

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ezoleta 10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 10 mg ezetimiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele tablete, kapsulastog oblika, dimenzija: 8 mm x 4 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### *Primarna hiperkolesterolemija*

Ezetimib, primijenjen istodobno s inhibitorom HMG-CoA reduktaze (statinom) indiciran je kao dodatna terapija uz dijetu i daje se u bolesnika s primarnom (heterozigotnom obiteljskom i ne-obiteljskom) hiperkolesterolemijom koji nisu odgovarajuće kontrolirani samo sa statinom.

Monoterapija ezetimibom je indicirana kao dodatna terapija uz dijetu i primjenjuje se u bolesnika s primarnom (heterozigotnom obiteljskom i ne-obiteljskom) hiperkolesterolemijom u kojih liječenje statinom nije primjereno ili se ne podnosi.

##### *Prevenција kardiovaskularnih događaja*

Ezoleta je indicirana 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 terapiji statinima ili se počinje davati istodobno sa statinom.

##### *Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)*

Ezetimib primijenjen istodobno sa statinom indiciran je kao dodatna terapija uz dijetu i daje se u bolesnika s HoFH. Bolesnici mogu primati i druga dopunska liječenja (npr. LDL aferezu).

##### *Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)*

Ezetimib je indiciran kao dodatna terapija uz dijetu i primjenjuje se u 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 ezetimibom.

Ezoleta se primjenjuje peroralno. Preporučena doza je jedna tableta Ezolete od 10 mg dnevno. Ezetimib se može primijeniti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

Kada se ezetimib dodaje statinu, treba nastaviti ili s indiciranom uobičajenom početnom dozom tog statina ili s već utvrđenom višom dozom statina. U tom slučaju, moraju se provjeriti upute o doziranju za taj određeni statin.

#### *Bolesnici s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi*

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

#### *Istodobna primjena s adsorbensima žučnih kiselina*

Ezetimib treba primijeniti ili najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon adsorbensa žučnih kiselina.

#### *Primjena u starijih bolesnika*

Prilagodba doze u starijih bolesnika nije potrebna (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 ezetimib primjenjuje sa simvastatinom, treba proučiti upute za doziranje simvastatina u adolescenata.

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

#### *Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre*

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh iznos 5 do 6) prilagodba doze nije potrebna.

Liječenje ezetimibom u bolesnika s umjerenim (Child Pugh iznos 7 do 9) ili teškim (Child Pugh iznos veći od 9) oštećenjem funkcije jetre se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### *Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega*

U bolesnika s oštećenom funkcijom 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.

Kod istodobne primjene ezetimiba sa statinom, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Liječenje ezetimibom u kombinaciji sa statinom za vrijeme trudnoće i dojenja je kontraindicirano.

Liječenje ezetimibom u kombinaciji sa statinom kontraindicirano 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**

Kod istodobne primjene ezetimiba sa statinom, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

### Jetreni enzimi

U kontroliranim ispitivanjima istodobne primjene u bolesnika koji su uzimali ezetimib sa statinom, opaženi su uzastopni porasti transaminaza ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale (GGN)). Kod istodobne primjene ezetimiba sa statinom na početku liječenja je neophodno obaviti testove jetrene funkcije u skladu s preporukama za taj 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 bolešću srca i AKS događajem u anamnezi bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib/simvastatin 10/40 mg dnevno (n=9067) ili simvastatin 40 mg dnevno (n=9077). Tijekom praćenja s medijanom od 6,0 godina, incidencija uzastopno povišenih transaminaza ( $\geq 3 \times$  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 bolešću bubrega bilo randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 20 mg dnevno (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 ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom i 0,6% za placebo (vidjeti dio 4.8.).

### Mišići

U razdoblju nakon stavljanja ezetimiba u promet, prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina bolesnika u kojih se razvila rabdomioliza uzimala je statin istodobno s ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je vrlo rijetko bila prijavljena kod monoterapije ezetimibom i vrlo rijetko prilikom dodavanja ezetimiba drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom od rabdomiolize. Ako se na osnovi mišićnih simptoma sumnja na miopatiju ili je ona potvrđena razinom kreatinin fosfokinaze (CPK) 10 puta većom od gornje granice normale, mora se odmah prekinuti uzimanje ezetimiba kao i svakog statina te svih drugih lijekova koje bolesnik istodobno uzima. Svi bolesnici koji počinju liječenje ezetimibom moraju biti upozoreni na rizik od miopatije i treba ih uputiti da odmah prijave svaku nerazjašnjenu slabost, bol ili osjetljivost u mišićima (vidjeti dio 4.8.).

