

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ezen, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg ezetymibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletki zawiera 79 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, podłużne tabletki o długości około 8 mm i szerokości około 4 mm, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna

Ezen podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną oraz nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny.

Ezen w monoterapii jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną oraz nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub lek ten nie jest tolerowany.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Ezen podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1), u pacjentów z chorobą wieńcową (CHD, ang. *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ACS, ang. *Acute Coronary Syndrome*).

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH, ang. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia)

Ezen w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane wspomagające metody leczenia (np. afereza LDL).

Homozygotyczna sitosterolemia (fitosterolemia)

Ezen jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną sitosterolemią rodzinną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w okresie stosowania produktu leczniczego Ezen.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletką Ezen 10 mg raz na dobę.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezen w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę początkową danej statyny lub już ustaloną wyższą dawkę statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania danej statyny.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

Dla dodatkowej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, produkt leczniczy Ezen 10 mg można zastosować ze statyną o udokumentowanych korzyściach sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Ezen należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Rozpoczęcie leczenia należy przeprowadzić pod nadzorem lekarza specjalisty.

Dzieci i młodzież w wieku 6 lat i powyżej: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Aktualne dostępne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, jednakże na ich podstawie nie można zarekomendować schematu dawkowania.

Jeśli produkt leczniczy Ezen jest podawany w skojarzeniu ze statyną, dawkowanie statyny u dzieci należy omówić z lekarzem.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat: Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ma dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 do 6 punktów wg skali Childa-Pugha) nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 punktów wg skali Childa-Pugha) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (powyżej 9 punktów wg Childa-Pugha) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ezen (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Ezen przyjmuje się doustnie. Ezen można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezen w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) danego produktu leczniczego.

- Stosowanie produktu leczniczego Ezen w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią.
- Ezen w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ezen ze statyną, należy zapoznać się z ChPL danego produktu leczniczego.

Enzymy wątrobowe

W badaniach z grupą kontrolną, w których pacjenci otrzymywali ezetymib w skojarzeniu ze statyną, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 krotnie powyżej górnej granicy wartości prawidłowych [GGN]). W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ezen i statyny należy przeprowadzać testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz zgodnie z zaleceniami dotyczącymi danej statyny (patrz punkt 4.8).

W badaniu IMPROVE-IT (ang. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) 18 144 pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie przydzielano w sposób losowy do grupy otrzymującej: ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg na dobę (n=9067) lub symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n=9077). Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania kolejnych wzrostów poziomu transaminaz ($\geq 3 \times$ GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3%. (Patrz punkt 4.8).

W kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n=4650) lub do grupy przyjmującej placebo (n=4620), (mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat) częstość występowania następowego zwiększenia aktywności transaminaz ($>3 \times$ GGN) wyniosła 0,7% wśród osób przyjmujących ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną oraz 0,6% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rabdomiolizy podczas stosowania ezetymibu. Większość pacjentów, u których doszło do rabdomiolizy przyjmowała statynę jednocześnie z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano występowanie rabdomiolizy w przypadku monoterapii ezetymibem oraz w przypadku podawania ezetymibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, których związek ze zwiększeniem ryzyka rabdomiolizy jest znany. Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona zwiększeniem aktywności kinazy kreatyniny (CPK) przekraczającym ponad 10 - krotnie górną granicę normy (GGN), należy niezwłocznie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Ezen, statyn i wszelkich innych produktów leczniczych równocześnie przyjmowanych przez pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie produktem Ezen powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

W badaniu IMPROVE-IT 18 144 pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie przydzielano w sposób losowy do grupy otrzymującej: ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg na dobę (n=9067) lub symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n=9077). Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie przyjmującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej (CK) w surowicy wynoszącej $\geq 10x$ GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące ≥ 5 i $< 10x$ GGN. Częstość występowania rabdomiolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rabdomiolizę

zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącej $\geq 10x$ GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i $< 10x$ GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK $\geq 10\ 000$ j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek (patrz punkt 4.8.).

W badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n=4650) lub placebo (n =4620), (mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat) częstość występowania miopatii i (lub) rhabdomyolizy wyniosła 0,2% wśród osób przyjmujących ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną oraz 0,1% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na nieznane skutki długotrwałego stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ezen u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku od 6 do 10 lat z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią oceniono w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Nie badano wpływu ezetymibu stosowanego przez okres leczenia dłuższy niż 12 tygodni w tej grupie wiekowej (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie przeprowadzono badań ezetymibu stosowanego u pacjentów w wieku poniżej 6 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniono w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem dorastających chłopców (w skali Tannera, w fazie II i powyżej) oraz dziewcząt, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej 1 rok wcześniej.

W tym ograniczonym badaniu z grupą kontrolną, ogólnie nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub dziewcząt, ani na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt. Nie przeprowadzono jednak badań dotyczących wpływu stosowania ezetymibu przez okres ponad 33 tygodni na wzrost i proces dojrzewania płciowego (patrz punkty 4.2 oraz 4.8).

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci w wieku od 10 do 17 lat.

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u dzieci w wieku poniżej 10 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nie przeprowadzono oceny długotrwałej skuteczności stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym.

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami.

Jeśli u pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność na początku stosowania ezetymibu u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Należy monitorować stężenia cyklosporyny u pacjentów przyjmujących Ezen i cyklosporynę (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezen jednocześnie z warfaryną, innym lekiem

przeciwwzkrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, takimi jak brak laktazy lub z zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje metabolizujących leki enzymów z grupy cytochromu P450. Nie obserwowano znamiennych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ezetymibem, a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 lub 3A4 albo przez N-acetylotransferazę.

