim, učinak ezetimiba na rast i spolno sazrijevanje nije bio ispitan u razdoblju duljem od 33 tjedna (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Ezetrol istodobno sa simvastatinom u dozama višim od 40 mg na dan nije ispitana u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 10 do 17 godina.

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Ezetrol istodobno sa simvastatinom nije ispitana u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja djelotvornosti lijeka Ezetrol u bolesnika mlađih od 17 godina na smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi.

Fibrati

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost lijeka Ezetrol primjenjivanih s fibratima.

Ako postoji sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji uzimaju Ezetrol i fenofibrat potrebno je napraviti pretrage žučnog mjehura i prekinuti liječenje (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Ciklosporin

Potrebno je oprez pri započinjanju liječenja lijekom Ezetrol u bolesnika koji primaju ciklosporin. U bolesnika koji uzimaju Ezetrol i ciklosporin treba pratiti koncentraciju ciklosporina (vidjeti dio 4.5.).

Antikoagulansi

Ukoliko se Ezetrol doda terapiji varfarinom, nekim drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, treba odgovarajuće pratiti internacionalni normalizirani omjer (*engl.* International Normalized Ratio - INR) (vidjeti dio 4.5.).

Pomoćne tvari

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ezetrol sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neklinička su ispitivanja pokazala da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji sudjeluju u metabolizmu lijekova. Nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između

ezetimiba i lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaze.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, istodobna primjena ezetimiba nije utjecala na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiola i levonorgestrela), glipizida, tolbutamida, ili midazolama. Cimetidin u kombinaciji s ezetimibom nije utjecao na bioraspoloživost ezetimiba.

Antacidi

Istodobna primjena s antacidima smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije utjecala na njegovu bioraspoloživost. Zabilježeni pad brzine apsorpcije nije bio klinički značajan.

Kolestiramin

Istodobna primjena s kolestiraminom dovela je do pada srednje površine ispod krivulje (engl. *AUC, area under the curve*) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib-glukuronid) za oko 55%. Doda li se kolestiraminu Ezetrol, zbog ove interakcije može doći do slabijeg dodatnog smanjenja LDL-kolesterola (vidjeti dio 4.2.).

Fibrati

U bolesnika koji uzimaju fenofibrat i Ezetrol liječnici moraju imati na umu mogući rizik za razvoj kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Ako u bolesnika koji uzima Ezetrol i fenofibrat postoji sumnja na kolelitijazu potrebno je napraviti pretrage žučnog mjehura i prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.8.).

Istodobna primjena s fenofibratom ili gemfibrozilom umjereno je povisila koncentraciju ukupnog ezetimiba (približno 1,5 odnosno 1,7 puta).

Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene lijeka Ezetrol i drugih fibrata.

Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što vodi kolelitijazi. U ispitivanjima na životinjama ezetimib je ponekad povisio koncentraciju kolesterola u žuči žučne vrećice, ali ne u svih ispitivanih vrsta (vidjeti dio 5.3.). Ne može se isključiti rizik za nastanak žučnih kamenaca pri primjeni terapijskih doza lijeka Ezetrol.

Statini

Nisu bile primjećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada je ezetimib bio primijenjen u kombinaciji s atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

Ciklosporin

U ispitivanju osmorice bolesnika nakon presađivanja bubrega koji su bili na stabilnoj dozi ciklosporina i u kojih je klirens kreatinina bio >50 ml/min, jednokratna primjena lijeka Ezetrol od 10 mg povisila je srednji AUC ukupnoga ezetimiba 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugoga ispitivanja koja je dobivala samo ezetimib (n=17). U drugom je ispitivanju bolesnik s presađenim bubregom i teškim oštećenjem funkcije bubrega, koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova, imao čak 12 puta višu izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine koji su uzimali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju provedenom kroz dva razdoblja u 12 zdravih ispitanika, primjena 20 mg ezetimiba tijekom 8 dana s jednokratnom primjenom 100 mg ciklosporina sedmoga dana rezultirala je prosječnim 15% povišenjem AUC-a ciklosporina (raspon 10% sniženje do 51% povišenje) u usporedbi s jednokratnom primjenom samog ciklosporina u dozi od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobne primjene ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s presađenim bubregom. Potreban je oprez pri započinjanju liječenja lijekom Ezetrol u bolesnika koji primaju ciklosporin. U bolesnika koji primaju Ezetrol i ciklosporin mora se pratiti koncentracija ciklosporina (vidjeti dio 4.4.).

Antikoagulansi

U ispitivanju na 12 zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala značajnog učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava povišenja vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika liječnih varfarinom ili fluindionom kojima je dodan Ezetrol. Ukoliko se Ezetrol doda terapiji varfarinom, nekim drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, potrebno je osigurati odgovarajuće praćenje INR-a (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Istodobna primjena lijeka Ezetrol sa statinom kontraindicirana je u vrijeme trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3.), molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj određeni statin.

Trudnoća

Ezetrol se smije davati trudnicama samo ako je to nužno. Nema raspoloživih kliničkih podataka o primjeni lijeka Ezetrol u vrijeme trudnoće. Ispitivanja primjene ezetimiba u monoterapiji kod životinja nisu pokazala izravan ili neizravan štetni učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod, ili razvoj nakon rođenja (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Ezetrol se ne smije uzimati u vrijeme dojenja. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se ezetimib izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ezetimib u majčino mlijeko.

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima ezetimiba na plodnost u ljudi. Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, pri upravljanju vozilima ili radu na strojevima treba imati na umu da je kod primjene ovoga lijeka bila prijavljena omaglica.