U ispitivanju IMPROVE-IT, 18 144 bolesnika s koronarnom bolešću srca i AKS događajem u anamnezi bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib/simvastatin 10/40 mg dnevno (n=9067) ili simvastatin 40 mg dnevno (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  $\geq 10$  puta GGN ili CK  $\geq 5$  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  $\geq 10$  puta GGN s dokazanim oštećenjem bubrega,  $\geq 5$  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 bolešću bubrega bilo randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 20 mg dnevno (n=4650) ili u skupinu koja je primala placebo (n=4620) (medijan trajanja praćenja od 4,9 godina), incidencija miopatije/rabdomiolize bila je 0,2% za ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom i 0,1% za placebo (vidjeti dio 4.8.).

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, primjena ezetimiba ne preporučuje se, s obzirom da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 5.2.).

### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene ezetimiba u bolesnika u dobi od 6 do 10 godina s heterozigotnom obiteljskom i ne-obiteljskom hiperkolesterolemijom bila je ispitana u 12-tjednom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju. Učinci ezetimiba u razdoblju duljem od 12 tjedana nisu ispitani u

ovoj dobnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2., 4.8., 5.1. i 5.2.).

Ezoleta nije ispitivana u bolesnika mlađih od 6 godina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Djelotvornost i sigurnost primjene ezetimiba istodobno sa simvastatinom u bolesnika od 10 do 17 godina s obiteljskom heterozigotnom 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, kliničkom 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.).

U pedijatrijskoj populaciji od 10 do 17 godina starosti sigurnost primjene i djelotvornost ezetimiba u istodobnoj primjeni sa simvastatinom u dozama višim od 40 mg na dan nije ispitana.

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

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja učinka ezetimiba u bolesnika mlađih od 17 godina na smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi.

#### Fibrati

Sigurnost i djelotvornost ezetimiba primijenjenog s fibratima nije utvrđena.

Ako se u bolesnika koji uzima ezetimib i fenofibrat sumnja na kolelitijazu, neophodno je učiniti pretrage žučnog mjehura i prekinuti s tom terapijom (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

#### Ciklosporin

Prilikom započinjanja liječenja ezetimibom u bolesnika koji uzimaju ciklosporin potreban je oprez. U bolesnika koji primaju ezetimib i ciklosporin treba pratiti koncentracije ciklosporina (vidjeti dio 4.5.).

#### Antikoagulansi

Ako se ezetimib dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulansu ili fluindionu, potrebno je pratiti INR (engl. *International Normalised Ratio*). Vidjeti dio 4.5.

#### Natrij

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

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U nekliničkim ispitivanjima pokazano je da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 za metabolizam lijekova. Klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova za koje je poznato da se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4, ili N-acetiltransferaze nisu opažene.

U kliničkim ispitivanjima interakcije tijekom istodobne primjene, ezetimib nije imao utjecaja na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiola i levonorgestrela), glipizida, tolbutamida, ili midazolama. Cimetidin, istodobno primijenjen s ezetimibom, nije imao utjecaja na bioraspoloživost ezetimiba.

#### Antacidi

Istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba. Smanjena brzina apsorpcije nije bila klinički značajna.

### Kolestiramin

Istodobna primjena kolestiramina smanjila je srednju površinu ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55%. Dodavanjem ezetimiba kolestiraminu, može doći do slabijeg dodatnog smanjenja LDL-kolesterola (vidjeti dio 4.2.).

### Fibrati

U bolesnika koji primaju fenofibrat i ezetimib, liječnici moraju imati na umu mogući rizik od kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Ukoliko se u bolesnika koji uzima ezetimib i fenofibrat sumnja na kolelitijazu, indicirane su pretrage žučnog mjehura, a navedenu terapiju treba prekinuti (vidjeti dio 4.8.).

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

Istodobna primjena Ezetimiba s drugim fibratima nije ispitivana.

Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što vodi kolelitijazi. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je ponekad povisio koncentraciju kolesterola u žuči iz žučnog mjehura, ali ne u svih vrsta (vidjeti dio 5.3.). Litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

### Statini

Prilikom istodobne primjene ezetimiba s atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

### Ciklosporin

U ispitivanju osmorice bolesnika nakon presađivanja bubrega s klirensom kreatinina većim od 50 ml/min na stabilnoj dozi ciklosporina, jedna doza ezetimiba od 10 mg rezultirala je porastom srednje AUC za ukupni ezetimib od 3,4 puta (raspon 2,3 do 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugog ispitivanja (n=17), koja je primala samo ezetimib. U drugom je ispitivanju bolesnik s presađenim bubregom i teškim oštećenjem funkcije bubrega, koji je primao ciklosporin i brojne druge lijekove, imao čak 12 puta višu izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine koji su primali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju provedenom kroz dva razdoblja u 12 zdravih ispitanika, primjena 20 mg ezetimiba dnevno tijekom 8 dana s jednokratnom primjenom od 100 mg ciklosporina sedmoga dana rezultirala je prosječnim 15% povišenjem AUC-a ciklosporina (raspon: 10% sniženje do 51% povišenje) u usporedbi s jednokratnom primjenom od 100 mg samog ciklosporina. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje utjecaja istodobno primijenjenog ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s presađenim bubregom.

Prilikom započinjanja liječenja ezetimibom u bolesnika koji uzimaju ciklosporin potreban je oprez. U bolesnika koji primaju ezetimib i ciklosporin treba pratiti koncentraciju ciklosporina (vidjeti dio 4.4.).

### Antikoagulansi

U ispitivanju na 12 zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajnog učinka na bioraspodivnost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, postoje izvještaji iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet o povećanom INR (engl. *International Normalised Ratio*) u bolesnika kojima je uz varfarin ili fluindion dodan ezetimib. Ako se ezetimib dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulanu ili fluindionu, INR treba nadzirati na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4.).

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

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

#### Trudnoća

Ezetimib se smije davati trudnicama samo ako je to neophodno. Klinički podaci o primjeni ezetimiba tijekom trudnoće nisu dostupni. Ispitivanja primjene ezetimiba kao monoterapije u životinja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod ili razvoj nakon rođenja (vidjeti dio 5.3.).

#### Dojenje

Ezetimib se ne smije primjenjivati za vrijeme dojenja. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se ezetimib izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ezetimib u majčino mlijeko u ljudi.

#### 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**

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima nisu provedena. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima treba uzeti u obzir da je prijavljena omaglica.

### **4.8. Nuspojave**

#### ***Klinička ispitivanja***

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana, 2396 bolesnika je uzimalo jednu tabletu ezetimiba 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 ezetimib i placebo. Učestalost prekida sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojava također je bila slična između skupina koje su primale ezetimib i placebo.

#### Ezetimib primijenjen kao monoterapija ili istodobno sa statinom

Sljedeće nuspojave češće su bile prijavljene u bolesnika koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju (n=2396) nego u skupini koja je uzimala placebo (n=1159), odnosno u bolesnika koji su primali ezetimib 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 ezetimibu bilo da se primjenjivao sam ili sa statinom. Nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima ezetimiba (kao monoterapija ili primijenjenog istodobno sa statinom) ili prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, bilo da se ezetimib primjenjivao sam ili sa statinom, navedene su u Tablici 1. Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Nuspojave su prikazane prema sljedećoj učestalosti: 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).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1

Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
---------------------------------	-----------

Učestalost	
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
nepoznato	trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
nepoznato	preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju, anafilaksiju i angioedem
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
manje često	smanjen tek
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
nepoznato	depresija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
često	glavobolja
manje često	parestezija
nepoznato	omaglica
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
manje često	navale vrućine, hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
manje često	kašalj
nepoznato	dispneja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
često	bol u abdomenu, proljev, flatulencija
manje često	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, mučnina, suha usta, gastritis
nepoznato	pankreatitis, konstipacija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
nepoznato	hepatitis, kolelitijaza, kolecistitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
manje često	pruritus, osip, urtikarija
nepoznato	multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
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.)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
često	umor
manje često	bol u prsnom košu, bol, astenija, periferni edem
<b>Pretrage</b>	
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

#### Ezetimib u istodobnoj primjeni s fenofibratom

Poremećaji probavnog sustava: bol u abdomenu.

