

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evlarco 10 mg + 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg obicetrapibu (w postaci soli półwapniowej) oraz 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera 52,73 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Jasnopomarańczowa, okrągła tabletką o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym napisem „MD20” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Evlarco jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną w przypadku pacjentów, u których nie udało się osiągnąć docelowych wartości cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny w skojarzeniu z ezetymibem,
- w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują statyn lub u których istnieją przeciwwskazania do ich stosowania i u których nie udało się osiągnąć docelowych wartości cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) podczas stosowania ezetymibu w monoterapii.
- u pacjentów wcześniej leczonych skojarzeniem obicetrapibu i ezetymibu w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu ze statyną lub bez statyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Evlarco to jedna tabletka powlekana 10 mg + 10 mg raz na dobę.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Dawkowanie produktu leczniczego Evlarco powinno odbywać się co najmniej 2 godziny przed podaniem lub co najmniej 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) poddawanych dializoterapii (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). Leczenie produktem leczniczym Evlarco nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby ze względu na nieznane skutki zwiększonej ekspozycji na ezetymib (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Evlarco u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Każdą tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub między posiłkami. Tabletkę należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie produktu leczniczego Evlarco w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 4.6).
- Stosowanie produktu leczniczego Evlarco w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy.
- W przypadku stosowania produktu leczniczego Evlarco w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla tej konkretnej terapii statyną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W kontrolowanych badaniach dotyczących jednoczesnego podawania leków u pacjentów przyjmujących ezetymib ze statyną obserwowano kolejne wzrosty aktywności aminotransferaz

($\geq 3 \times$ górna granica normy [GGN]). Na początku leczenia należy przeprowadzić testy czynnościowe wątroby. Leczenie produktem leczniczym Evlarco należy przerwać, jeśli utrzymuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 3 \times$ GGN (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rhabdomiolizy. Większość pacjentów, u których doszło do rhabdomiolizy, przyjmowała statynę jednocześnie z ezetymibem. Rhabdomiolizę zgłaszano jednak bardzo rzadko w przypadku monoterapii ezetymibem oraz bardzo rzadko w przypadku dodania ezetymibu do innych produktów, o których wiadomo, że są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rhabdomiolizy. Jeśli podejrzewa się rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona stężeniem kinazy fosfokreatynowej (CPK) przekraczającym 10 razy GGN, należy natychmiast zaprzestać stosowania ezetymibu, jakiegokolwiek statyny oraz każdego z tych innych leków przyjmowanych jednocześnie przez pacjenta. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie ezetymibem należy poinformować o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłaszania wszelkiego niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tklivości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na nieznany wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C w skali Child-Pugha), stosowanie produktu leczniczego Evlarco nie jest zalecane u tych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania obicetrapibu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) poddawanych dializoterapii. Konieczne może być dodatkowe monitorowanie działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Evlarco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii.

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z fibratami. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Evlarco i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a podawanie leku należy przerwać (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie produktu leczniczego Evlarco w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt leczniczy Evlarco i cyklosporynę należy kontrolować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku dodania produktu leczniczego Evlarco do warfaryny, innych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionu należy odpowiednio kontrolować wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) (patrz punkt 4.5).

Zwyrodnienie płamki żółtej związane z wiekiem

Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem podczas badań klinicznych z obicetrapibem ani w badaniach klinicznych innych inhibitorów białka przenoszącego estrę cholesterolu (CETP). Jednak duże stężenie HDL-C wynikające z genetycznego

niedoboru CETP powiązano ze zwiększonym ryzykiem zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. Dostępne dane są ograniczone i nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków na temat tego potencjalnego ryzyka.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Evlarco zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną (dawkę dobową), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono swoistych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych (PK) z produktem Evlarco. Interakcje zidentyfikowane w badaniach z obicetrapibem lub ezetymibem określają interakcje, które mogą wystąpić w przypadku produktu Evlarco.

Wpływ innych produktów leczniczych na składniki produktu leczniczego Evlarco

Interakcje zależne od transporterów

Obicetrapib jest eliminowany przez wątrobę, jednak poszczególne role metabolizmu oraz wydalania z żółcią i przez jelita nie zostały w pełni wyjaśnione. W warunkach *in vitro* obicetrapib jest substratem CYP3A4, CYP2C9 oraz P-gp. Brak dostępnych klinicznych badań dotyczących interakcji leków z inhibitorami tych białek. Nie zaleca się stosowania obicetrapibu w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4, CYP2C9 i P-gp. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, zaleca się zachowanie ostrożności ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na obicetrapib w osoczu.