W badaniach dotyczących interakcji klinicznych stwierdzono, że ezetymib nie ma wpływu na parametry farmakokinetyczne dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu, podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie wpływała na jego biodostępność.

Leki zubożniające: Jednoczesne przyjmowanie leków zubożniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za znamienne klinicznie.

Kolestyramina: Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronian ezetymibu) o około 55%. Efekt zwiększonej redukcji stężenia cholesterolu LDL po włączeniu leczenia ezetymibem do leczenia kolestyraminą może ulec osłabieniu w wyniku tej interakcji (patrz punkt 4.2).

Fibraty: Lekarze powinni wziąć pod uwagę możliwe ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i schorzenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów przyjmujących fenofibrat i ezetymib (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać (patrz punkt 4.8).

Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje nieznaczne zwiększenie całkowitego stężenia ezetymibu (odpowiednio o 1,5 i 1,7 razy).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu w skojarzeniu z innymi fibratami.

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniu na zwierzętach, ezetymib czasem zwiększał stężenie cholesterolu w żółci zawartej w pęcherzyku żółciowym, ale nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni w pęcherzyku żółciowym związanego z leczeniem ezetymibem.

Statyny: Nie stwierdzono znamiennych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Cyklosporyna: W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepieniu nerki z klirensiem kreatyniny >50 ml/min., którzy przyjmowali ustaloną dawkę cyklosporyny, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu stwierdzono zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu o 3,4 razy (zakres od

2,3 do 7,9 razy) w porównaniu z grupą osób zdrowych, otrzymujących ezetymib w monoterapii z innego badania (n = 17). W innym badaniu u pacjenta po zabiegu przeszczepienia nerki z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, który przyjmował cyklosporynę i wiele innych leków, wykazano dwunastokrotne zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W badaniu skrzyżowanym złożonym z dwóch okresów, w którym uczestniczyło dwunastu zdrowych ochotników stosowanie 20 mg ezetymibu na dobę przez 8 dni z podaniem pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny w dniu 7. badania spowodowało średnie zwiększenie AUC cyklosporyny o 15% (zakres wynosił od 10% zmniejszenia do 51% zwiększenia) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki cyklosporyny wielkości 100 mg. Nie przeprowadzono badania kontrolowanego dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie ezetymibem w trakcie stosowania cyklosporyny. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie ezetymib i cyklosporynę (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem dwunastu zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednakże istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące zwiększenia wartości INR u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których dołączono leczenie ezetymibem. W przypadku stosowania ezetymibu jednocześnie z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież: Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Ezen w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy zapoznać się z ChPL dotyczącą danej statyny.

Ciąża

Ezen wolno podawać kobietom w ciąży jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Brak danych klinicznych na temat stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały żadnego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego oddziaływania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Ezen nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany do mleka tych zwierząt. Nie wiadomo, czy ezetymib jest wydzielany do mleka kobiecego.

Płodność

Brak jest dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców lub samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych (obserwowanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu)

W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni, 2396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11 308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną oraz 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych była podobna pomiędzy ezetymibem i placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetymib i grupie przyjmującej placebo.

Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną:

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem (N = 2396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (N = 1159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (N = 11 308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (N = 9361). Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pochodzą ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych ezetymibu (w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną) lub zgłoszone po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu, w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną wymieniono w Tabeli 1. Objawy te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Częstość występowania	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	reakcje nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczyń ruchomy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	
Częstość nieznana	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy
Niezbyt często	parestezje
Częstość nieznana	zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	uderzenia gorąca; nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	kaszel
Częstość nieznana	duszność

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Częstość występowania	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	ból brzucha; biegunka; wzdęcia
Niezbyt często	niestrawność; refluks żołądkowo-przełykowy; nudności; suchość w jamie ustnej; zapalenie błony śluzowej żołądka
Częstość nieznana	zapalenie trzustki, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	zapalenie wątroby; kamica żółciowa; zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	świąd; wysypka; pokrzywka
Częstość nieznana	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	ból mięśni
Niezbyt często	bóle stawów; skurcze mięśni; ból szyi; ból pleców; osłabienie mięśni; ból kończyn
Częstość nieznana	miopatia i (lub) rabdomioliza (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	ból w klatce piersiowej; ból; osłabienie; obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz AlAT i (lub) AspAT;
Niezbyt często	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby

Ezetymib w skojarzeniu z fenofibratem:

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha (często).

W wielośrodkowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, z podwójnie ślełą próbą, uczestniczyli pacjenci z mieszaną hiperlipidemią. 625 pacjentów leczonych było przez 12 tygodni, a 576 pacjentów przez 1 rok. W badaniu tym, 172 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat ukończyło 12-tygodniowe leczenie, a 230 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat (w tym 109 przyjmujących ezetymib w monoterapii przez pierwszych 12 tygodni) ukończyło leczenie trwające 1 rok. Celem badania nie było porównanie leczonych grup pacjentów pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych. Wskaźnik występowania (przedział ufności 95%) klinicznie znamiennego zwiększenia ($>3 \times$ GGN, kolejno) aktywności aminotransferaz w surowicy wynosił odpowiednio 4,5% (1,9; 8,8) dla fenofibratu stosowanego w monoterapii i 2,7% (1,2; 5,4) dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem, dostosowany do odpowiedzi na leczenie. Natomiast wskaźnik występowania przypadków wycięcia pęcherzyka żółciowego wynosił odpowiednio, dla fenofibratu stosowanego w monoterapii 0,6% (0,0; 3,1) i dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem 1,7% (0,6; 4,0) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat)

W badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 10 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub hipercholesterolemią nierodzinną (n = 138), obserwowano podwyższenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ($>3 \times$ GGN, kolejno) u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie stwierdzono podwyższenia aktywności kinazy kreatyniny (CPK) ($> 10 \times$ GGN). Nie zgłoszono żadnego przypadku miopatii.

W odrębnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248), u 3% pacjentów (4 pacjentów) leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną obserwowano podwyższenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ($>3 \times$ GGN, kolejno) w porównaniu z 2% osób (2 pacjentami) z grupy stosującej symwastatynę w monoterapii; podwyższenie aktywności CPK ($>10 \times$ GGN) stwierdzono odpowiednio u 2% (2 pacjentów) i 0% uczestników badania. Nie zgłoszono przypadków miopatii.

Te badania nie były dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych produktu leczniczego.

Pacjenci z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

W badaniu IMPROVE-IT (patrz punkt 5.1) z udziałem 18 144 pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg (n=9067, przy czym u 6% pacjentów dawkę ezetymibu i symwastatyny zwiększono do 10 mg + 80 mg) lub symwastatyną w dawce 40 mg (n=9077, przy czym u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, obserwowano zbliżone profile bezpieczeństwa. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 10,6% u pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną oraz 10,1% u pacjentów leczonych symwastatyną. Częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano, jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą $\geq 10x$ GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące ≥ 5 i $< 10x$ GGN. Częstość występowania rabdomiolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rabdomiolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą $\geq 10x$ GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i $< 10x$ GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK $\geq 10\ 000$ j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek. Częstość występowania kolejnych wzrostów poziomu transaminaz ($\geq 3x$ GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3%. (Patrz punkt 4.4.). Działania niepożądane ze strony pęcherzyka żółciowego zgłoszono u 3,1% pacjentów z grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz u 3,5% pacjentów z grupy leczonej symwastatyną. Częstość hospitalizacji z powodu cholecystektomii w obu leczonych grupach wynosiła 1,5%. Nowotwór (zdefiniowany jako dowolny nowy nowotwór) zdiagnozowano podczas badania u odpowiednio 9,4% i 9,5% pacjentów.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

W badaniu SHARP (ang. *Study of Heart and Renal Protection*) (patrz punkt 5.1), z udziałem ponad 9000 pacjentów przyjmujących ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n=4650) lub placebo (n=4620), profile bezpieczeństwa były porównywalne podczas okresu obserwacji wynoszącym średnio 4,9 lat. W badaniu tym rejestrowano wyłącznie ciężkie działania niepożądane oraz przypadki przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna (10,4% u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną, 9,8% u pacjentów przyjmujących placebo). Częstość występowania miopatii i (lub) rabdomiolizy wyniosła 0,2% w przypadku pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną oraz 0,1% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Przypadki zwiększenia aktywności transaminaz ($>3 \times$ GGN) stwierdzono u 0,7% pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną, w porównaniu z 0,6% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu tym nie odnotowano statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania określonych wcześniej działań niepożądanych, w tym nowotworów (9,4% w grupie przyjmującej ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną, 9,5% w grupie przyjmującej placebo), zapalenia wątroby, usunięcia pęcherzyka żółciowego lub powikłań związanych z obecnością kamieni żółciowych lub zapalenia trzustki.

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach z grupą kontrolną, w których lek był stosowany w monoterapii, częstość występowania klinicznie znamiennego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (zwiększenie aktywności

aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) asparaginianowej (AspAT) $>3 \times$ GGN) była podobna w grupie przyjmujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%).

W badaniach, w których leki stosowano w skojarzeniu, częstość zwiększenia aktywności aminotransferaz wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4% w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bez objawów; nie stwierdzano cech zastoju żółci, a aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu leczenia lub podczas kontynuacji leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CPK $> 10 \times$ GGN u 4 spośród 1674 (0,2%) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statynę w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statynę. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rhabdomyolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub statyna w monoterapii) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, ezetymib był ogólnie dobrze tolerowany w dawce 50 mg na dobę podawanej 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni lub dawce 40 mg na dobę podawanej 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 5000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg u psów.

Informowano o kilku przypadkach przedawkowania ezetymibu: większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane nie były ciężkie. W przypadku wystąpienia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi, kod ATC: C10A X09.

Mechanizm działania

Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie w jelitach cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych. Ezetymib działa po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkim szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby; statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, a razem te różne mechanizmy dostarczają uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W 2-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54% w porównaniu z placebo.

Działanie farmakodynamiczne

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić czy działanie ezetymibu hamujące absorpcję cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C¹⁴, nie miał zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zapadalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia są związane proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, natomiast odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu HDL.

Podawanie ezetymibu ze statyną skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, ezetymib zarówno w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną u pacjentów z hipercholesterolemią powodował znamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (total-C, TC), cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B (Apo B) i triglicerydów (TG) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (HDL-C).

Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo 769 pacjentów z hipercholesterolemią przyjmujących statynę w monoterapii oraz u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], w zależności od stężenia początkowego) według amerykańskiego National Cholesterol Education Program (NCEP), przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg lub placebo, w skojarzeniu z aktualnie stosowaną statyną.