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s mješovitom hiperlipidemijom, 625 bolesnika je bilo liječeno do 12 tjedana i 576 bolesnika do 1 godine. U tom su ispitivanju 172 bolesnika liječena ezetimibom i fenofibratom završila 12 tjedana liječenja, a 230 bolesnika liječenih ezetimibom i fenofibratom (uključujući 109 bolesnika koji su primali samo ezetimib tijekom prvih 12 tjedana) završilo je liječenje u trajanju od 1 godine. Ovo ispitivanje nije bilo namijenjeno za uspoređivanje manje čestih događaja između ispitivanih skupina. Učestalost (95% CI) klinički značajnog porasta vrijednosti serumskih transaminaza (više od 3 puta gornje granice normale, uzastopno), iznosila je 4,5% (1,9; 8,8) i 2,7% (1,2; 5,4) za monoterapiju

fenofibratom, odnosno ezetimib primijenjen zajedno 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 ezetimibom primijenjenim zajedno 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 ne-obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (n=138), povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ( $\geq 3$  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 ( $\geq 10$  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 ( $\geq 3$  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 ( $\geq 10$  puta GGN). Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

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

#### Bolesnici s koronarnom bolešću 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  $\geq 10$  puta GGN ili CK  $\geq 5$  i  $< 10$  puta GGN na dva uzastopna mjerenja. Incidencija rabdmiolize iznosila je 0,1% za ezetimib/simvastatin i 0,2% za simvastatin, gdje je rabdmioliza bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol uz serumski CK  $\geq 10$  puta GGN s dokazanim oštećenjem bubrega,  $\geq 5$  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 ( $\geq 3$  X 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 dijagnosticiran tijekom kliničkog ispitivanja u 9,4% odnosno 9,5% bolesnika.

#### Bolesnici s kroničnom bolešću bubrega

U ispitivanju zaštite srca i bubrega (engl. *Study of Heart and Renal Protection*, SHARP) (vidjeti dio 5.1.), koje je uključivalo više od 9000 bolesnika koji su primali fiksnu kombinaciju ezetimiba 10 mg sa simvastatinom 20 mg dnevno (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 ezetimibom u kombinaciji sa simvastatinom, 9,8% u bolesnika koji su primali placebo). Incidencija miopatije/rabdmiolize bila je 0,2% u bolesnika liječenih ezetimibom 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 ezetimibom u kombinaciji sa simvastatinom u usporedbi s 0,6% bolesnika koji su



liječeni placebom (vidjeti dio 4.4.). U ovom ispitivanju nije bilo statistički značajnog povećanja incidencije prethodno definiranih štetnih događaja, uključujući rak (9,4% za ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom, 9,5% za placebo), hepatitis, kolecistektomiju ili komplikacije žučnih kamenaca ili pankreatitisa.

#### Laboratorijski nalazi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene ezetimiba u monoterapiji, učestalost klinički značajnih povišenja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST  $\geq 3$  puta GGN) bila je podjednaka među skupinama koje su primale ezetimib (0,5%) odnosno placebo (0,3%). U ispitivanjima kombinirane primjene, učestalost povišenja transaminaza u bolesnika koji su uz ezetimib 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 zabilježene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (više od 10 puta iznad gornje granice normale) u 4 od 1674 (0,2 %) bolesnika koji su primali samo ezetimib naspram 1 od 786 (0,1%) bolesnika koji su primali placebo, te u 1 od 917 (0,1%) bolesnika koji su istodobno primali ezetimib i statin naspram 4 od 929 (0,4 %) bolesnika koji su primali samo statin. Nije zabilježen porast miopatije ili rabdomiolize povezan s primjenom ezetimiba tableta 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 za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

### **4.9. Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima primjena ezetimiba, 50 mg/dan u 15 zdravih ispitanika tijekom 14 dana, ili 40 mg/dan u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom tijekom 56 dana, uglavnom se dobro podnosila. U životinja, nakon jednokratne primjene oralnih doza od 5000 mg/kg ezetimiba u štakora i miševa, te 3000 mg/kg u pasa, toksičnost nije opažena.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom. Većina nije bila povezana sa štetnim događajima. Prijavljeni štetni događaji nisu bili ozbiljni. U slučaju predoziranja, neophodno je provesti simptomatske i potporne 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

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova za snižavanje lipida koja selektivno inhibira intestinalnu apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola. Ezetimib je lijek za peroralnu primjenu i posjeduje mehanizam djelovanja koji se razlikuje od drugih skupina lijekova koji snižavaju kolesterol (npr. statina, lijekova koji sekvstriraju žučne kiseline [smole], derivata fibrične kiseline i biljnih stanola). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni transporter, NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), koji je odgovoran za intestinalni unos kolesterola i fitosterola.

