

1. IME ZDRAVILA

Ezetrol 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba.

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 55 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

bele do sivo bele tablete v obliki kapsule, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako '414'

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

Zdravilo Ezetrol je v kombinaciji z inhibitorjem HMG-CoA reduktaze (statinom) indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo, kadar zdravljenje s samim statinom ne zadostuje.

Samostojno zdravljenje z zdravilom Ezetrol je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo, kadar uporaba statina ni primerna ali bolnik statina ne prenaša.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravilo Ezetrol je v kombinaciji s statinom indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Bolniki lahko prejemajo tudi dodatno zdravljenje (npr. LDL aferezo).

Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)

Zdravilo Ezetrol je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri bolnikih s homozigotno družinsko sitosterolemijo.

Koristen učinek zdravila Ezetrol na obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezní še ni bil dokazan.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za zmanjševanje vrednosti lipidov v krvi in mora s to dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Ezetrol.

Zdravilo se jemlje peroralno. Priporočen odmerek je ena Ezetrol 10 mg tableta na dan. Zdravilo Ezetrol se lahko jemlje ob kateremkoli času dneva, s hrano ali brez nje.

Ko dodamo zdravilo Ezetrol statinu, moramo uporabiti predpisan običajni začetni odmerek ustreznega statina ali pa nadaljevati z že določenim večjim odmerkom statina. Pri tem je potrebno upoštevati navodila za odmerjanje za ustrezni statin.

Sočasna uporaba z izmenjevalci žolčnih kislin

Zdravilo Ezetrol je potrebno vzeti najmanj 2 uri pred ali najmanj 4 ure po aplikaciji izmenjevalcev žolčnih kislin.

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri pediatričnih bolnikih

Zdravljenje je treba začeti po priporočilu specialista.

Mladostniki ≥ 10 let (stopnja pubertete: fantje: stopnja Tanner II ali višja; dekleta: vsaj eno leto po menarhi): odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Vendar pa so klinične izkušnje pri pediatričnih in mladoletnih bolnikih (starih 10 do 17 let) omejene.

Pri uporabi zdravila Ezetrol skupaj s simvastatinom je treba upoštevati navodila za odmerjanje simvastatina pri mladostnikih.

Otroci < 10 let: Uporabe zdravila Ezetrol pri otrocih, starih do 10 let, ne priporočamo, ker ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago jetrno insuficienco (lestvica po Child-Pugh-u 5 do 6) odmerkov ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (lestvica po Child-Pugh-u 7 do 9) ali hudo (lestvica po Child-Pugh-u > 9) motnjo delovanja jeter zdravljenja z zdravilom Ezetrol ne priporočamo. (Glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

V primeru sočasne uporabe zdravila Ezetrol in statina vas prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za to določeno zdravilo.

Med nosečnostjo in v času dojenja je sočasno zdravljenje z zdravilom Ezetrol in s statinom kontraindicirano.

Sočasna uporaba zdravila Ezetrol in statina je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjenim trajnim povečanjem serumskih transaminaz.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru sočasne uporabe zdravila Ezetrol in statina vas prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za to določeno zdravilo.

Jetrni encimi

V preizkušanjih s kontrolno skupino pri bolnikih, ki so hkrati prejeli zdravilo Ezetrol in statin, so večkrat zapored opazili porast vrednosti transaminaz (≥ 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti [ZMN]). Pri uporabi zdravila Ezetrol skupaj s statinom je treba opraviti teste jetrne funkcije ob začetku zdravljenja in nato v skladu s priporočili za ustrezen statin. (Glejte poglavje 4.8.).

Skeletne mišice

V obdobju trženja zdravila Ezetrol so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rabdomiolize, je jemala statin sočasno z zdravilom Ezetrol. Vendar pa so o rabdomiolizi zelo redko poročali pri zdravljenju samo z zdravilom Ezetrol in zelo redko v primerih, ko so zdravilo Ezetrol dodali drugim zdravilom z znanim večjim tveganjem za rabdomiolizo. Če glede na mišične simptome sumimo na miopatijo ali če jo dokažemo z ravnjo kreatin fosfokinaze (CPK) $>10 \times$ ZMN, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Ezetrol, s katerimkoli statinom ali s katerimkoli teh drugih zdravil, ki jih je bolnik sočasno jemal. Vse bolnike, ki jim uvedemo zdravljenje z zdravilom Ezetrol, je treba seznaniti s tveganjem za miopatijo in jim dati navodilo, naj nemudoma sporočijo kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah, bolečnost ali šibkost mišic (glejte poglavje 4.8).