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava (klinička ispitivanja i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana 2396 bolesnika je uzimalo jednu Ezetrol tabletu od 10 mg jedanput na dan kao monoterapiju, 11 308 bolesnika u kombinaciji sa statinom i 185 bolesnika u kombinaciji s fenofibratom. Nuspojave su obično bile blage i prolazne naravi. Ukupna učestalost nuspojava bila je slična između skupina koje su primale Ezetrol i placebo. Učestalost prekida sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojava također je bila slična između skupina koje su primale Ezetrol i placebo.

Ezetrol primijenjen kao monoterapija ili istodobno sa statinom:

Sljedeće nuspojave češće su bile primjećene u bolesnika koji su uzimali Ezetrol kao monoterapiju (n=2396) nego u skupini koja je uzimala placebo (n=1159), odnosno u bolesnika koji su istodobno primali Ezetrol sa statinom (n=11 308) nego u skupini koja je primala samo statin (n=9361). Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet bile su izvedene iz prijave o lijeku Ezetrol bilo da se primjenjivao sam ili sa statinom. Nuspojave primjećene u kliničkim ispitivanjima lijeka Ezetrol (kao monoterapija ili primijenjenog istodobno sa statinom) ili prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

bilo da se Ezetrol primjenjivao sam ili sa statinom navedene su u Tablici 1. Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1
Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Učestalost	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
nepoznato	trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
nepoznato	preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju, anafilaksiju i angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane	
manje često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	
nepoznato	depresija
Poremećaji živčanog sustava	
često	glavobolja
manje često	parestezija
nepoznato	omaglica
Krvožilni poremećaji	
manje često	navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
manje često	kašalj
nepoznato	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
često	bol u abdomenu, proljev, flatulencija
manje često	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, mučnina, suha usta, gastritis
nepoznato	pankreatitis, konstipacija
Poremećaji jetre i žuči	
nepoznato	hepatitis, kolelitijaza, kolelcistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
manje često	pruritus, osip, urtikarija
nepoznato	multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
često	mialgija
manje često	artralgija, spazam mišića, bol u vratu, bol u leđima, slabost u mišićima, bol u udovima
nepoznato	miopatija/rabdomioliza (vidjeti dio 4.4)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	umor
manje često	bol u prsnom košu, bol, astenija, periferni edem
Pretrage	
često	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a
manje često	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze, odstupanja u vrijednostima testova funkcije jetre

Istodobna primjena lijeka Ezetrol s fenofibratom:

Poremećaji probavnog sustava: bol u abdomenu (često).

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s miješanom hiperlipidemijom 625 bolesnika je bilo liječeno do 12 tjedana, a 576 bolesnika u razdoblju

do 1 godine. U ovom su ispitivanju 172 bolesnika koja su uzimala Ezetrol i fenofibrat završili 12-tjedno liječenje, a 230 bolesnika koji su primali Ezetrol i fenofibrat (uključujući 109 bolesnika koji su prvih 12 tjedana primali samo Ezetrol) su završili jednogodišnje liječenje. Ovo kliničko ispitivanje nije bilo dizajnirano za uspoređivanje manje čestih događaja između ispitivanih skupina. Učestalost (95% CI) klinički značajnog porasta vrijednosti transaminaza u serumu (>3 puta GGN, uzastopno) bila je 4,5% (1,9; 8,8) u bolesnika liječenih fenofibratom kao monoterapijom, te 2,7% (1,2; 5,4) u bolesnika liječenih lijekom EZETROL u kombinaciji s fenofibratom, prilagođeno trajanju liječenja. Odgovarajući udjeli učestalosti kolekcistektomije bili su 0,6% (0,0; 3,1) u bolesnika liječenih fenofibratom kao monoterapijom i 1,7% (0,6; 4,0) u bolesnika liječenih lijekom EZETROL u kombinaciji s fenofibratom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 do 17 godina)

U kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 10 godina) s obiteljskom ili poligenskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (n=138) povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a (≥ 3 puta GGN, uzastopno) opažene su u 1,1% (1 bolesnik) bolesnika koji su primali ezetimib u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Nije bilo povišenih vrijednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta GGN). Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

U posebnom ispitivanju koje je uključilo adolescente (u dobi od 10 do 17 godina) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (n=248), povišene vrijednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta GGN, uzastopno) opažene su u 3% (4 bolesnika) bolesnika koji su primali ezetimib sa simvastatinom u odnosu na 2% (2 bolesnika) koji su primali samo simvastatin; 2% (2 bolesnika) odnosno 0% bolesnika u odgovarajućim skupinama imalo je povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta GGN). Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

Ova klinička ispitivanja nisu bila dizajnirana za uspoređivanje rijetkih nuspojava između ispitivanih skupina.

Bolesnici s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi

U ispitivanju IMPROVE-IT (vidjeti dio 5.1), koje je uključilo 18 144 bolesnika liječenih ili ezetimibom/simvastatinom 10/40 mg (n=9067; od čega je u njih 6% doza ezetimiba/simvastatina povišena na 10/80 mg) ili simvastatinom 40 mg (n=9077; od čega je u njih 27% doza simvastatina bila povišena na 80 mg), sigurnosni profili bili su slični tijekom razdoblja praćenja s medijanom od 6,0 godina. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 10,6% u bolesnika liječenih ezetimibom/simvastatinom i 10,1% u bolesnika liječenih simvastatinom. Incidencija miopatije bila je 0,2% za ezetimib/simvastatin i 0,1% za simvastatin, gdje je miopatija bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK ≥ 10 puta GGN ili CK ≥ 5 i < 10 puta GGN na dva uzastopna mjerenja. Incidencija rhabdomiolize iznosila je 0,1% za ezetimib/simvastatin i 0,2% za simvastatin, gdje je rhabdomioliza bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK ≥ 10 puta GGN s dokazanim oštećenjem bubrega, ≥ 5 puta GGN i < 10 puta GGN na dva uzastopna mjerenja s dokazanim oštećenjem bubrega ili CK $\geq 10 000$ IU/l bez dokazanog oštećenja bubrega. Incidencija uzastopno povišenih transaminaza (≥ 3 puta GGN) iznosila je 2,5% za ezetimib/simvastatin i 2,3% za simvastatin (vidjeti dio 4.4.). Nuspojave povezane sa žučnim mjehurom bile su prijavljene u 3,1% bolesnika koji su primali ezetimib/simvastatin naspram 3,5% bolesnika koji su primali simvastatin. Incidencija hospitalizacije zbog kolekcistektomije iznosila je 1,5% u obje terapijske skupine. Rak (definiran kao bilo koja nova zloćudna tvorevina) je bio dijagnostificiran tijekom kliničkog ispitivanja u 9,4% odnosno 9,5% bolesnika.