Ezetimib se veže na resice tankog crijeva i sprječava apsorpciju kolesterola dovodeći 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 dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je smanjio intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54%, u usporedbi s placebom.

### Farmakodinamički učinci

Kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije kolesterola, provedeno je više nekliničkih ispitivanja. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [<sup>14</sup>C]-kolesterola bez utjecaja na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola ili u masti topivih vitamina A i D.

Epidemiološka ispitivanja utvrdila su da su kardiovaskularni pobol i smrtnost izravno proporcionalni s razinom ukupnog kolesterola i LDL kolesterol (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*) i obrnuto proporcionalni s razinom HDL kolesterola (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*). Primjena ezetimiba sa statinima učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca i AKS događajem u anamnezi.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, ezetimib primijenjen kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom, značajno je snizio ukupni kolesterol (total C), LDL kolesterol, apolipoprotein B (Apo B) i trigliceride (TG), a povisio je HDL kolesterol u bolesnika s hiperkolesterolemijom.

#### *Primarna hiperkolesterolemija*

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 8 tjednom ispitivanju, 769 bolesnika s hiperkolesterolemijom koji su već primali monoterapiju statinom i nisu imali ciljnu razinu LDL kolesterol (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] prema NCEP - National Cholesterol Education Program, ovisno o karakteristikama na početku ispitivanja) randomizirano je u skupine s ezetimibom 10 mg ili s placebom, kao dodatak već postojećoj terapiji statinom.

Među bolesnicima liječenim statinima, koji nisu imali ciljnu razinu LDL kolesterola na početku ispitivanja (~82%), značajno više bolesnika randomiziranih na ezetimib postiglo je ciljni LDL kolesterol na kraju ispitivanja, u usporedbi s bolesnicima randomiziranih na placebo: 72%, odnosno 19%. Odgovarajuća sniženja LDL kolesterola značajno su se razlikovala (25% za ezetimib nasuprot 4% za placebo). Pored toga, ezetimib dodan već postojećoj terapiji statinom značajno je smanjio ukupni-C, Apo B, TG te je povisio HDL kolesterol u usporedbi s placebom. Smanjenje srednje vrijednosti C-reaktivnog proteina za Ezetimib i placebo koji su primjenjivani kao dodatak terapiji statinom iznosilo je 10% i 0%, u usporedbi s početnim vrijednostima.

U dva dvostruko slijepa, randomizirana placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, u 1719 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom, ezetimib 10 mg značajno je smanjio ukupni (C) kolesterol (13%), LDL kolesterol (19%), Apo B (14%) i TG (8%), a povisio je HDL kolesterol (3%) u usporedbi s placebom. Pored toga, ezetimib nije utjecao na plazmatske koncentracije u masti topivih vitamina A, D i E, nije imao učinka na protrombinsko vrijeme i, kao i drugi lijekovi za snižavanje lipida, nije remetiо adrenokortikalnu produkciju steroidnih hormona.

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 markera 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 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 ne-obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (HeFH) s početnim razinama LDL kolesterola između 3,74 i 9,92 mmol/l bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ezetimib 10 mg ili skupinu koja je primala placebo tijekom 12 tjedana.

U 12. tjednu, ezetimib 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 placebom. 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 kliničkom 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 ezetimib 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 ezetimib 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 primali istodobno ezetimib i simvastatin (10 mg, 20 mg ili 40 mg) još 20 tjedana.

U 6. tjednu kliničkog ispitivanja primjena ezetimiba 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 ezetimib 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 bili su zadržani.

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

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja djelotvornosti primjene ezetimiba 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  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l) u vrijeme kliničke slike AKS-a ako nisu uzimali hipolipemičku terapiju ili  $\leq 100$  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.