Jetрна insuficienca

Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno insuficienco niso znani, uporabe zdravila Ezetrol pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (stari 10 do 17 let)

Učinkovitost in varnost zdravila Ezetrol pri sočasni uporabi s simvastatinom pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 10 do 17 let, so ocenjevali v kontroliranem kliničnem preskušanju pri odraščajočih fantih (stopnja Tanner II ali višja) in dekletih vsaj eno leto po menarhi.

V tej manjši kontrolirani študiji pri odraščajočih fantih in dekletih večinoma ni bilo nobenega določljivega učinka na rast ali spolno dozorevanje in nobenega učinka na dolžino menstrualnega ciklusa pri dekletih. Vendar pa učinkov ezetimiba na rast in spolno dozorevanje v obdobju zdravljenja > 33 tednov niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Varnosti in učinkovitosti zdravila Ezetrol pri uporabi skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali.

Zdravila Ezetrol pri bolnikih, mlajših od 10 let, in deklicah pred menarho niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ezetrol v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila Ezetrol in fibratov nista bili dokazani.

Če se pri bolnikih, ki prejema zdravilo Ezetrol in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ciklosporin

V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Ezetrol. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Ezetrol in ciklosporin, je treba nadzorovati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulant

Če zdravilo Ezetrol dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (International Normalised Ratio – mednarodno umerjeno razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450 za presnovo zdravil. Med ezetimibom in zdravili, ki jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

V kliničnih študijah interakcij pri sočasni uporabi dapsona, dekstrometorfana, digoksina, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela), glipizida, tolbutamida ali midazolama ezetimib ni imel nobenega učinka na njihovo farmakokinetiko. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko uporabnost ezetimiba.

Antacidi: Sočasna uporaba z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na biološko uporabnost ezetimiba. Zmanjšana hitrost absorpcije ne velja za klinično pomembno.

Holestiramin: Sočasna uporaba s holestiraminom je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukoronid) za približno 55 %. Zaradi te interakcije je dodatno znižanje holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (LDL-holesterol), do katerega naj bi prišlo ob dodajanju zdravila Ezetrol holestiraminu, lahko manjše (glejte poglavje 4.2).

Fibrati: Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo fenofibrat in zdravilo Ezetrol, se morajo zdravniki zavedati možnega tveganja za žolčne kamne in bolezni žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezetrol in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasni uporabi s fenofibratom ali gemfibrozilom so se koncentracije celokupnega ezetimiba zmerno povečale (približno 1,5-krat oz. 1,7-krat).

Uporabe zdravila Ezetrol skupaj z drugimi fibrati niso preučevali.

Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar lahko povzroči nastanek žolčnih kamnov. V študijah na živalih je ezetimib včasih povečal koncentracijo holesterola v žolču iz žolčnika, vendar ne pri vseh živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3). Pri zdravljenju z zdravilom Ezetrol tveganja za nastanek kamnov ne moremo izključiti.

Statini: Pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ali rosuvastatina niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Ciklosporin: V študiji pri osmih bolnikih po transplantaciji ledvice, s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so ves čas prejemali enak odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku zdravila Ezetrol povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi s kontrolno zdravo populacijo, ki je prejela samo ezetimib, iz druge študije (n=17). V drugi študiji je bila pri bolniku po transplantaciji ledvice, s hudo okvaro ledvične funkcije, ki je jemal ciklosporin in številna druga zdravila, izpostavljenost celokupnemu ezetimibu 12-krat večja kot pri pripadajočih kontrolnih skupinah, v katerih so bolniki prejemali ezetimib sam. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih oseb, je zdravljenje z ezetimibom 20 mg dnevno 8 dni in z enim odmerkom 100 mg ciklosporina 7. dan zdravljenja povzročilo povprečno 15 % povečanje AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja) v primerjavi z enim samim 100 mg odmerkom ciklosporina. Kontrolirane študije o vplivu sočasno jemanega ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. Pri uvedbi zdravila Ezetrol k zdravljenju s ciklosporinom je potrebna previdnost. Pri bolnikih,

ki prejemajo zdravilo Ezetrol in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant: Sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. S tržišča pa so poročali o povečanih vrednostih INR (International Normalised Ratio - mednarodno umerjeno razmerje) pri bolnikih, pri katerih so zdravilo Ezetrol dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo Ezetrol dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Sočasna uporaba zdravila Ezetrol in statina je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Prosimo, da preberete Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezní statin.