U pacjentów leczonych statyną, u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (około 82%) znamienne więcej pacjentów przyjmujących ezetymib uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL na zakończenie okresu obserwacji niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo (odpowiednio 72% w porównaniu z 19%). Odpowiednie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL było znamienne różne (25% i 4% odpowiednio w grupie przyjmujących ezetymib w porównaniu z placebo). Ponadto dołączenie leczenia ezetymibem do aktualnie przyjmowanej statyny znamienne zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie ApoB, stężenie triglicerydów i zwiększało stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo. Ezetymib lub placebo dodane do aktualnie przyjmowanej statyny powodowały zmniejszenie mediany stężenia białka C-reaktywnego odpowiednio o 10% lub 0% w porównaniu z wartościami początkowymi.

W 2 badaniach z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, grupą kontrolną placebo, trwających 12 tygodni, u 1719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, ezetymib w dawce 10 mg znamienne redukowało stężenie cholesterolu całkowitego (13%), cholesterolu LDL (19%), Apo B (14%) i triglicerydów (8%) oraz zwiększało stężenia cholesterolu HDL (3%) w porównaniu z grupą placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na osoczowe stężenia rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D, E, a także nie miał wpływu na czas protrombinowy oraz podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów steroidowych kory nadnerczy.

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną (ENHANCE), 720 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) randomizowano do grupy otrzymującej 10 mg ezetymibu w skojarzeniu z 80 mg symwastatyny (n = 357) lub do grupy otrzymującej 80 mg symwastatyny (n = 363) przez 2 lata. Głównym celem tego badania było zbadanie

wpływu leczenia ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną na grubość błony wewnętrznej-przyśrodkowej tętnic szyjnych wspólnych (intima-media thickness – IMT) w porównaniu z leczeniem wyłącznie symwastatyną. Wciąż nie wykazano wpływu tego zastępczego wskaźnika na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, zmiana średniej IMT wszystkich sześciu segmentów tętnicy szyjnej mierzonej metodą ultrasonografii w projekcji B, nie różnił się istotnie ($p=0,29$) pomiędzy dwiema grupami. Po upływie 2 lat badania z zastosowaniem 10 mg ezetymibu w skojarzeniu z 80 mg symwastatyny lub samej symwastatyny w dawce 80 mg grubość błony wewnętrznej i środkowej zwiększyła się odpowiednio o 0,0111 mm oraz 0,0058 mm (wyjściowa średnia wartość IMT tętnicy szyjnej wynosiła odpowiednio 0,68 mm i 0,69 mm).

Leczenie ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 80 mg wiązało się z istotnie większym obniżeniem stężenia frakcji LDL-C, cholesterolu całkowitego, Apo B i trójglicerydów w porównaniu z leczeniem samą symwastatyną w dawce 80 mg. Procentowe zwiększenie stężenia cholesterolu HDL było podobne w obu grupach. Działania niepożądane zgłaszane w grupie leczonej ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 80 mg były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa tego leku.

Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, 138 pacjentów (59 chłopców oraz 79 dziewcząt) w wieku od 6 do 10 lat (średnia wieku 8,3 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub hipercholesterolemią nierodzinną, u których wyjściowe stężenia cholesterolu LDL wynosiły od 3,74 do 9,92 mmol/l przydzielono losowo do grupy przyjmującej ezetymib w dawce 10 mg lub placebo przez 12 tygodni.

W 12. tygodniu ezetymib w porównaniu do placebo znacząco obniżył całkowity cholesterol (TC) (odpowiednio: -21% w porównaniu z 0%), cholesterol LDL (-28% w porównaniu z -1%), Apo-B (-22% w porównaniu z -1%), oraz cholesterol nie-HDL (-26% w porównaniu z 0%). Wyniki uzyskane dla obu badanych grup były podobne w przypadku stężeń TG i cholesterolu HDL (odpowiednio -6% w porównaniu z +8%, oraz +2% w porównaniu z +1%).

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, 142 chłopców (w skali Tannera w fazie II i powyżej) oraz 106 dziewcząt, u których wystąpiła już pierwsza miesiączka, w wieku od 10 do 17 lat (średnia wieku 14,2 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i stężeniem wyjściowym LDL-C pomiędzy 4,1 a 10,4 mmol/l przydzielono losowo albo do grupy przyjmującej ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg), albo do grupy przyjmującej wyłącznie symwastatynę (10, 20 lub 40 mg) przez okres 6 tygodni, ezetymib podawany w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg lub symwastatynę w monoterapii w dawce 40 mg przez okres kolejnych 27 tygodni, a następnie metodą terapii otwartej ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną (10 mg, 20 mg lub 40 mg) przez kolejne 20 tygodni.

W tygodniu 6. wykazano, że ezetymib stosowany w skojarzeniu z symwastatyną (we wszystkich dawkach) istotnie obniżał stężenie cholesterolu całkowitego (38% w porównaniu z 26%), LDL-C (49% w porównaniu z 34%), Apo B (39% w porównaniu z 27%) i nie-HDL-C (47% w porównaniu z 33%) w porównaniu z symwastatyną w monoterapii (we wszystkich dawkach). W odniesieniu do stężenia triglicerydów (TG) i HDL-C wyniki otrzymane w obu grupach leczonych były zbliżone (odpowiednio -17% w porównaniu z -12% oraz +7% w porównaniu z +6%). W tygodniu 33. uzyskane wyniki były zgodne z otrzymanymi w tygodniu 6. i istotnie większa liczba pacjentów otrzymujących ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg (62%), osiągnęła idealną docelową wartość stężenia LDL-C według kryteriów NCEP AAP ($<2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie symwastatynę w dawce 40 mg (25%). W tygodniu 53, pod koniec fazy przedłużenia badania prowadzonego metodą terapii otwartej, utrzymywały się wyniki leczenia w zakresie parametrów lipidowych.