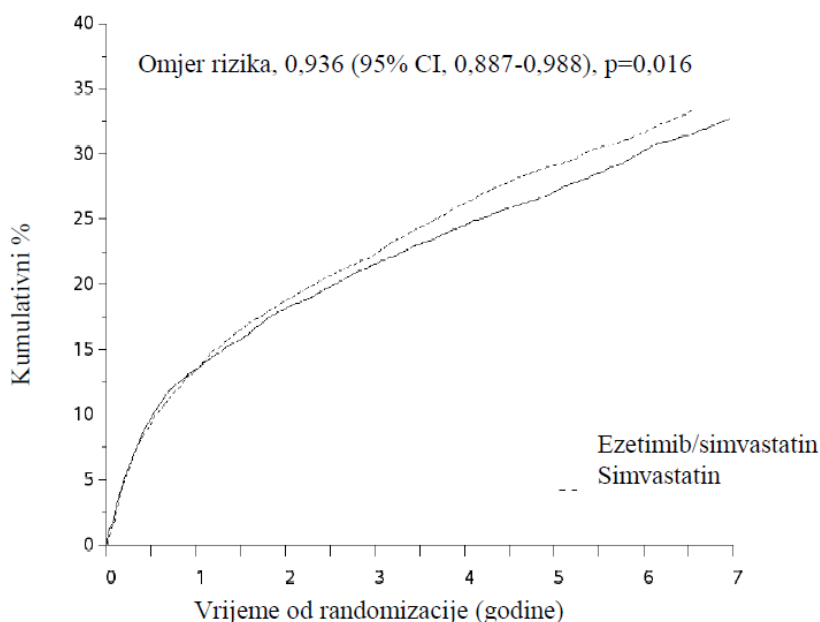
Srednja dob bolesnika bila je 63,6 godina; 76% bili su muškarci, 84% bili su bijelci i 27% je imalo šećernu bolest. Prosječna vrijednost LDL kolesterola u vrijeme događaja zbog kojeg je bolesnik bio uključen u ispitivanje iznosila je 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u onih na hipolipemičkoj terapiji (n=6390) i 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 smrtnost nije bila promijenjena (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

Ishod	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg <sup>a</sup>		Simvastatin 40 mg <sup>b</sup>		Omjer rizika (95% CI)	p- vrijednost
	(N=9067)		(N=9077)			
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Primarni kompozitni ishod djelotvornosti</b>						
(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
<b>Sekundarni kompozitni ishodi djelotvornosti</b>						
Smrt zbog koronarne bolesti srca, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, hitna koronarna revaskulizacija nakon 30 dana	1322	17,52%	1448	8,88%	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
<b>Komponente primarnog kompozitnog ishoda i odabrani ishodi djelotvornosti (prvi nastanak određenog događaja u bilo kojem trenutku)</b>						
Kardiovaskularna smrt	537	6,89%	538	6,84%	1,000	0,997

					(0,887, 1,127)	
Veliki koronarni događaj:						
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	945	2,77%	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 <sup>d</sup>	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

<sup>a</sup> U 6% doza ezetimiba/simvastatina bila je povišena na 10/80 mg

<sup>b</sup> U 27% doza simvastatina bila je povišena na 80 mg

<sup>c</sup> Kaplan-Meierova procjena nakon 7 godina

<sup>d</sup> Uključuje ishemijski moždani udar ili moždani udar neodređenog tipa

#### *Prevenција velikih krvožilnih događaja kod kronične bolesti bubrega (KBB)*

Ispitivanje zaštite srca i bubrega (engl. *Study of Heart and Renal Protection*, SHARP) bilo je multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje provedeno u 9438 bolesnika s kroničnom bolešću bubrega, od kojih je trećina na početku ispitivanja bila na dijalizi. Ukupno je 4650 bolesnika bilo svrstano u skupinu koja je primala fiksnu kombinaciju ezetimiba 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 m<sup>2</sup>. Vrijednost lipida nije bila među kriterijima uključivanja. Srednja vrijednost LDL kolesterola je na početku bila 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 ezetimib 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 ezetimib 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 ezetimib 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 ezetimib 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 ezetimib 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 bolešću bubrega.

Pojedine komponente velikih krvožilnih događaja u svih randomiziranih bolesnika prikazane su u Tablici 3. Ezetimib je u kombinaciji sa simvastatinom značajno smanjio rizik od moždanog udara i revaskularizacije, s time da nije bilo značajne brojčane razlike u korist ezetimiba 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<sup>a</sup>

Ishod	Ezetimib 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 revaskulizacije	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Veliki aterosklerotski događaji (MAE) <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup> Analiza prema namjeri liječenja svih bolesnika u ispitivanju SHARP randomiziranih u skupinu koja je primala ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom ili skupinu koja je primala placebo bilo na početku ispitivanja ili nakon 1 godine

<sup>b</sup> 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 revaskulizacije

Apsolutno smanjenje vrijednosti LDL kolesterola koje se postiglo primjenom ezetimiba 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 provedeno je u 50 bolesnika s kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom HoFH, koji su primali atorvastatin ili simvastatin (40 mg) sa ili bez istodobne LDL afereze. Ezetimib, primijenjen istodobno s atorvastatinom (40 ili 80 mg) ili

simvastatinom (40 ili 80 mg) značajno je smanjio LDL kolesterol za 15%, u usporedbi s povećanjem doze simvastatina ili atorvastatina u monoterapiji od 40 na 80 mg.