Jednoczesne podawanie obicetrapibu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp może prowadzić do zmniejszenia stężenia obicetrapibu w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania. Jeśli jednoczesne podawanie jest konieczne, należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia skuteczności leczenia.

Fibraty

Jednoczesne stosowanie fenofibratu lub gemfibrozylu umiarkowanie zwiększa całkowite stężenie ezetymibu (odpowiednio około 1,5- oraz 1,7-krotnie). Fenofibrat może zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniu przedklinicznym na psach ezetymib zwiększał stężenie cholesterolu w żółci zgromadzonej w pęcherzyku żółciowym (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych związanego ze stosowaniem terapeutycznym produktu leczniczego Evlarco.

W przypadku podejrzenia wystąpienia kamicy żółciowej u pacjenta stosującego produkt leczniczy Evlarco i fenofibrat, należy zweryfikować obecność kamieni żółciowych i rozważyć włączenie innego leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepieniu nerki (klirens kreatyniny > 50 ml/min), którzy przyjmowali stałą dawkę cyklosporyny, podanie pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu powodowało 3,4-krotne (zakres od 2,3 do 7,9-krotne) zwiększenie średniej wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla ezetymibu całkowitego w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, stosujących ezetymib w monoterapii w ramach innego badania (N=17). W innym badaniu u pacjenta po przeszczepieniu nerki z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, który stosował cyklosporynę oraz wiele innych produktów leczniczych, wykazano 12-krotnie większą ekspozycję na ezetymib całkowity (ezetymib + glukuronian ezetymibu) w porównaniu z osobami z grup kontrolnych, które w tym samym czasie stosowały ezetymib w monoterapii.

Kolestyramina

Jednoczesne stosowanie kolestyraminy powodowało zmniejszenie średniej wartości AUC ezetymibu całkowitego o około 55%. Dodatkowe zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) wynikające z dodania produktu leczniczego Evlarco do kolestyraminy może ulec osłabieniu na skutek tej interakcji (patrz punkt 4.2).

Wpływ składników produktu leczniczego Evlarco na inne produkty lecznicze

Cyklosporyna

W badaniu krzyżowym obejmującym dwa okresy, w którym uczestniczyło 12 zdrowych osób, stosowanie 20 mg ezetymibu na dobę przez 8 dni i podanie pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny w 7. dniu badania powodowało średnie zwiększenie wartości AUC cyklosporyny o 15% (zakres od spadku o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny. Nie przeprowadzono badania z grupą kontrolną dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie obicetrapibu z ezetymibem w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Evlarco i cyklosporynę należy kontrolować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP3A4

Obicetrapib jest słabym induktorem CYP3A4. Przy stężeniach obicetrapibu w stanie stacjonarnym odnotowano istotne zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na midazolam (wartości pola powierzchni pod krzywą [AUC] oraz stężenia maksymalnego [C_{max}] zmniejszyły się odpowiednio o około 23 % i 17 %).

W razie jednoczesnego podawania obicetrapibu z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyną, takrolimusem, warfaryną, karbamazepiną) należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia ekspozycji i zmniejszenia skuteczności substratu CYP3A4.

W badaniach *in vitro* wykazano również hamowanie jelitowe CYP3A4. W momencie rozpoczęcia leczenia obicetrapibem, zanim efekt indukcji w pełni się rozwinie, może istnieć ryzyko przemijającego zwiększenia stężenia doustnych substratów CYP3A4.

Substraty CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19

Badania *in vitro* wskazują, że obicetrapib jest induktorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Brak dostępnych klinicznych badań dotyczących interakcji z substratami tych białek. W razie jednoczesnego podawania obicetrapibu z wrażliwymi substratami CYP2B6 lub CYP2C (np. repaglinidem, warfaryną, gliklazydem, fenytoiną, kwasem walproinowym) należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia ekspozycji i zmniejszenia skuteczności substratu CYP2B6/2C.

Interakcje zależne od transporterów

Przeprowadzono badania kliniczne dotyczące interakcji obicetrapibu podawanego jednocześnie z atorwastatyną, rozuwastatyną, ezetymibem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (drospirenonem/etynyloestradiolem) oraz digoksyną i nie zaobserwowano żadnych interakcji.

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 12 zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednak istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczące zwiększenia wartości INR u pacjentów, u których dołączono ezetymib do warfaryny lub fluindionu. Jeśli obicetrapib/ezetymib zostanie dodany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionu, należy odpowiednio kontrolować wartości INR (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

W badaniach dotyczących interakcji klinicznych stwierdzono, że ezetymib nie ma wpływu na parametry farmakokinetyczne dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu lub

midazolamu podczas ich jednoczesnego podawania. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie miała wpływu na jego biodostępność.