Nosečnost:

Nosečnici lahko predpišemo zdravilo Ezetrol samo, če je to nedvomno potrebno. Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Ezetrol med nosečnostjo ni na voljo. Študije na živalih, kjer so preizkušali samostojno uporabo ezetimiba, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj ploda, porod ali razvoj po porodu (glejte poglavje 5.3).

Dojenje:

Med dojenjem se zdravila Ezetrol ne sme uporabljati. Študije na podganah so pokazale, da ezetimib prehaja v mleko. Ni znano, ali ezetimib prehaja tudi v materino mleko pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju s stroji treba upoštevati, da so pri jemanju zdravila Ezetrol poročali o omotici.

4.8 Neželeni učinki

Klinične študije

V kliničnih študijah, ki so trajale do 112 tednov, je 2.396 bolnikov dnevno prejelo 10 mg zdravila Ezetrol samega, 11.308 bolnikov ga je prejelo skupaj s statinom, 185 bolnikov pa skupaj s fenofibratom. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni. Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila podobna za zdravilo Ezetrol in placebo. Podobno je bila primerljiva pogostost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov v skupini z zdravilom Ezetrol in v skupini s placebo.

Zdravilo Ezetrol samostojno ali v kombinaciji s statinom:

Naslednje neželene učinke so pogosteje kot pri placebo (N=1.159) opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ezetrol (N=2.396), ter pogosteje kot pri statinu samem (N=9.361) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ezetrol in statin (N=11.308):

Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki $< 1/10.000$.

Zdravilo Ezetrol – samostojno zdravljenje		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostost
Preiskave	zvišane vrednosti ALT in/ali AST, zvišana vrednost CPK v krvi, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, nenormalne vrednosti jetrnih testov	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni

Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, diareja, flatulenca	pogosti
	dispepsija, gastroezofagalna reflusna bolezen, navzea	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mišični krči, boleč vrat	občasni
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	občasni
Žilne bolezni	vročinski oblivi, hipertenzija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	bolečina v prsnem košu, bolečine	občasni
Dodatni neželeni učinki pri sočasni uporabi zdravila Ezetrol in statina		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostost
Preiskave	zvišane vrednosti ALT in/ali AST	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	parestezija	občasni
Bolezni prebavil	suha usta, gastritis	občasni
Bolezni kože in podkožja	srbež, izpuščaj, urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti
	bolečine v hrbtu, šibkost mišic, bolečine v udih	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi	občasni

Zdravilo Ezetrol v kombinaciji s fenofibratom:

Bolezni prebavil: bolečine v trebuhu (pogosti)

V multicentrični, dvojno slepi, s placebom primerjani klinični študiji pri bolnikih z mešano hiperlipidemijo se je 625 bolnikov zdravilo v obdobju do 12 tednov ter 576 bolnikov v obdobju do 1 leta. V tej študiji se je 172 bolnikov z zdravilom Ezetrol in fenofibratom zdravilo 12 tednov, 230 bolnikov pa se je z zdravilom Ezetrol in fenofibratom zdravilo 1 leto (vključno s 109 bolniki, ki so prvih 12 tednov prejeli samo zdravilo Ezetrol). Ta študija ni bila zasnovana za primerjavo skupin bolnikov glede nepogostih neželenih učinkov. Odstotka pojavnosti (95-odstotni interval zaupanja) za klinično pomembna povišanja ($> 3 \times$ ZMN, zaporedoma) serumskih transaminaz sta bila 4,5 % (1,9, 8,8) za zdravljenje samo s fenofibratom in 2,7 % (1,2, 5,4) za zdravilo Ezetrol v kombinaciji s fenofibratom, prilagojena glede na izpostavljenost zdravilu. Odgovarjajoča odstotka pojavnosti za holecistektomijo sta bila 0,6 % (0,0, 3,1) za zdravljenje samo s fenofibratom in 1,7 % (0,6, 4,0) za zdravilo Ezetrol v kombinaciji s fenofibratom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pediatrični bolniki (stari 10 do 17 let)