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia skojarzonego ezetymibem

i symwastatyną u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Nie przeprowadzono oceny długoterminowej skuteczności leczenia ezetymibem u pacjentów poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Badanie IMPROVE-IT było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, z podwójnie ślepej próbą i kontrolą aktywną, przeprowadzonym z udziałem 18 144 pacjentów włączonych do badania w ciągu 10 dni od hospitalizacji z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OZW, tj. ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej). W czasie przyjęcia do szpitala z powodu OZW u pacjentów, którzy nie przyjmowali leczenia obniżającego poziom lipidów, stężenie cholesterolu LDL wynosiło ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), a u pacjentów, którzy przyjmowali leczenie obniżające poziom lipidów, wynosiło ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l). Wszystkich pacjentów przydzielano w sposób losowy w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg (n=9067) lub symwastatynę w dawce 40 mg (n=9077). Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,0 lat.

Średnia wieku pacjentów wynosiła 63,6 lat. 76% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% pacjentów było rasy białej, a 27% pacjentów chorowało na cukrzycę. Średnie stężenie cholesterolu LDL w czasie wystąpienia incydentu kwalifikującego do badania u pacjentów przyjmujących leczenie obniżające poziom lipidów (n=6390) i u tych, którzy nie przyjmowali leczenia obniżającego poziom lipidów (n=11 594) wynosiło odpowiednio 80 mg/dl (2,1 mmol/l) i 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Przed hospitalizacją z powodu wystąpienia OZW kwalifikującego do badania 34% pacjentów przyjmowało statynę. Po upływie jednego roku średnie stężenie cholesterolu LDL u pacjentów kontynuujących leczenie wynosiło 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną i 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) w grupie przyjmującej symwastatynę w monoterapii. Poziom lipidów badano na ogół u pacjentów, którzy w dalszym ciągu przyjmowali badane leczenie.

Na pierwszorzędowy punkt końcowy składał się zgon z przyczyn naczyniowo-sercowych, poważne incydenty wieńcowe (zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udokumentowana niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona przynajmniej 30 dni po losowym przydzieleniu leczenia) oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Badanie wykazało, że leczenie ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną pozwalało uzyskać dodatkowe korzyści w zmniejszeniu pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważnego incydentu wieńcowego i udaru mózgu niezakończonych zgonem, w porównaniu z samą symwastatyną (zmniejszenie ryzyka względnego o 6,4%, p=0,016). Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 2572 z 9067 pacjentów (7-letni wskaźnik Kaplana-Meiera [KM] wyniósł 32,72%) w grupie przyjmującej ezetymib z symwastatyną oraz u 2742 z 9077 pacjentów (7-letni wskaźnik KM wyniósł 34,67%) w grupie otrzymującej samą symwastatynę (patrz Rycina 1 i Tabela 2.). Oczekuje się, że w przypadku jednoczesnego podawania innych statyn o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych korzyści te będą zbliżone. Całkowita liczba zgonów w tej grupie podwyższonego ryzyka nie uległa zmianie (patrz Tabela 2).

Stwierdzono ogólną korzyść w przypadku wszystkich udarów mózgu; jakkolwiek odnotowano niewielkie, nieistotne zwiększenie liczby udarów krwotocznych w grupie ezetymib-symwastatyna w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących samą symwastatynę (patrz Tabela 2). Ryzyko udaru krwotocznego w przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną o silniejszym działaniu nie zostało ocenione w długoterminowych badaniach. Efekt leczenia ezetymibem z symwastatyną był na ogół spójny z efektami uzyskiwanymi w szeregu podgrup, tj. zależnie od płci, wieku, rasy, cukrzycy w wywiadzie, wyjściowego poziomu lipidów, wcześniejszego leczenia statyną, przebytego udaru mózgu i nadciśnienia.

Rycina 1: Wpływ leczenia skojarzonego ezetymibem z symwastatyną na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy lub udar mózgu niezakończony zgonem