Bolesnici s kroničnom bolesti bubrega

U ispitivanju zaštite srca i bubrega (ispitivanje SHARP) (vidjeti dio 5.1.), koje je uključivalo više od 9000 bolesnika koji su primali fiksnu kombinaciju lijeka Ezetrol od 10 mg sa simvastatinom 20 mg na dan (n=4650) ili placebo (n=4620) imalo je usporedive profile sigurnosti tijekom medijana praćenja od 4,9 godina. U tom su ispitivanju bile zabilježene samo ozbiljne nuspojave i prekidi liječenja zbog štetnih događaja. Učestalost prekida liječenja zbog štetnih događaja u te dvije skupine bila je usporediva (10,4% u bolesnika liječenih lijekom Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom, 9,8% u bolesnika koji su primali placebo). Incidencija miopatije/rhabdomiolize bila je 0,2% u bolesnika

liječenih lijekom Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom i 0,1% u bolesnika koji su primali placebo. Uzastopno povišene vrijednosti transaminaza (>3 puta GGN) javile su se u 0,7% bolesnika liječenih lijekom Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom u usporedbi s 0,6% bolesnika koji su liječeni placebo (vidjeti dio 4.4.). U ovom ispitivanju nije bilo statistički značajnog povećanja incidencije prethodno definiranih štetnih događaja, uključujući rak (9,4% za Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom, 9,5% za placebo), hepatitis, kolecistektomiju ili komplikacije žučnih kamenaca ili pankreatitisa.

Laboratorijski nalazi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Ezetrol u monoterapiji, učestalost klinički značajnih povišenja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta GGN, uzastopno) bila je podjednaka među skupinama koje su primale Ezetrol (0,5%) odnosno placebo (0,3%). U ispitivanjima kombinirane primjene, učestalost povišenja transaminaza u bolesnika koji su uz Ezetrol primali jedan od statina bila je 1,3%, dok je u bolesnika koji su primali samo statin učestalost bila 0,4%. Uglavnom su ova povišenja bila bez simptoma i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti bi pale na početne nakon prekida ili s nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4.).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (više od 10 puta iznad gornje granice normale) u 4 od 1674 (0,2%) bolesnika koji su primali samo Ezetrol naspram 1 od 786 (0,1%) bolesnika koji su primali placebo, te u 1 od 917 (0,1%) bolesnika koji su istodobno primali EZETROL i statin naspram 4 od 929 (0,4%) bolesnika koji su primali samo statin. Nije bilo porasta miopatije ili rabdomiolize povezane s primjenom lijeka Ezetrol u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili statin sam) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima u 15 zdravih ispitanika koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg na dan tijekom 14 dana ili u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg na dan tijekom ukupno 56 dana, ezetimib se općenito dobro podnosio. U životinja nije zapažen nikakav toksičan učinak, i to nakon jednokratne primjene oralne doze od 5000 mg/kg ezetimiba u štakora i miševa, odnosno od 3000 mg/kg u pasa.

Prijavljeno je tek nekoliko slučajeva predoziranja lijekom Ezetrol; većina ih nije bila povezana s nuspojavama. Prijavljene nuspojave nisu bile ozbiljne naravi. U slučaju predoziranja treba poduzeti simptomatske i suportivne mjere liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (Hipolipemici), omega-3-trigliceridi (uključujući ostale estere i kiseline), ATK oznaka: C10AX09

Mehanizam djelovanja

Ezetrol pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i pripadajućih biljnih sterola u crijevima. Ezetrol je lijek za peroralnu primjenu s mehanizmom djelovanja koji se razlikuje od drugih lijekova iz skupine hipokolesterolemika (npr. statina, sekvestranata žučnih kiselina [smola], derivata fibrične kiseline i biljnih stanola). Na

molekularnoj razini ezetimib djeluje na nosače sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji su odgovorni za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

Ezetimib se veže na resice tankoga crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru. Statini pak smanjuju sintezu kolesterola u jetri, tako da zajedno različitim mehanizmima djelovanja komplementarnim učinkom snižavaju kolesterol. U dvotjednome kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, Ezetrol je u odnosu na placebo inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54%.

Farmakodinamički učinci

Napravljen je i niz pretkliničkih ispitivanja kako bi se ustanovila selektivnost ezetimiba u inhibiranju apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju kolesterola označenog radioaktivnim izotopom ¹⁴C, a da pritom nije utjecao na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola, ili vitamina topljivih u masti A i D.

Epidemiološka ispitivanja utvrdila su da kardiovaskularni pobol i smrtnost izravno ovise o razini ukupnog kolesterola i kolesterola u lipoproteinima niske gustoće te da su obrnuto proporcionalni razini kolesterola u lipoproteinima visoke gustoće.