V študiji, ki je vključevala mladostnike (stare 10 do 17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ($n = 248$) so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($> 3 \times$ ZMN, zaporedoma) opazili pri 3 % bolnikov (4 bolnikih), ki so prejeli ezetimib/simvastatin, in 2 % bolnikov (2 bolnikih), ki so se zdravili samo s simvastatinom; zvišane vrednosti CPK ($> 10 \times$ ZMN) so bile pri 2 % (2 bolnikih) oz. 0 %. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

Preskušanje ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Laboratorijske vrednosti:

V študijah s kontrolno skupino, v katerih so preiskovanci prejeli samo eno zdravilo, je bila pojavnost klinično pomembnih povišanj vrednosti serumskih transaminaz (ALT in/ali $AST \geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) podobna pri zdravilu Ezetrol (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preizkušanjih sočasne uporabe zdravil je pojavnost znašala 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ezetrol v kombinaciji s statinom, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Tovrstna povišanja so bila v splošnem asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, vrednosti pa so se po prenehanju zdravljenja ali ob trajnem zdravljenju vrnila na izhodiščno raven (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preizkušanjih so o vrednosti CPK $> 10 \times$ ZMN poročali pri 4 od 1.674 (0,2 %) bolnikov, ki so jemali samo zdravilo Ezetrol, v primerjavi z 1 od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so jemali placebo, ter pri

1 od 917 (0,1 %) bolnikov, ki so sočasno jemali zdravilo Ezetrol in statin, v primerjavi s 4 od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so jemali samo statin. Z zdravilom Ezetrol ni bilo povezanih več primerov miopatije ali rabdomiolize kot v ustreznih kontrolnih krakih (placebo ali samo statin). (Glejte poglavje 4.4.)

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

V obdobju trženja so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih (ker ti neželeni učinki izhajajo iz spontanah poročil, njihova resnična pogostnost ni znana in je ni mogoče oceniti):

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: trombocitopenija

Bolezni živčevja: omotica, parestezija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: dispnea

Bolezni prebavil: pankreatitis, zaprtje

Bolezni kože in podkožja: multiformni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: mialgija; miopatija/rabdomioliza (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija

Bolezni imunskega sistema: preobčutljivost, vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilaksijo in angioedemom

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: hepatitis, holelitiaza, holecistitis

Psihiatrične motnje: depresija

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb, ki so do 14 dni zapored prejeli 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni zapored prejeli 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Pri živalih po enkratnih peroralnih odmerkih 5.000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili nobenih toksičnih učinkov.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja z zdravilom Ezetrol. Večina jih ni bila povezana z neželenimi učinki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov, ATC oznaka: C10A X09

Zdravilo Ezetrol sodi v novi razred zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Zdravilo Ezetrol je za peroralno uporabo in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od drugih razredov zdravil za zmanjšanje ravni holesterola (npr. statini, izmenjevalci žolčnih kislin [smole], derivati fibrične kisline in rastlinski stanoli). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v epitelnih celicah resic tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar prispeva k zmanjšanju prenosa črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo so ugotovili, da je zdravilo Ezetrol v primerjavi s placebom zmanjšalo absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Opravili so vrsto predkliničnih študij, s katerimi so želeli določiti selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [¹⁴C]-holesterola, ne da bi pri tem vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Epidemiološke študije so dokazale, da sta obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni premo sorazmerni z vrednostmi celokupnega holesterola in LDL-holesterola ter obratno sorazmerni z vrednostmi HDL-holesterola. Koristen učinek zdravila Ezetrol na obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni še ni bil dokazan.

KLINIČNA PRESKUŠANJA

V nadzorovanih kliničnih študijah je zdravilo Ezetrol samostojno ali sočasno s statinom pomembno znižal vrednost celokupnega holesterola, holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (LDL-holesterol), apolipoproteina B (Apo B) in trigliceridov (TG) ter zvišal vrednost holesterola v lipoproteinih z visoko gostoto (HDL-holesterol) pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Primarna hiperholesterolemija

V 8-tedenski dvojno-slepi s placebom primerjani študiji, v kateri je sodelovalo 769 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so se že zdravili s statinom samim in pri katerih niso bile dosežene ciljne vrednosti LDL-holesterola po Državnem programu za izobraževanje o holesterolu (National Cholesterol Education Program – NCEP) 2,6 do 4,1 mmol/l (100 do 160 mg/dl) glede na izhodiščne lastnosti), so preiskovance randomizirali v dve skupini, ki sta poleg že potekajočega zdravljenja s statinom prejemale bodisi zdravilo Ezetrol 10 mg ali placebo.