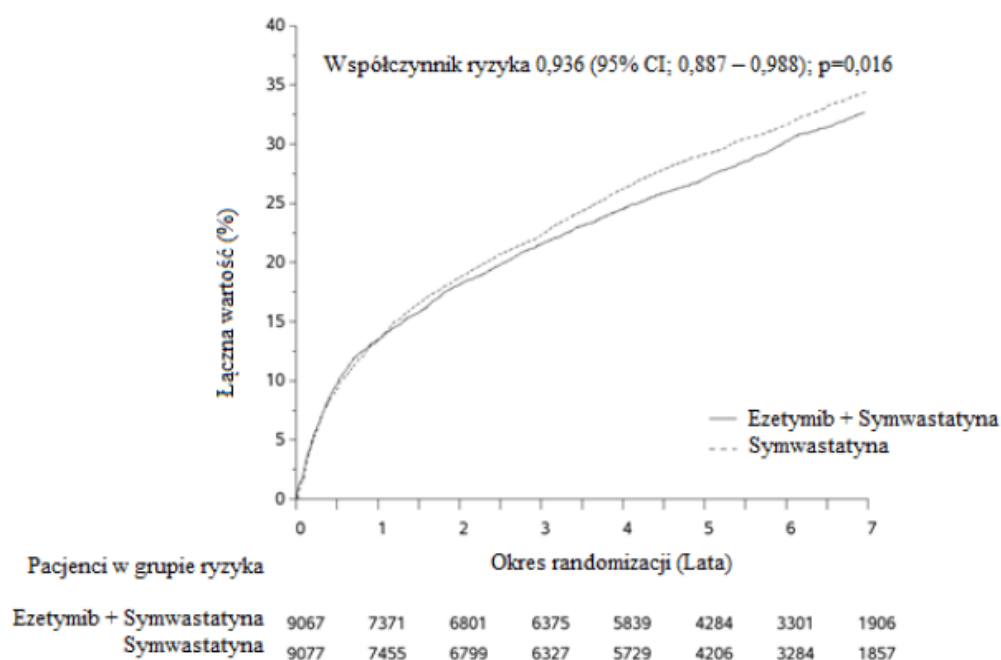


Tabela 2

Poważne incydenty sercowo-naczyniowe u wszystkich przydzielonych w sposób losowy pacjentów w badaniu IMPROVE-IT z podziałem na grupy leczenia

Wynik	Ezetymib + Symwastatyna 10 + 40 mg ^a (N=9067)		Symwastatyna 40 mg ^b (N=9077)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy skuteczności						
(zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy i udar mózgu niezakończony zgonem)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Drugorzędowe złożone punkty końcowe skuteczności						
Zgon związany z chorobą wieńcową, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa w trybie pilnym po 30 dniach	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Poważny incydent wieńcowy, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon (z dowolnej przyczyny)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, jakakolwiek	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035

procedura rewaskularyzacji, udar mózgu niezakończony zgonem						
Składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego skuteczności i wybrane punkty końcowe skuteczności (pierwsze wystąpienie określonego zdarzenia w dowolnym momencie)						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Poważny incydent wieńcowy:						
zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
rewaskularyzacja wieńcowa po 30 dniach	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Udar mózgu niezakończony zgonem	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Wszystkie przypadki zawału mięśnia sercowego (zakończone i niezakończone zgonem)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Wszystkie przypadki udaru (zakończone i niezakończone zgonem)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Udar niekrwotoczny ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Udar krwotoczny	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Zgon z dowolnej przyczyny	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a u 6% pacjentów dawkę ezetymibu + symwastatyny zwiększono do 10 + 80 mg.

^b u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg.

^c estymator Kaplana-Meiera po 7 latach.

^d w tym udar niedokrwienny mózgu lub udar niekreślonego rodzaju.

Zapobieganie głównym zdarzeniom naczyniowym w przewlekłej chorobie nerek (ang. Chronic Kidney Disease, CKD)

Badanie SHARP (ang. Study of Heart and Renal Protection,) było, randomizowanym badaniem, z grupą kontrolną i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w wielu krajach z udziałem 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, spośród których jedna trzecia była wyjściowo dializowana. Łącznie 4650 pacjentów przydzielono do grupy stosującej lek łączony będący skojarzeniem ezetymibu w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 20 mg i 4620 do grupy placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat. Średnia wieku pacjentów wynosiła 62 lata, 63% uczestników stanowili mężczyźni, 72% było rasy kaukaskiej, 23% pacjentów miało cukrzycę, a dla pacjentów niedializowanych, średni szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosił 26,5 ml/min/1,73 m². W kryteriach włączenia do

badania nie uwzględniono parametrów lipidowych. Średnie wyjściowe stężenie frakcji LDL-C wynosiło 108 mg/dl. Po okresie jednego roku, włączając pacjentów nieprzyjmujących już badanego leku, stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu o 26% w porównaniu do placebo w grupie leczonej symwastatyną w monoterapii w dawce 20 mg oraz o 38% w grupie stosującej ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg.

Podstawowym porównaniem, określonym w protokole badania SHARP, była zgodna z zaplanowanym leczeniem, analiza poważnych zdarzeń naczyniowych (ang. major vascular events, MVE; zdefiniowanych jako: zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowych, udar mózgu lub jakiegokolwiek zabieg rewaskularyzacji) oceniany wyłącznie u pacjentów początkowo randomizowanych do grupy ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z symwastatyną (n=4193) lub do grupy placebo (n=4191). W analizach wtórnych analizowano ten sam złożony punkt końcowy ale w całej kohorcie osób randomizowanych (w momencie rozpoczynania badania lub po upływie 1 roku) do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną (n=4650) lub do grupy placebo (n=4620), oceniano także poszczególne składowe tego złożonego punktu końcowego.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że ezetymib stosowany w skojarzeniu z symwastatyną znacząco obniżył ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych (749 pacjentów ze stwierdzonymi zdarzeniami w grupie placebo względem 639 w grupie ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną) przy czym ryzyko względne wystąpienia zdarzenia zmniejszyło się o 16 % (p=0,001). Niemniej jednak, projekt tego badania nie pozwolił na odrębną ocenę skuteczności ezetymibu w zmniejszaniu ryzyka głównych zdarzeń naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ang. *Chronic Kidney Disease, CKD*).

W Tabeli 3 przedstawiono poważne zdarzenia naczyniowe (MVE), które wystąpiły u pacjentów w badaniu. Ezetymib stosowany w skojarzeniu z symwastatyną istotnie statystycznie obniżał jedynie ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz jakiegokolwiek zabiegu rewaskularyzacji, natomiast w częstości występowania zawałów serca i zgonu z przyczyn sercowych nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy.