Primjena lijeka Ezetrol sa statinima učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kontroliranim je kliničkim ispitivanjima Ezetrol, koji je bio primijenjen bilo kao monoterapija ili u istodobnoj primjeni sa statinom u bolesnika s hiperkolesterolemijom, značajno snižavao ukupan kolesterol, kolesterol u lipoproteinima niske gustoće (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B) i trigliceride te povećavao razine kolesterola u lipoproteinima visoke gustoće (HDL-kolesterol).

Primarna hiperkolesterolemija

U dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, 769 bolesnika s hiperkolesterolemijom koji su već primali statine kao monoterapiju, a nisu ostvarili ciljno sniženje vrijednosti LDL-kolesterola prema državnom programu snižavanja kolesterola (tzv. National Cholesterol Education Program, NCEP) (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], ovisno o početnim vrijednostima) randomizirano je u skupine koje su primale ili Ezetrol 10 mg ili placebo kao dodatak postojećoj terapiji statinima.

U ispitanika liječenih statinima koji u početku ispitivanja nisu imali ciljne vrijednosti LDL-kolesterola (~82% ispitanika), ciljni LDL-kolesterol je postignut u njih 72% koji su primali Ezetrol, što je značajno više od 19% ispitanika koji su primali placebo. Odgovarajući pad LDL-kolesterola bio je značajno različit među ovim skupinama (25% za Ezetrol naspram 4% za placebo). Osim toga je Ezetrol kao dopuna postojećoj statinskoj terapiji u usporedbi s placebo značajno smanjio ukupni kolesterol, apolipoprotein B i trigliceride i povećao HDL-kolesterol. Ezetrol je kao dopuna liječenju statinom ostvario medijan sniženja C-reaktivnog proteina od 10%, dok placebo nije ostvario smanjenje od početne vrijednosti (0%).

U dva dvostruko slijepa, randomizirana placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana koja su obuhvatila 1719 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom, Ezetrol 10 mg je u odnosu na placebo značajno snizio razine ukupnoga kolesterola (13%), LDL-kolesterola (19%), apolipoproteina B (14%) i triglicerida (8%) te povisio razinu HDL-kolesterola (3%). Usto, Ezetrol nije imao učinka na koncentracije u masti topljivih vitamina A, D i E u plazmi, kao ni na protrombinsko vrijeme, te kao i ostali lijekovi za smanjenje lipida, nije smanjio sintezu kortikosteroidnih hormona u nadbubrežnoj žlijezdi.

U multicentričnom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju (ENHANCE), 720 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg (n=357) ili skupinu koja je primala simvastatin 80 mg (n = 363) tijekom 2 godine. Primarni cilj ovog ispitivanja bio je provjeriti

učinak kombinirane terapije ezetimibom i simvastatinom na debljinu intime-medije (IMT) karotidne arterije u usporedbi s monoterapijom simvastatinom. Učinak ovog surogatnog biljega na kardiovaskularni pobol i smrtnost još nije dokazan.

Primarni ishod, promjena srednje vrijednosti IMT-a u svih šest segmenata karotide, nije se značajno razlikovao ($p=0,29$) između dvije terapijske skupine, prema mjerenju B-modom ultrazvuka. Uz ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg, debljina intime-medije povećala se za 0,0111 mm, a uz sam simvastatin 80 mg za 0,0058 mm tijekom dvogodišnjeg trajanja ovog ispitivanja (početna srednja vrijednost IMT-a karotide bila je 0,68 mm odnosno 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg značajno je više snizio LDL-kolesterol, ukupni-kolesterol, Apo B i trigliceride nego simvastatin 80 mg. Postotak povećanja HDL-kolesterola u te dvije terapijske skupine bio je sličan. Nuspojave prijavljene uz ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg bile su u skladu s njegovim poznatim sigurnosnim profilom.

Pedijatrijska populacija

U multicentričnom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju, 138 bolesnika (59 dječaka i 79 djevojčica), u dobi od 6 do 10 godina (srednja vrijednost dobi: 8,3 godine) s obiteljskom ili poligenskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (HeFH) s početnim razinama LDL-kolesterola između 3,74 i 9,92 mmol/l bilo je randomizirano u skupinu koja je primala Ezetrol 10 mg ili skupinu koja je primala placebo tijekom 12 tjedana.

U 12. tjednu, Ezetrol je značajno smanjio ukupni kolesterol (-21% naspram 0%), LDL-kolesterol (-28% naspram -1%), Apo-B (-22% naspram -1%) i ne-HDL-kolesterol (-26% naspram 0%) u usporedbi s placebo. Te dvije terapijske skupine imale su slične rezultate za trigliceride i HDL-kolesterol (-6% naspram +8% odnosno +2% naspram +1%).

U multicentričnom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji od 10 do 17 godina (srednja dob 14,2 godine) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom i početnim vrijednostima LDL-kolesterola između 4,1 i 10,4 mmol/l, 142 dječaka (II. stupanj ili viši pubertetskoga razvoja prema Tanneru) i 106 djevojčica, koje su već imale menarhu, randomizirani su u skupine koje su primale Ezetrol 10 mg istodobno sa simvastatinom (10 mg, 20 mg ili 40 mg) ili samo simvastatin (10 mg, 20 mg ili 40 mg) tijekom 6 tjedana, zatim Ezetrol istodobno sa simvastatinom u dozi od 40 mg ili samo simvastatin u dozi od 40 mg sljedećih 27 tjedana, a nakon toga su u otvorenom kliničkom ispitivanju primale istodobno Ezetrol i simvastatin (10 mg, 20 mg ili 40 mg) još 20 tjedana.