Izmed bolnikov, ki so prejemale statine in pri katerih ob začetku študije niso bile dosežene ciljne vrednosti LDL-holesterola (~ 82 %), so bile ob zaključku študije te vrednosti dosežene pri statistično pomembno večjih bolnikih iz skupine z zdravilom Ezetrol (72 %) v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (19 %). Ustrezni znižanji vrednosti LDL-holesterola sta se pomembno razlikovali (zdravilo Ezetrol 25 % in placebo 4 %). Poleg tega je zdravilo Ezetrol kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statini pomembno znižalo vrednosti celokupnega holesterola, Apo B in TG ter povečal HDL-holesterol v primerjavi s placebom. Zdravilo Ezetrol kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statinom je mediano vrednost C-reaktivnega proteina zmanjšalo za 10 %, placebo pa za 0 % glede na izhodiščno vrednost.

V dveh dvojno-slepih randomiziranih, s placebom primerjanih 12-tedenskih študijah, v katerih je sodelovalo 1.719 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, je zdravilo Ezetrol v odmerku 10 mg v primerjavi s placebom pomembno znižalo celokupni holesterol (13 %), LDL-holesterol (19 %), Apo B (14 %) in trigliceride (8 %) ter zvišalo HDL-holesterol (3 %). Poleg tega zdravilo Ezetrol ni vplivalo na plazemske koncentracije v maščobi topnih vitaminov A, D in E, ni imel vpliva na protrombinski čas in kot drugi pripravki za zniževanje lipidov ni zaviralo tvorbe steroidnih hormonov v skorji nadledvične žleze.

V multicentrični, dvojno-slepi, kontrolirani klinični študiji (ENHANCE) so 720 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 2 leti prejemale 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina (n=357) ali 80 mg simvastatina (n=363). Primarni cilj študije je bil ugotoviti učinek kombinacije ezetimib/simvastatin na debelino intime-medije (DIM) karotidne arterije v primerjavi s samim simvastatinom. Vpliv tega surogatnega markerja na obolevnost in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni končni opazovani dogodek, sprememba povprečne DIM vseh šestih segmentov karotide (merjeno z uporabo B-mode ultrazvoka), se ni pomembno razlikovala (p=0,29) med obema zdravljenima skupinama. V obdobju 2 let, kolikor je študija trajala, se je pri uporabi 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina debelina intime-medije povečala za 0,0111 mm, pri uporabi 80 mg simvastatina samega pa za 0,0058 (izhodiščna DIM karotide 0,68 mm oz. 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg je v kombinaciji s simvastatinom 80 mg pomembno bolj zmanjšal LDL-holesterol, celokupni holesterol, Apo B in TG kot simvastatin 80 mg. Povišanje HDL-holesterola v odstotkih je bilo v obeh zdravljenih skupinah podobno. Neželeni učinki, o katerih so poročali za ezetimib 10 mg v kombinaciji z 80 mg simvastatina, so se ujemali z njegovim varnostnim profilom.

Klinične študije pri pediatričnih bolnikih (starih 10 do 17 let)

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani študiji so 142 fantov (stopnja Tanner II ali višja) in 106 deklet po menarhi, starih 10 do 17 let (v povprečju 14,2 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola med 4,1 in 10,4 mmol/l randomizirali tako, da so najprej 6 tednov prejeli zdravilo Ezetrol 10 mg skupaj s simvastatinom (10, 20 ali 40 mg) ali samo simvastatin (10, 20 ali 40 mg), naslednjih 27 tednov zdravilo Ezetrol in 40 mg simvastatina ali samo 40 mg simvastatina, potem pa so 20 tednov v odprtem delu študije prejeli sočasno zdravilo Ezetrol in simvastatin (10 mg, 20 mg ali 40 mg).