Gemfibrozyl

Zarówno gemfibrozyl, jak i obicetrapib zwiększają stężenie cholesterolu HDL (HDL-C). Jednoczesne stosowanie tych produktów nie było przedmiotem badań klinicznych i nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Evlarco u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wskazują, że monoterapia obicetrapibem wywołuje toksyczny wpływ na reprodukcję wyłącznie w dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Monoterapia ezetymibem nie powoduje bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Ze względów ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Evlarco w okresie ciąży.

W badaniach na zwierzętach, w których ezetymib był podawany jednocześnie ze statynami, obserwowano działanie teratogenne i letalne w odniesieniu do zarodków (patrz punkt 5.3). Dlatego u kobiet przyjmujących statyny stosowanie produktu leczniczego Evlarco w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy obicetrapib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dane dotyczące przenikania obicetrapibu lub jego metabolitów do mleka zwierząt są niewystarczające.

Nie wiadomo, czy ezetymib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka tych zwierząt.

Ze względów ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Evlarco w okresie karmienia piersią.

U kobiet przyjmujących statyny stosowanie produktu leczniczego Evlarco w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu obicetrapibu i ezetymibu stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami na płodność u ludzi.

Nie ma danych dotyczących wpływu skojarzenia obicetrapibu i ezetymibu lub ezetymibu w skojarzeniu ze statynami na płodność zwierząt. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania obicetrapibu w monoterapii wykazały wpływ na płodność samic przy ekspozycjach znacznie przekraczających ekspozycje osiągnięte przy zalecanej dawce klinicznej, podczas gdy nie zaobserwowano wpływu na płodność w badaniach na zwierzętach dotyczących stosowania ezetymibu w monoterapii lub statyn w monoterapii (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Evlarco wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, iż w czasie przyjmowania obicetrapibu i ezetymibu zgłaszano występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: nadciśnienie tętnicze (5,7 %), zawroty głowy (2,8 %), ból głowy (2,8 %), biegunka (2,5 %), ból brzucha (1,6 %), zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (1,6 %), zmęczenie (1,4%) oraz zwiększone stężenie glukozy w krwi (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w 2 kluczowych badaniach klinicznych fazy III z obicetrapibem, w 12-tygodniowym badaniu fazy III ze skojarzeniem obicetrapibu z ezetymibem oraz pochodzące z doświadczenia klinicznego i po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu przedstawiono w tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Nieznana ²
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy)	Nieznana ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Niezbyt często ²
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu	Niezbyt często ¹
	Depresja	Nieznana ²
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Parestezje	Niezbyt często ²
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często ²
	Duszność	Nieznana ²
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Ból brzucha*	Często
	Wzdęcia	Często ²
	Nudności	Niezbyt często
	Refluks żołądkowo-przełykowy	Niezbyt często ²
	Niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Niezbyt często ²
	Zaparcie, zapalenie trzustki	Nieznana ²

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego	Nieznana ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, pokrzywka	Niezbyt często ²
	Rumień wielopostaciowy	Nieznana ²
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często ²
	Ból stawów, skurcze mięśni, ból kończyn, ból szyi, ból pleców, osłabienie mięśni	Niezbyt często ²
	Miopatia/rabdomioliza	Nieznana ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
	Osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy	Niezbyt często ²
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Często
	Zwiększone stężenie glukozy w krwi	Często ¹
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Często ²
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)	Często ²
	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Niezbyt często ²
	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	Niezbyt często ²

* w tym ból w górnej części brzucha

¹ Obserwowane po zastosowaniu obicetrapibu w monoterapii

² Obserwowane po zastosowaniu ezetymibu w monoterapii

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W kontrolowanych klinicznych badaniach dotyczących leczenia skojarzonego z zastosowaniem ezetymibu, rozpoczynanym jednocześnie ze statyną, częstość występowania kolejnych zwiększeń aktywności aminotransferaz wątrobowych ($\geq 3 \times$ GGN) wynosiła 1,3% u pacjentów leczonych ezetymibem podawanym ze statynami oraz 0,4% u pacjentów leczonych wyłącznie statynami.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania produktu Evlarco należy zastosować leczenie objawowe, a w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające.

Obicetrapib

W badaniach klinicznych obicetrapib podawano w dawkach do 150 mg na dobę (tj. 15-krotność dawki wynoszącej 10 mg na dobę) bez dowodów na toksyczność ograniczającą dawkę.