U 6. tjednu kliničkog ispitivanja primjena lijeka Ezetrol istodobno sa simvastatinom (bez obzira na dozu) značajno je snizila vrijednosti ukupnog kolesterola (38% naspram 26%), LDL-kolesterola (49% naspram 34%), Apo B (39% naspram 27%) i ne-HDL-kolesterola (47% naspram 33%) u odnosu na skupinu koja je primala samo simvastatin (bez obzira na dozu). U dvije ispitivane skupine bili su zabilježeni slični rezultati za trigliceride i HDL-kolesterol (-17% naspram -12% i +7% naspram +6%, pojedinačno). U 33. tjednu ispitivanja, vrijednosti su i dalje bile u skladu s vrijednostima dobivenim u 6. tjednu, a značajno je više bolesnika koji su primali Ezetrol sa simvastatinom u dozi od 40 mg (62%) ostvarilo ciljne vrijednosti LDL-kolesterola (prema Američkom programu smanjenja kolesterola (NCEP) i Američkoj pedijatrijskoj akademiji (AAP)) od <2,8 mmol/l (110 mg/dl), u odnosu na skupinu koja je primala samo simvastatin u dozi od 40 mg (25%). U 53. tjednu, kada je završio produžetak otvorenog ispitivanja, učinci na vrijednosti lipida su bili zadržani.

U pedijatrijskoj populaciji u dobi od 10 do 17 godina nije bila ispitana sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Ezetrol u istodobnoj primjeni sa simvastatinom u dozama višim od 40 mg na dan. Sigurnost i djelotvornost istodobne primijene lijeka Ezetrol sa simvastatinom nisu ispitane u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja djelotvornosti lijeka Ezetrol u bolesnika mlađih od 17 godina na smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Ispitivanje IMPROVE-IT bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s aktivnom kontrolom u 18 144 bolesnika uključenih unutar 10 dana od hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma (AKS; ili akutni infarkt miokarda [IM] ili nestabilna angina [NA]). Bolesnici su imali LDL-kolesterol ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) u vrijeme kliničke slike AKS-a ako nisu uzimali hipolipemičku terapiju ili ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) ako su uzimali hipolipemičku terapiju. Svi su bolesnici randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primili ili ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9067) ili simvastatin 40 mg (n=9077) te su praćeni tijekom medijana od 6,0 godina.

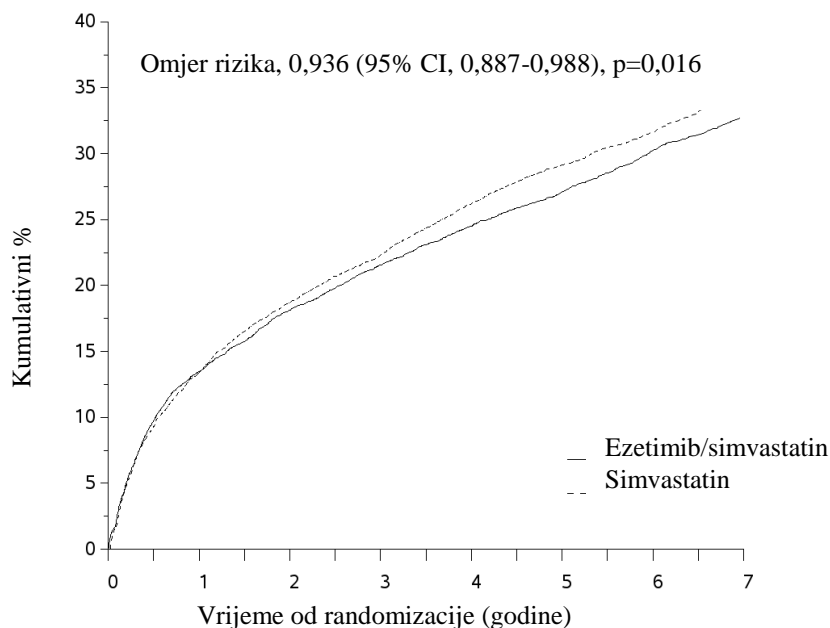
Srednja dob bolesnika bila je 63,6 godina; 76% bili su muškarci, 84% bili su bijelci i 27% je imalo šećernu bolest. Prosječna vrijednost LDL-kolesterola u vrijeme događaja zbog kojeg je bolesnik bio uključen u ispitivanje iznosila je 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u onih na hipolipemičkoj terapiji (n=6390) i 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u onih koji prethodno nisu uzimali hipolipemičku terapiju (n=11 594). Prije hospitalizacije zbog AKS događaja, zbog kojeg su bili uključeni u ispitivanje, 34% bolesnika uzimalo je terapiju statinom. Nakon godinu dana, prosječna vrijednost LDL-kolesterola u bolesnika koji su i dalje uzimali terapiju iznosila je 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) u skupini koja je primala monoterapiju simvastatinom. Uglavnom su vrijednosti lipida dobivene za bolesnike koji su ostali na ispitivanoj terapiji.

Primarni ishod činila je kompozitna mjera koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja (VKD; definiranog kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, dokumentirana nestabilna angina zbog koje je bila potrebna hospitalizacija ili bilo koji postupak koronarne revaskularizacije proveden najmanje 30 dana nakon randomizirane raspodjele liječenja) i moždani udar bez smrtnog ishoda. Ispitivanje je pokazalo da liječenje ezetimibom kad se dodaje simvastatinu povećava korist u vidu smanjenja primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja i moždanog udara bez smrtnog ishoda, u usporedbi s monoterapijom statinom (smanjenje relativnog rizika za 6,4%, $p=0,016$). Primarni ishod dogodio se u 2572 od 9067 bolesnika (7-godišnja Kaplan-Meierova [KM] stopa od 32,72%) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i 2742 od 9077 bolesnika (7-godišnja KM stopa od 34,67%) u skupini koja je primala samo simvastatin (vidjeti sliku 1 i tablicu 2). Očekuje se da će povećana korist biti slična onoj kod istodobne primjene drugih statina za koje se pokazalo da su učinkoviti u smanjivanju rizika od kardiovaskularnih događaja. U ovoj skupini visokog rizika mortalitet nije bio promijenjen (vidjeti tablicu 2).