#### *Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)*

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, 37 bolesnika s homozigotnom sitosterolemijom randomizirano je u skupinu s ezetimibom 10 mg (n=30) ili u skupinu s placebom (n=7). Pojedini bolesnici su primali drugu terapiju (npr. statine, smole). Ezetimib je značajno snizio razine dva glavna biljna sterola, sitosterol i kampesterol za 21% odnosno 24%, u odnosu na početne vrijednosti. Učinci smanjenja sitosterola na pobol i smrtnost u ovoj populaciji nisu poznati.

#### *Aortna stenoza*

Ispitivanje simvastatina i ezetimiba u liječenju aortne stenoze (engl. *Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*, SEAS) bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s prosječnim trajanjem od 4,4 godine, u kojem je sudjelovalo 1873 bolesnika s asimptomatskom aortnom stenozom (AS), verificirano pomoću Dopplerom mjerene vršne brzine transaortalnog protoka unutar raspona od 2,5 do 4,0 m/s. Uključeni su samo oni bolesnici za koje je procijenjeno da im nije potrebna terapija statinima u svrhu smanjenja rizika pojave aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Bolesnici su randomizirani 1:1 za dobivanje placeba ili kombinacije ezetimiba 10 mg i simvastatina 40 mg dnevno.

Primarni ishod obuhvaćao je velike kardiovaskularne događaje (VKD) uključujući smrtni ishod zbog kardiovaskularnog uzroka, kiruršku zamjenu aortalnog zaliska (ZAZ), kongestivno zatajenje srca (KZS) kao rezultat progresije AS, nefatalni infarkt miokarda, aortokoronarno premoštenje (AKP), perkutanu koronarnu intervenciju (PKI), hospitalizaciju zbog nestabilne angine i nehemoragijski moždani udar. Ključni sekundarni ishodi bili su podskupine kategorija primarnih ishoda.

U usporedbi s placebom, ezetimib/simvastatin 10/40 mg nije značajno smanjio rizik VKD. Primarni ishod pojavio se u skupini od 333 bolesnika (35,3%) koji su primali ezetimib/simvastatin i u 355 bolesnika (38,2%) u skupini koja je primala placebo (odnos rizika u skupini koja je dobivala ezetimib/simvastatin, 0,96; 95% interval pouzdanosti, 0,83 do 1,12; p=0,59). Zamjena aortalnog zaliska provedena je u 267 bolesnika (28,3%) u skupini koja je dobivala ezetimib/simvastatin i u 278 bolesnika (29,9%) u skupini koja je dobivala placebo (omjerrizika, 1,00; 95% CI, 0,84 do 1,18; p=0,97). Manje je bolesnika imalo ishemijske kardiovaskularne događaje 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), prvenstveno zbog toga što je u manjeg broja bolesnika provedeno aortokoronarno premoštenje.

Rak se pojavio češće 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 konjugira u farmakološki djelatan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednje najviše koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) nastupaju unutar 1 do 2 sata za ezetimib-glukuronid i 4 do 12 sati za ezetimib. Apsolutna bioraspoloživost ezetimiba ne može se odrediti jer je ovaj spoj gotovo netopiv u vodenim medijima pogodnim za injiciranje.

Istodobna primjena s hranom (obroci bogati mastima ili bez njih) nije imala učinka na oralnu bioraspoloživost ezetimiba. Ezetimib se može primjenjivati sa ili bez hrane.



### Distribucija

Ezetimib i ezetimib glukuronid vezani su 99,7%, odnosno 88 do 92% na proteine u ljudskoj plazmi.

### Biotransformacija

Ezetimib se metabolizira primarno u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II. faze) koju zatim slijedi ekskrecija u žuč. Minimalni oksidativni metabolizam (reakcija I. faze) opažen je u svim vrstama koje su evaluirane. Ezetimib i ezetimib glukuronid glavni su derivati lijeka koji su nađeni u plazmi, koji čine približno 10 do 20%, odnosno 80 do 90% ukupnog lijeka u plazmi. Ezetimib, kao i ezetimib glukuronid, sporo se eliminiraju iz plazme, a dokazana je i značajna enterohepatična recirkulacija. Poluvijek ezetimiba i ezetimib glukuronida iznosi približno 22 sata.