Ezetymib

W badaniach klinicznych podawanie ezetymibu w dawce 50 mg na dobę 15 zdrowym ochotnikom przez okres do 14 dni lub w dawce 40 mg na dobę 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni było ogólnie dobrze tolerowane. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczych dawek doustnych 5 000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3 000 mg/kg u psów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki złożone modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10BA17

Mechanizm działania

Ten produkt leczniczy zawiera obicetrapib i ezetymib – dwie substancje czynne zmniejszające stężenie LDL-C o uzupełniających się mechanizmach działania.

Obicetrapib

Obicetrapib jest wybiórczym inhibitorem CETP. Zahamowanie aktywności CETP przerywa proces przenoszenia estrów cholesterolu z cząsteczek lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) do cząsteczek lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). W rezultacie dochodzi do wyczerpania wątrobowej puli cholesterolu i zwiększenia ekspresji receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zwiększonego wychwytu wątrobowego i zmniejszenia stężenia LDL-C w osoczu.

Ezetymib

Poprzez zablokowanie transportera steroli Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) w błonie rąbka szczoteczkowego enterocytów, ezetymib zmniejsza wchłanianie cholesterolu i jego dostarczanie do wątroby. W rezultacie hepatocyty zwiększają ekspresję receptorów LDL, co prowadzi do zwiększonego klirensu LDL-C z krążenia.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Zbadano wpływ obicetrapibu na odstęp QT. Obicetrapib podany w pojedynczej dawce 150 mg (15-krotność dawki wynoszącej 10 mg/dobę) nie powodował wydłużenia odstępu QT w stopniu istotnym klinicznie. Nie oceniano wpływu ezetymibu ani skojarzenia obicetrapibu z ezetymibem na odstęp QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że ezetymib w dawce 10 mg zmniejsza częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wpływ obicetrapibu w skojarzeniu z ezetymibem na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie został dotychczas określony.

Skuteczność kliniczna w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami modyfikującymi stężenie lipidów lub bez nich

Skuteczność skojarzenia obicetrapibu z ezetymibem badano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, 4-ramiennym badaniu klinicznym z udziałem 407 dorosłych pacjentów z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii i (lub) miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego bądź z wieloma czynnikami ryzyka miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego. Pacjenci zrandomizowani w stosunku 1:1:1:1 otrzymywali raz na dobę

obicetrapib z ezetymibem w dawce 10 mg + 10 mg (N=102), obicetrapib w dawce 10 mg (N=102), ezetymib w dawce 10 mg (N=101) lub placebo (N=102) jako uzupełnienie terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, z inną terapią modyfikującą stężenie lipidów lub bez niej. Wcześniejsze leczenie ezetymibem było niedozwolone. Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według klasyfikacji New York Heart Association (NYHA), frakcją wyrzutową lewej komory < 30 % i (lub) ostrą chorobą układu sercowo-naczyniowego w okresie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości wyjściowej do 12. tygodnia (dnia 84.) dla skojarzenia obicetrapib + ezetymib w porównaniu z placebo, skojarzenia obicetrapib + ezetymib w porównaniu z obicetrapibem, skojarzenia obicetrapib + ezetymib w porównaniu z ezetymibem oraz obicetrapibu w porównaniu z placebo.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były zrównoważone między ramionami leczenia. Ogółem średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 67 lat (zakres: od 37 do 88 lat), 67% pacjentów miało ≥ 65 lat, 44% stanowiły kobiety, 83% pacjentów było rasy białej, 15% rasy czarnej, a 1% było Azjatami. Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wahało się od 91 mg/dl (2,35 mmol/l) do 100 mg/dl (2,59 mmol/l) w poszczególnych ramionach leczenia. W momencie randomizacji 89% pacjentów przyjmowało statyny, z czego 71% pacjentów stosowało leczenie statynami o wysokiej intensywności, 11% pacjentów nie tolerowało statyn, a 4% przyjmowało inhibitory konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9).

Tabela 2: Skutki leczenia obicetrapibem + ezetymibem u pacjentów z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii i (lub) miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wieloma czynnikami ryzyka miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego (średnia zmiana procentowa w okresie od wartości wyjściowej do 12. tygodnia) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT)