Primijećena je ukupna korist za sve moždane udare, međutim, u skupini liječenoj ezetimibom/simvastatinom u odnosu na monoterapiju statinom, došlo je do malog povećanja hemoragijskog moždanog udara, koje nije bilo značajno (vidjeti tablicu 2). Rizik od hemoragijskog moždanog udara kod istodobne primjene ezetimiba i potentnijih statina nije procijenjen u dugoročnim ispitivanjima ishoda.

Terapijski učinak ezetimiba/simvastatina općenito je bilo dosljedan ukupnim rezultatima u mnogim podskupinama, uključujući podskupine po spolu, dobi, rasi, šećernoj bolesti u anamnezi, početnim razinama lipida, prethodnoj terapiji statinom, prethodnom moždanom udaru i hipertenziji.

Slika 1: Učinak ezetimiba/simvastatina na primarni kompozitni ishod koji uključuje kardiovaskularnu smrt, veliki koronarni događaj ili moždani udar bez smrtnog ishoda



Ispitanici pod rizikom	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Ezetimib/simvastatin								
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tablica 2

Veliki kardiovaskularni događaji po terapijskim skupinama u svih randomiziranih bolesnika u ispitivanju IMPROVE-IT

<u>Ishod</u>	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg ^a (n=9067)		Simvastatin 40 mg ^b (n=9077)		Omjer rizika (95% CI)	p-vrijednost
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primarni kompozitni ishod djelotvornosti						
(Kardiovaskularna smrt, veliki koronarni događaji i moždani udar bez smrtnog ishoda)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundarni kompozitni ishodi djelotvornosti						
Smrt zbog koronarne bolesti srca, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, hitna koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Veliki kardiovaskularni događaj, moždani udar bez smrtnog ishoda, smrt (svi uzroci)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju, bilo kakva revaskularizacija, moždani udar bez smrtnog ishoda	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Komponente primarnog kompozitnog ishoda i odabrani ishodi djelotvornosti (prvi nastanak određenog događaja u bilo kojem trenutku)						

Ishod	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg^a (n=9067)		Simvastatin 40 mg^b (n=9077)		Omjer rizika (95% CI)	p-vrijednost
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Kardiovaskularna smrt	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Veliki koronarni događaj:						
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Moždani udar bez smrtnog ishoda	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Svi moždani udari (sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nehemoragijski moždani udar ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemoragijski moždani udar	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Smrt bilo kojeg uzroka	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a U 6% doza ezetimiba/simvastatina bila je povišena na 10/80 mg.

^b U 27% doza simvastatina bila je povišena na 80 mg.

^c Kaplan-Meierova procjena nakon 7 godina.

^d Uključuje ishemijski moždani udar ili moždani udar neodređenog tipa.

Prevenција velikih krvožilnih događaja kod kronične bolesti bubrega (KBB)

Ispitivanje zaštite srca i bubrega (ispitivanje SHARP) bilo je multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje provedeno u 9438 bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, od kojih je trećina na početku ispitivanja bila na dijalizi. Ukupno je 4650 bolesnika bilo svrstano u skupinu koja je primala fiksnu kombinaciju lijeka Ezetrol 10 mg sa simvastatinom 20 mg, a 4620 u skupinu koja je primala placebo, te su bili praćeni tijekom medijana od 4,9 godina. Srednja dob bolesnika bila je 62 godine, 63% su bili muškarci, 72% bijelci, 23% je imalo šećernu bolest, a oni koji nisu bili na dijalizi imali su srednju vrijednost procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) od 26,5 ml/min/1,73 m². Vrijednost lipida nije bila među kriterijima uključenja. Srednja vrijednost LDL-kolesterola na početku bila je 108 mg/dl. Nakon jedne godine, uključujući bolesnike koji više nisu uzimali ispitivani lijek, sam simvastatin od 20 mg smanjio je vrijednost LDL-kolesterola za 26% u odnosu na placebo, a Ezetrol 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 20 mg za 38%.

Primarna usporedba zadana planom ispitivanja SHARP bila je analiza prema namjeri liječenja "velikih krvožilnih događaja" (engl. "major vascular events" - MVE; definirani kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili srčana smrt, moždani udar ili bilo koji postupak revaskularizacije) samo u onih bolesnika koji su na početku bili randomizirani u skupinu koja je primala Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom (n=4193) odnosno u skupinu koja je primala placebo (n=4191). Sekundarne analize uključile su istu kompozitnu mjeru koja se analizirala za cijelu randomiziranu kohortu (na početku ispitivanja ili nakon 1 godine) u skupinu koja je primala Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom (n=4650) ili skupinu koja je primala placebo (n=4620), kao i komponente od kojih se sastojala ta kompozitna mjera.

Analiza primarnog ishoda pokazala je da je Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom značajno smanjio rizik od velikih krvožilnih događaja (749 bolesnika s događajima u skupini koja je primala placebo naspram 639 u skupini koja je primala Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom) uz smanjenje relativnog rizika za 16% ($p=0,001$).

Ipak, nacrt ovog ispitivanja nije omogućio posebni doprinos monokomponente ezetimiba djelotvornosti da značajno smanji rizik od velikih krvožilnih događaja u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega.