### Eliminacija

Nakon peroralne primjene  $^{14}\text{C}$  ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupni ezetimib činio je približno 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Približno 78%, odnosno 11% radioaktivne doze detektirano je u fecesu i urinu, tijekom perioda sakupljanja od 10 dana. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi više nije bila mjerljiva.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika ezetimiba slična je u djece u dobi od 6 i više godina i u odraslih. Farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju mlađu od 6 godina nisu dostupni. Klinička iskustva s pedijatrijskim bolesnicima i adolescentima ograničena su na bolesnike s obiteljskom homozigotnom ili heterozigotnom hiperkolesterolemijom ili sitosterolemijom.

#### *Stariji bolesnici*

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su približno 2 puta više u starijih (preko 65 godina) nego u mlađih (18 do 45 godina) ispitanika. Smanjenje LDL kolesterola i profil neškodljivosti između starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom su usporedivi. Zbog toga u starijih nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednji AUC za ukupni ezetimib porastao je približno 1,7 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh iznos 5 ili 6), u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju s višekratnim dozama (10 mg dnevno) u trajanju od 14 dana u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh iznos 7 do 9), srednji AUC za ukupni ezetimib porastao je približno 4 puta na Dan 1 i Dan 14 u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre prilagodba doze nije potrebna. S obzirom da u bolesnika s umjerenim ili teškim (Child Pugh iznos >9) oštećenjem funkcije jetre učinci povećane izloženosti ezetimibu nisu poznati, ezetimib se u takvih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolesti bubrega (n=8; srednji klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), srednji AUC za ukupni ezetimib porastao je oko 1,5 puta, u usporedbi sa zdravim ispitanicima (n=9). Ocijenjeno je da ovaj rezultat nije klinički značajan. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doze nije potrebna.

Bolesnik koji je naknadno uključen u to ispitivanje (nakon presađivanja bubrega i koji je primao više lijekova, uključujući i ciklosporin), imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

#### *Spol*

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su nešto više (približno 20%) u žena nego u muškaraca. Budući da su smanjenje LDL kolesterola i profil neškodljivosti usporedivi u muškaraca i u žena liječenih ezetimibom, prilagodba doze s obzirom na spol nije potrebna.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba u životinja nisu identificirala ciljne organe za toksične učinke. U pasa tretiranih ezetimibom tijekom četiri tjedna (0,03 mg/kg/dan ili više) koncentracija kolesterola u žuči iz žučnog mjehura povišena je za čimbenik od 2,5 do 3,5. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju u pasa kojima su davane doze do 300 mg/kg/dan nije opažena povećana incidencija kolelitijaze ili drugi hepatobilijarni učinci. Iako značaj ovih podataka za ljude nije poznat, litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

U ispitivanjima s istodobnom primjenom ezetimiba i statina, opaženi toksični učinci su uglavnom bili oni koji su obično povezani sa statinima. Pojedini od tih toksičnih učinaka su bili izraženiji nego što je to opaženo za vrijeme liječenja samo sa statinima, što se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u istodobnoj terapiji. Takve interakcije nisu opažene u kliničkim ispitivanjima. Miopatija se pojavila u štakora tek nakon izloženosti dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijske doze za ljude (približno 20 puta veće od vrijednosti AUC za statine i 500 do 2000 puta veće od vrijednosti AUC-a za djelatne metabolite).

U nizu *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, ezetimib primijenjen kao monoterapija ili istodobno sa statinima nije pokazao genotoksični potencijal. Dugotrajni testovi karcinogenosti s ezetimibom bili su negativni.

Ezetimib nije imao učinka na plodnost mužjaka ili ženki štakora i nije bio teratogen u štakora ili zečeva niti je utjecao na prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib prelazi placentalnu barijeru štakora i zečeva kojima su u trudnoći davane višekratne doze od 1000 mg/kg/dan. Istodobna primjena ezetimiba i statina u štakora nije bila teratogena. U zečeva u trudnoći opažen je manji broj skeletnih deformiteta (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralješaka). Istodobna primjena ezetimiba s lovastatinom dovela je do embrioletalnih učinaka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev laurilsulfat  
povidon  
manitol  
karmelozanatrij, umrežena  
celuloza, mikrokristalična  
natrijev stearilfumarat

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

5 godina

### 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

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30, 56 i 60 tableta, u kutiji.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-205525009

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20.05.2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30.06.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14.07.2023.