Tabela 3

Poważne zdarzenia naczyniowe w leczonej grupie, stwierdzone u wszystkich pacjentów losowo przydzielonych w badaniu SHARP^a.

Rezultat	Ezetymib i symwastatyna, 10 mg + 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
Poważne zdarzenia naczyniowe	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Zgon z przyczyn sercowych	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jakiegokolwiek udar mózgu	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Niedokrwienny udar mózgu	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Krwotoczny udar mózgu	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jakiegokolwiek procedura rewaskularyzacji	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004

Rezultat	Ezetymib i symwastatyna, 10 mg + 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
Poważne zdarzenia miażdżycowe (MAE – ang. Major Atherosclerotic Events MAE) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analiza typu: intention-to-treat wszystkich pacjentów badania SHARP randomizowanych do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną lub do grupy placebo w punkcie wyjścia lub po upływie 1 roku.

^b MAE; zdefiniowane jako złożony punkt końcowy obejmujący zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowych, udar niedokrwienny mózgu lub jakikolwiek zabieg rewaskularyzacji.

Bezwzględna redukcja stężenia cholesterolu LDL osiągnięta za pomocą ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z symwastatyną była mniejsza wśród pacjentów z niższym wyjściowym stężeniem LDL-C (<2,5 mmol/l) oraz u pacjentów wyjściowo dializowanych, niż u innych pacjentów i analogicznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń w obu tych grupach było relatywnie mniejsze.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH)

W trwającym 12 tygodni badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą wzięło udział 50 pacjentów z klinicznym i (lub) genetycznym rozpoznaniem homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH), którzy przyjmowali atorwastatynę lub symwastatynę (40 mg), stosując lub nie stosując aferezy LDL. Ezetymib przyjmowany w skojarzeniu z atorwastatyną (40 lub 80 mg) lub symwastatyną (40 lub 80 mg) istotnie zmniejszał stężenie cholesterolu LDL (o 15%) w porównaniu z przyjmowaniem zwiększonych dawek atorwastatyny lub symwastatyny (z 40 mg do 80 mg) w monoterapii.

Sitosterolemia homozygotyczna (Fitosterolemia)

W trwającym 8 tygodni kontrolowanym badaniu placebo, z podwójnie ślełą próbą oraz randomizacją wzięło udział 37 pacjentów z sitosterolemią homozygotyczną. Przydzielono ich losowo do grup przyjmujących ezetymib w dawce 10 mg (n = 30) lub placebo (n = 7). Niektórzy pacjenci przyjmowali także inne leki (np. statyny, żywice). Ezetymib istotnie zmniejszał stężenia dwóch najważniejszych steroli roślinnych, sitosterolu i kampesterolu, odpowiednio o 21% i o 24% od wartości wyjściowych. Nie jest znany wpływ zmniejszenia stężenia sitosterolu na zachorowalność i śmiertelność w tej populacji.

Zwężenie zastawki aortalnej

Badanie dotyczące stosowania symwastatyny i ezetymibu w leczeniu zwężenia zastawki aortalnej (ang. Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS) było wieloośrodkowym badaniem z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo z medianą trwania 4,4 lat przeprowadzonym u 1873 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej (AS ang. *aortic stenosis*), udokumentowanym na podstawie mierzonej metodą Dopplera wartości szczytowej prędkości przepływu aorty w zakresie 2,5 do 4,0 m/s. Do badania włączono tylko pacjentów, których uznano za niewymagających leczenia statynami w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju miażdżycy układu sercowo-naczyniowego. Pacjentów randomizowano w stosunku liczbowym 1:1 do grup otrzymujących placebo lub skojarzenie ezetymibu w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 40 mg na dobę.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły główne incydenty sercowo-naczyniowe (ang. major cardiovascular events, MCE) i obejmowały: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, operacje wymiany zastawki aortalnej (AVR ang. *aortic valve replacement*), zastoinową niewydolność serca (CHF ang. *congestive heart failure*) w wyniku progresji zwężenia zastawki aortalnej, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, pomostowanie naczyń wieńcowych (CABG ang. *coronary artery bypass grafting*), przeszskórną interwencję wieńcową (PCI ang. *percutaneous coronary intervention*), hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej i niekrwotocznego udaru mózgu. Najważniejsze drugorzędowe punkty

końcowe badania były złożone z podgrup zdarzeń pierwszorzędowych punktów końcowych.

W porównaniu z placebo leczenie skojarzone ezetymibem i symwastatyną w dawce 10 + 40 mg nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka głównych incydentów sercowo-naczyniowych (MCE ang *major cardiovascular events*). Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 333 pacjentów (35,3%) w grupie ezetymib/symwastatyna oraz u 355 pacjentów (38,2%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka w grupie ezetymib/symwastatyna, 0,96; 95% przedział ufności, 0,83 do 1,12; $p = 0,59$). Wymiana zastawki aortalnej została przeprowadzona u 267 pacjentów (28,3%) w grupie ezetymib/symwastatyna i u 278 pacjentów (29,9%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka, 1,00; 95% CI, 0,84 do 1,18; $p = 0,97$). Wystąpienie niedokrwienych incydentów sercowo-naczyniowych odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w grupie ezetymib/symwastatyna ($n=148$) niż w grupie placebo ($n=187$) (współczynnik ryzyka, 0,78; 95% CI, 0,63 do 0,97; $p = 0,02$), głównie z powodu mniejszej liczby chorych poddanych pomostowaniu naczyń wieńcowych.