Pojedine komponente velikih krvožilnih događaja u svih randomiziranih bolesnika prikazane su u Tablici 3. Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom značajno je smanjio rizik od moždanog udara i revaskularizacije, s time da nije bilo značajne brojčane razlike u korist lijeka Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom za infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i srčanu smrt.

Tablica 3
Veliki krvožilni događaji po terapijskim skupinama u svih randomiziranih bolesnika u ispitivanju SHARP^a

<u>Ishod</u>	Ezetrol 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 20 mg (n=4650)	Placebo (n=4620)	Omjer rizika (95% CI)	P-vrijednost
Veliki krvožilni događaji	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Srčana smrt	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Sve vrste moždanog udara	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragijski moždani udar	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragijski moždani udar	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Sve vrste revaskularizacije	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Veliki aterosklerotski događaji (MAE) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aAnaliza prema namjeri liječenja svih bolesnika u ispitivanju SHARP randomiziranih u skupinu koja je primala Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom ili skupinu koja je primala placebo bilo na početku ispitivanja, ili nakon 1 godine.

^b engl. "major atherosclerotic events" - MAE- definirano kao kompozitna mjera koja se sastoji od infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, koronarne smrti, nehemoragijskog moždanog udara ili bilo kakve revaskularizacije.

Apsolutno smanjenje vrijednosti LDL-kolesterola koje se postiglo lijekom Ezetrol u kombinaciji sa simvastatinom bilo je manje u bolesnika s nižom početnom vrijednošću LDL-kolesterola (<2,5 mmol/l) i bolesnika koji su na početku ispitivanja bili na dijalizi nego u drugih bolesnika, a odgovarajuće smanjenje rizika u te dvije skupine bilo je slabije.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)

Dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana bilo je provedeno u 50 bolesnika s kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije koji su već primali atorvastatin ili simvastatin (40 mg) uz LDL-aferezu ili bez nje. Ezetrol u istodobnoj primjeni s atorvastatinom (40 ili 80 mg) ili simvastatinom (40 ili 80 mg) značajno je snizio LDL-kolesterol za 15% u odnosu na povećanje doze simvastatina ili atorvastatina sa 40 na 80 mg kao monoterapiji.

Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)

U dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, 37 bolesnika s homozigotnom sitosterolemijom randomizirano je u skupine koje su primale Ezetrol u dozi od 10 mg (n=30) ili placebo (n=7). Neki su bolesnici primali druge lijekove (npr. statine, smole). S obzirom na početne vrijednosti, Ezetrol je značajno snizio razine dvaju najvažnijih biljnih sterola, sitosterola za 21% i kampesterola za 24%. Nisu poznati učinci smanjenja sitosterola na pobol i smrtnost u ovoj populaciji.

Aortalna stenoza

Učinci simvastatina i ezetimiba u liječenju aortalne stenozе (SEAS) ispitani su u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju s medijanom trajanja od 4,4 godine, koje je uključilo 1873 bolesnika sa simptomatskom aortalnom stenozom (AS), utvrđenom na temelju Dopplerom izmjerene vršne brzine protoka kroz aortu u rasponu od 2,5 do 4,0 m/s. Uključeni su bili samo bolesnici za koje se smatralo da ne trebaju liječenje statinima u svrhu smanjenja rizika od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala placebo ili skupinu koja je primala ezetimib 10 mg istodobno sa simvastatinom 40 mg na dan.

Primarni ishod bio je kompozitna mjera koju su činili veliki kardiovaskularni događaji (MCE), a uključivali su kardiovaskularnu smrt, operaciju zamjene aortalne valvule (AVR), kongestivno zatajenje srca (CHF) kao rezultat progresije aortalne stenozе, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, aortokoronarno premoštenje (CABG), perkutanu koronarnu intervenciju (PCI), hospitalizaciju zbog nestabilne angine i nehemoragijski moždani udar. Ključni sekundarni ishodi bili su kompozitne mjere sastavljene od podskupina događaja koji su činili primarni ishodi završetka ispitivanja.

U usporedbi s placebo, ezetimib/simvastatin od 10/40 mg nije doveo do značajnog smanjenja rizika od velikih kardiovaskularnih događaja. Primarni ishod bio je utvrđen u 333 bolesnika (35,3%) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i 355 bolesnika (38,2%) u skupini koja je primala placebo (omjer rizika u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin, 0,96; 95% interval pouzdanosti, 0,83 do 1,12; p=0,59). Zamjena aortalne valvule učinjena je u 267 bolesnika (28,3%) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i u 278 bolesnika (29,9%) u skupini koja je primala placebo (omjer rizika, 1,00; 95% CI, 0,84 do 1,18; p=0,97). Manje je bolesnika imalo ishemijski kardiovaskularni događaj u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin (n=148) nego u skupini koja je primala placebo (n=187) (omjer rizika, 0,78; 95% CI, 0,63 do 0,97; p=0,02), uglavnom zbog manjeg broja bolesnika koji su imali operaciju aortokoronarnog premoštenja.

Rak se učestalije javljao u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin (105 naspram 70, p = 0,01). Kliničko značenje ovog nalaza nije jasno, jer se u većem ispitivanju SHARP ukupni broj bolesnika s pojavom bilo koje vrste raka (438 u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin naspram 439 bolesnika u skupini koja je primala placebo) nije razlikovao. Dodatno, u ispitivanju IMPROVE-IT ukupan broj bolesnika s bilo kojom novom malignom tvorevinom (853 u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin naspram 863 bolesnika u skupini koja je primala simvastatin) nije se značajno razlikovalo pa stoga ispitivanje SHARP ili IMPROVE-IT nije moglo potvrditi nalaz ispitivanja SEAS.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri veže za farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib glukuronid). Srednja najviša koncentracija ezetimib glukuronida u plazmi (C_{max}) postiže se unutar 1 do 2 sata, a ezetimiba za 4 do 12 sati. Apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba nije moguće odrediti jer se spoj gotovo i ne otapa u vodenim medijima koji su pogodni za injiciranje.