Po 6 tednih so se pri sočasni uporabi zdravila Ezetrol in simvastatina (v vseh odmerkih) v primerjavi z uporabo simvastatina samega (v vseh odmerkih) pomembno znižale vrednosti celokupnega holesterola (38 % proti 26 %), LDL-holesterola (49 % proti 34 %), Apo B (39 % proti 27 %) in ne-HDL-holesterola (47 % proti 33 %). Za TG in HDL-holesterol so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-17 % proti -12 % oz. +7 % proti +6 %). Po 33 tednih so bili rezultati skladni s tistimi po 6 tednih. Idealne ciljne vrednosti po NCEP-u (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) za LDL-holesterol je doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ezetrol in 40 mg simvastatina (62 %), kot bolnikov, ki so prejeli samo 40 mg simvastatina (25 %). Po 53 tednih na koncu odprtega podaljška študije so se učinki na lipidne parametre ohranili.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Ezetrol skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ezetrol v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V 12-tedensko dvojno-slepo randomizirano študijo so vključili 50 bolnikov s klinično in/ali genotipsko diagnozo homozigotne družinske hiperholesterolemije, ki so prejeli atorvastatin ali simvastatin (40 mg), s sočasno aferezo LDL ali brez afereze. Zdravilo Ezetrol je pri sočasni uporabi z atorvastatinom (40 ali 80 mg) ali simvastatinom (40 ali 80 mg) pomembno znižalo LDL-holesterol za 15 % v primerjavi s povečanim samostojnim odmerkom simvastatina ali atorvastatina s 40 na 80 mg.

Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)

V 8-tedenskem dvojno-slepem, s placebom primerjanem preizkušanju je sodelovalo 37 bolnikov s homozigotno sitosterolemijo, ki so jih randomizirali tako, da so prejeli bodisi zdravilo Ezetrol 10 mg (n=30) ali placebo (n=7). Nekateri bolniki so prejeli tudi druga zdravila (npr. statine, smole). Zdravilo Ezetrol je pomembno znižalo vrednosti dveh glavnih rastlinskih sterolov, sitosterola in kampesterola, za 21 % oz. 24 % glede na izhodiščno vrednost. Vplivi znižanja sitosterola na obolevnost in umrljivost v tej populaciji niso znani.

Aortna stenoza

Študija SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis – Simvastatin in ezetimibe za zdravljenje aortne stenoze) je bila multi-centrična, dvojno-slepa, s placebom primerjana študija, ki je trajala (mediana vrednost) 4,4 leta, in je vključevala 1.873 bolnikov z asimptomatsko aortno stenozo (AS), ugotovljeno z dopplerskim merjenjem največje hitrosti pretoka skozi aorto v območju 2,5 do 4,0 m/s. V študijo so vključili samo bolnike, za katere so ocenili, da pri njih zdravljenje s statini za zmanjšanje tveganja za aterosklerozne srčnožilne bolezni ni potrebno. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli placebo ali sočasno ezetimib 10 mg in simvastatin 40 mg dnevno.

Primarni končni opazovani dogodek je bil sestavljen iz večjih srčnožilnih dogodkov: smrti zaradi srčnožilnih bolezni, kirurške zamenjave aortne zaklopke, kongestivnega srčnega popuščanja kot posledice napredovanja aortne stenoze, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, kirurške premostitve koronarne arterije, perkutane koronarne intervencije, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris in nehemoragične kapi. Ključne sekundarne končne opazovane dogodke so sestavljale različne skupine komponent primarnega končnega opazovanega dogodka.

V primerjavi s placebom kombinacija ezetimib 10 mg / simvastatin 40 mg ni pomembno zmanjšala tveganja za večje srčnožilne dogodke. Primarni izid se je pojavil pri 333 bolnikih (35,3 %) v skupini ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 355 bolnikih (38,2 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin, 0,96; 95-odstotni IZ 0,83 do 1,12; $p=0,59$). Zamenjavo aortne zaklopke so izvedli pri 267 bolnikih (28,3 %) iz skupine, ki je prejela ezetimib/simvastatin, in pri 278 bolnikih (29,9 %), ki so prejeli placebo (razmerje ogroženosti 1,00; 95-odstotni IZ 0,84 do 1,18; $p=0,97$). V skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin je imelo ishemične srčnožilne dogodke manj bolnikov ($n=148$) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n=187$) (razmerje ogroženosti 0,78; 95-odstotni IZ 0,63 do 0,97; $p=0,02$), večinoma zaradi manjšega števila bolnikov, ki so prestali kirurško premostitev koronarne arterije.