Nowotwory stwierdzano częściej w grupie leczonej ezetymibem i symwastatyną (105 w stosunku do 70, $p=0,01$). Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest pewne, ponieważ w większym badaniu SHARP całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiły nowotwory (438 w grupie leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną w porównaniu z 439 w grupie przyjmującej placebo) nie różniła się. Ponadto w badaniu IMPROVE-IT całkowita liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym nowotworem złośliwym (853 w grupie ezetymib/symwastatyna w stosunku do 863 w grupie otrzymującej tylko symwastatynę) nie różniła się znacząco, a zatem wyniki uzyskane w badaniu SEAS nie zostały potwierdzone przez badanie SHARP lub IMPROVE-IT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po przyjęciu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia leku (C_{max}) występują w ciągu 1 do 2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu lub w ciągu 4 do 12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach odpowiednich do wstrzykiwań. Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie ma wpływu na biodostępność po doustnym podaniu ezetymibu podczas stosowania ezetymibu w postaci tabletek 10 mg. Ezetymib można przyjmować z jedzeniem lub bez.

Dystrybucja

Ezetymib i glukuronian ezetymibu wiążą się z białkami ludzkiego osocza odpowiednio w 99,7% i 88 do 92%.

Metabolizm

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są dwiema głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu krwi, stanowiącymi odpowiednio 10 do 20% oraz 80 do 90% całkowitego stężenia leku w osoczu krwi. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli wydalane z osocza ze znacznym krążeniem jelitowo-wątrobowym tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Eliminacja

Po podaniu doustnym ezetymibu znakowanego C^{14} (20 mg) ludziom całkowity ezetymib w osoczu krwi stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu odzyskano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu krwi.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ezetymibu jest podobna u dzieci w wieku powyżej 6 lat i u dorosłych. Brak danych o właściwościach farmakokinetycznych w populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży dotyczy pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub sitosterolemią.

Osoby w podeszłym wieku

Stężenie ezetymibu całkowitego w osoczu krwi u osób w wieku podeszłym (≥ 65 lat) jest około 2 razy większe niż u osób młodszych (18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa są porównywalne przy stosowaniu ezetymibu u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u osób starszych.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnie AUC stężenia całkowitego ezetymibu było zwiększone o około 1,7 razy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 lub 6 punktów wg skali Childa-Pugha) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14-dniowym badaniu, w którym podawano dawki wielokrotne leku (10 mg na dobę) pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 punktów wg skali Childa-Pugha), stwierdzono zwiększenie średniego AUC całkowitego ezetymibu o około 4 razy pomiędzy dobą pierwszą i czternastą w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że nie jest znany wpływ wzrastającej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów wg skali Childa-Pugha) nie zaleca się stosowania ezetymibu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek ($n = 8$, średni klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min/1,73 m²), średnie AUC całkowitego ezetymibu zwiększyło się około 1,5 razy w porównaniu z osobami zdrowymi ($n = 9$). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie znamienne. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U dodatkowego pacjenta uczestniczącego w powyższym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki, otrzymującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stężenie ezetymibu całkowitego wzrosło 12-krotnie.

Płeć

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20%) stężenia całkowitego ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i profilu bezpieczeństwa u mężczyzn i kobiet leczonych ezetymibem. Dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od płci pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące toksyczności przewlekłej nie wykazały istnienia narządów szczególnie zagrożonych działaniem toksycznym. U psów, którym podawano ezetymib przez okres czterech tygodni ($\geq 0,03$ mg/kg mc. na dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o 2,5 do 3,5 razy. Niemniej jednak w badaniu, w którym przez rok podawano psom lek w dawkach do 300 mg/kg mc. na dobę, nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na kamice żółciową, ani innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają jakieś odniesienie do ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

W badaniach nad jednoczesnym stosowaniem ezetymibu i statyn stwierdzono, że działania toksyczne były zasadniczo takie, jakie są związane ze stosowaniem statyn. Niektóre z tych działań były bardziej widoczne podczas jednoczesnego stosowania leków niż obserwowane podczas stosowania statyn w monoterapii. Można to przypisać interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym podczas stosowania

skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatia występowała u szczurów dopiero po dawkach wielokrotnie większych od dawek leczniczych u ludzi (około 20 razy większe AUC w odniesieniu do statyn oraz 500 do 2000 razy większe AUC w odniesieniu do aktywnych metabolitów).

W szeregu testów dotyczących działania ezetymibu przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzono działania genotoksycznego podczas podawania ezetymibu w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami. Wyniki długotrwałych badań nad działaniem rakotwórczym ezetymibu były ujemne.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów, nie miał działania teratogennego w badaniach na szczurach lub królikach, nie miał także wpływu na rozwój przedurodzeniowy i pourodzeniowy. Ezetymib przenikał barierę łożyskową u ciężarnych samic szczura i królika podczas podawania go w wielokrotnych dawkach po 1000 mg/kg mc. na dobę.

W przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu i statyn nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów. Zaobserwowano niewielką liczbę deformacji szkieletowych (połączenia trzonów kręgow piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych) u ciężarnych samic królika.

W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i lowastatyny stwierdzono działanie letalne na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Powidon K-30
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aclar/PVC/Aluminium.

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21618

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.07.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2022