Istodobna primjena s hranom (bogatom mastima ili bez njih) nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba nakon peroralne primjene lijeka Ezetrol od 10 mg. Ezetrol se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Na proteine u ljudskoj plazmi veže se 99,7% ezetimiba i 88 do 92% ezetimib-glukuronida.

Biotransformacija

Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II. faze) te se potom izlučuje kroz žuč. U svih ispitivanih vrsta uočen je minimalan oksidativni metabolizam (reakcija I. faze). Ezetimib i ezetimib glukuronid najvažniji su derivati lijeka otkriveni u plazmi. Ezetimib čini približno 10-20%, a ezetimib glukuronid 80-90% ukupnoga lijeka u plazmi. Oba spoja sporo se uklanjaju iz plazme, a dokazana je i njihova značajna enterohepatička cirkulacija. Poluvijek ezetimiba i ezetimib glukuronida iznosi oko 22 sata.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene ezetimiba u dozi od 20 mg označenog radioizotopom ^{14}C u ljudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Naknadno je u razdoblju od 10 dana oko 78% radioaktivnosti pronađeno u fecesu, a oko 11% u mokraći. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi nije se mogla izmjeriti.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ezetimiba u djece u dobi od 6 i više godina i odraslih je podjednaka. Nema podataka o farmakokinetici lijeka za pedijatrijsku populaciju mlađu od 6 godina. Klinička iskustva s pedijatrijskom populacijom i adolescentima uključuju bolesnike s obiteljskom homozigotnom ili heterozigotnom hiperkolesterolemijom ili sitosterolemijom.

Stariji bolesnici

Koncentracije ukupnoga ezetimiba u plazmi starijih bolesnika (≥ 65 godina) otprilike su dvaput više nego u mlađih bolesnika (od 18 do 45 godina). Ipak, smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil lijeka Ezetrol usporedivi su u obje skupine. Stoga u starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon uzimanja jednokratne doze ezetimiba od 10 mg na dan, srednji AUC za ukupni ezetimib u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 5 ili 6) porastao je oko 1,7 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Prvog i posljednjega dana četrnaestodnevnog ispitivanja s višekratnom primjenom ezetimiba (10 mg na dan) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 7 do 9), srednji AUC ukupnoga ezetimiba bio je oko četiri puta veći od onoga u zdravih ispitanika. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj >9), u tih se bolesnika ne preporučuje primjenjivati Ezetrol (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon uzimanja jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolesti bubrega ($n=8$; srednji klirens kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²), srednji AUC ukupnoga ezetimiba porastao je oko 1,5 puta u odnosu na zdrave ispitanike ($n=9$). Ovaj se rezultat ne smatra klinički značajnim. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Samo je u jednog naknadno uključenog bolesnika (nakon presađivanja bubrega i na različitim lijekovima, uključujući i ciklosporin) došlo do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

Spol

Koncentracije ukupnoga ezetimiba u plazmi malo su više u žena (oko 20%) nego u muškaraca. Ipak, smanjenje LDL-kolesterola i sigurnost primjene lijeka Ezetrol podjednaki su za oba spola. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka prema spolu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba u životinja nisu utvrdila postojanje ciljnoga organa toksičnih učinaka. U pasa, koji su ezetimib primali četiri tjedna (u dozi od $\geq 0,03$ mg/kg na dan), koncentracija kolesterola u žuči žučne vrećice porasla je za čimbenik od 2,5 do 3,5. S druge strane, jednogodišnje ispitivanje s dozama ezetimiba i do 300 mg/kg na dan u pasa nije pokazalo povećanu učestalost kolelitijaze ili drugih učinaka na jetru i žuč. Nije poznata važnost ovih podataka za ljude. Ipak, ne može se isključiti postojanje rizika od nastanka žučnih kamenaca povezanog s liječenjem lijekom Ezetrol.

U ispitivanjima istodobnog liječenja ezetimibom i statinima, uočeni toksični učinci mahom su se odnosili na one tipično povezane s primjenom statina. Neki od tih učinaka bili su izraženiji od onih zamijećenih u primjeni statina u monoterapiji. To se objašnjava farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u istodobnom liječenju. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. U štakora je miopatija uočena tek nakon njihova izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijske doze za ljude (oko 20 puta više od AUC-a statina i 500 do 2000 puta više od AUC-a aktivnih metabolita).

U nizu ispitivanja *in vivo* i *in vitro*, ezetimib davan kao monoterapija ili istodobno s nekim od statina nije pokazao genotoksični potencijal. Nalazi testova na dugoročnu kancerogenost ezetimiba bili su negativni.

Ezetimib nije imao učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora, niti se pokazao teratogenim kod štakora ili zečeva te nije utjecao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio krvno-placentarnu barijeru kod skotnih štakorica i zečica koje su primale višekratne doze lijeka od 1000 mg/kg na dan. Istodobna primjena ezetimiba i statina nije se pokazala teratogenom u štakora. U skotnih zečica uočeni su manji deformiteti skeleta ploda (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralježaka). Primjena ezetimiba istodobno s lovastatinom dovela je do smrtonosnih učinaka za embrij.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Karmelozanatrij, umrežena
Laktoza hidrat
Magnezijev stearat
Celuloza, mikrokristalična
Povidon (K29-32)
Natrijev laurilsulfat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u prozirnou Aclar/PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Organon Pharma d.o.o.
Slavonska avenija 1c, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-136569811

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. svibanj 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. kolovoza 2021.