Rak se je pogosteje pojavil v skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin (105 proti 70, $p=0,01$). Klinični pomen tega opažanja je negotov. V meta analizi, ki je vključevala vmesne rezultate iz dveh velikih dolgoročnih še potekajočih študij s kombinacijo ezetimib/simvastatin ($n=10.319$ zdravljenih z zdravili, 10.298 v kontrolni skupini; bolnik-let = 18.246 zdravljenih z zdravili, 18.225 v kontrolni skupini), delež raka ni bil povečan (313 zdravljenih z zdravili, 326 iz kontrolne skupine; razmerje tveganja 0,96; 95-odstotni IZ 0,82 do 1,12; $p=0,61$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in večinoma konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukoronid (ezetimib-glukoronid). Ezetimib-glukoronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, ki bi bile primerne za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na peroralno biološko uporabnost ezetimiba, prejetega v obliki 10 mg tablet zdravila Ezetrol. Zdravilo Ezetrol se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: 99,7 % ezetimiba in 88 do 92 % ezetimib-glukoronida je vezano na humane plazemske proteine.

Presnova: Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetrih z glukoronidno konjugacijo (reakcija II. Reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavna presnovka učinkovine sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotne učinkovine v plazmi, in ezetimib-glukoronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukoronid se počasi odstranjujeta iz plazme; dokazali so, da ima pri njuni presnovi pomembno vlogo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukoronida je približno 22 ur.

Izločanje: Po zaužitju ^{14}C -ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V naslednjih 10 dneh so nato v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah se je raven radioaktivnosti v plazmi znižala pod mejo določljivosti.

Posebne populacije:

Pediatrični bolniki

Absorpcija in presnova ezetimiba sta pri otrocih in mladostnikih (10 do 18 let) podobni kot pri odraslih. Pri preučevanju vrednosti celokupnega ezetimiba niso ugotovili farmakokinetičnih razlik med mladostniki in odraslimi osebami. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo < 10 let ni na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih zajemajo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali sitosterolemijo.

Geriatrični bolniki

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starostnikih (≥ 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z zdravilom Ezetrol sta med starostniki in mlajšimi bolniki primerljivi. Pri starostnikih zato odmerkov ni treba prilagajati.

Jetrna insuficienca

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago jetrno insuficienco (lestvica po Child-Pugh-u 5 ali 6) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi osebami. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno jetrno insuficienco (lestvica po Child-Pugh-u 7 do 9) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago jetrno insuficienco odmerkov ni potrebno prilagajati. Učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno insuficienco (lestvica po Child-Pugh-u > 9) niso znani, zato uporabe zdravila Ezetrol pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Ledvična insuficienca

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n=8$; povprečni očistek kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($n=9$). Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati.

Določen bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je bil 12-krat bolj izpostavljen celokupnemu ezetimibu.

Spol

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo višje (približno za 20 %) kot pri moških. Znižanje LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljiva. Odmerkov zato na podlagi spola ni potrebno prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz žolčnika povečala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo zdravila Ezetrol ne moremo izključiti.

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in s statini so bili opaženi toksični učinki večinoma tisti, ki so značilni za statine. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To naj bi bila posledica farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah ni prišlo do nobenih tovrstnih interakcij. Pri podganah so se miopatije pojavile šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh (približno 20-kratna vrednost AUC za statine in 500 do 2.000-kratna vrednost AUC za aktivne presnovke).

V številnih preizkušanjih *in vivo* ter *in vitro*, bodisi pri samostojnem zdravljenju ali pri sočasni uporabi s statini, ezetimib ni pokazal genotoksičnega potenciala. Dolgoročni testi karcinogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1.000 mg/kg/dan. Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni imela teratogenih učinkov. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število skeletnih deformacij (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenc). Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je imela smrtonosni učinek na plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
povidon (K29-32)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30 °C.

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenke: Plasterko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Odlepni omot za enkratni odmerek, izdelan iz prozornega poliklorotrifloroetilena/PVC-ja in aluminija, ki je prevlečen z vinilom ter na zunanji strani obdan s papirjem in poliestrom, v škatlah po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ali 300 tablet.

Pretisni omot, izdelan iz prozornega poliklorotrifloroetilena/PVC-ja in aluminija, ki je prevlečen z vinilom, v škatlah po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 ali 300 tablet.

Pretisni omot za enkratni odmerek, izdelan iz prozornega poliklorotrifloroetilena/PVC-ja in aluminija, v škatlah po 50, 100 ali 300 tablet.

HDPE plastenke s polipropilenskim zamaškom po 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

MSD-SP Ltd.
Hertford Road
UK-Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-955/09
5363-I-956/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Pridobitev dovoljenja za promet: 18.07.2007
Podaljšanje dovoljenja za promet: 23.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.08.2010