	Obicetrapib + ezetymib 10 mg + 10 mg N=102	Placebo N=102	Obicetrapib 10 mg N= 102	Ezetymib N=101
LDL-C				
<i>Wartość wyjściowa</i> Średnia, mg/dL (mmol/L)	n = 102 96,5 (2,5)	n = 100 91,0 (2,36)	n = 102 100,0 (2,59)	n = 101 98,2 (2,54)
<i>Dzień 84.</i> Średnia, mg/dL (mmol/L)	n = 99 50,1 (1,3)	n = 98 95,1 (2,46)	n = 97 66,4 (1,72)	n = 96 78,1 (2,02)
<i>Zmiana od wartości wyjściowej (%)</i> Średnia LS	-45,58	3,03	-28,82	-17,63
<i>Obicetrapib + ezetymib vs. placebo (%)</i> Średnia LS (95 % CI)	-48,61 (-58,33, -38,89)		-	-
ApoB				
<i>Wartość wyjściowa</i> Średnia, mg/dL	n = 102 88,9	n = 102 85,3	n = 102 90,6	n = 101 89,2
<i>Dzień 84.</i> Średnia, mg/dL	n = 99 62,5	n = 98 87,7	n = 96 70,7	n = 96 75,5
<i>Zmiana od wartości wyjściowej (%)</i> Średnia LS	-26,91	2,28	-17,50	-12,71
<i>Obicetrapib + ezetymib vs. placebo (%)</i> Średnia LS (95 % CI)	-29,19 (-35,99, -22,40)		-	-

Nie-HDL-C				
<i>Wartość wyjściowa</i> Średnia, mg/dL (mmol/L)	n = 102 123,0 (3,19)	n = 102 115,5 (2,99)	n = 102 127,4 (3,3)	n = 101 122,7 (3,18)
<i>Dzień 84.</i> Średnia, mg/dL (mmol/L)	n = 99 68,1 (1,76)	n = 98 119,2 (3,09)	n = 97 86,2 (2,23)	n = 96 98,1 (2,54)
<i>Zmiana od wartości wyjściowej (%)</i> Średnia LS	-42,42	2,71	-27,19	-16,98
<i>Obicetrapib + ezetymib vs. placebo (%)</i> Średnia LS (95 % CI)	-45,13 (-53,43, -36,84)		-	-
HDL-C*				
<i>Wartość wyjściowa</i> Średnia, mg/dL (mmol/L)	n = 102 48,2 (1,25)	n = 102 49,8 (1,29)	n = 102 47,4 (1,23)	n = 101 50,7 (1,31)
<i>Dzień 84.</i> Średnia, mg/dL (mmol/L)	n = 99 106,9 (2,77)	n = 98 48,9 (1,27)	n = 97 109,1 (2,83)	n = 96 50,4 (1,31)
<i>Zmiana od wartości wyjściowej (%)</i> Średnia LS	123,09	-0,22	131,12	1,62
<i>Obicetrapib + ezetymib vs. placebo (%)</i> Średnia LS (95 % CI)	123,30 (109,92, 136,69)		-	-

ApoB = apolipoproteina B, HDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości, LDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, nie-HDL-C = cholesterol całkowity pomniejszony o cholesterol frakcji lipoprotein dużej gęstości.

Wartości reprezentują średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów (LS).

*Wyjaśnienie.

W dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dorosłych pacjentów z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii i (lub) miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (TA-8995-301 i TA-8995-302), badano wpływ obicetrapibu stosowanego jako uzupełnienie leczenia podstawowego maksymalną tolerowaną dawką statyny, z dodatkiem innych terapii modyfikujących stężenie lipidów lub bez nich. U 859 pacjentów leczenie podstawowe obejmowało ezetymib (N=580 zrandomizowanych do grupy obicetrapibu, N=279 zrandomizowanych do grupy placebo). W tej subpopulacji obicetrapib stosowany jako uzupełnienie podstawowego leczenia ezetymibem zmniejszał stężenie LDL-C względem wartości wyjściowej do 12. tygodnia w porównaniu z placebo (o -34,49%; 95% CI: -42,27, -26,70).

Skuteczność skojarzenia obicetrapibu z ezetymibem u pacjentów z nietolerancją statyn

Dane dotyczące skuteczności u pacjentów nietolerujących statyn pochodzą z analizy eksploracyjnej podgrupy pacjentów leczonych obicetrapibem w skojarzeniu z terapią podstawową ezetymibem w badaniach fazy III TA-8995-301 i TA-8995-302 (N=70 zrandomizowanych do grupy obicetrapibu, N=34 zrandomizowanych do grupy placebo). W tej grupie pacjentów nietolerujących statyn leczonych ezetymibem obicetrapib zmniejszał stężenie LDL-C względem wartości wyjściowej do 12. tygodnia w porównaniu z placebo (o -39,16%, 95% CI: -51,81, -26,52).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań produktu leczniczego Evlarco we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu i dyslipidemii mieszanej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne obicetrapibu przedstawione w opierają się na ocenie u zdrowych ochotników, natomiast farmakokinetyka w szczególnych populacjach opiera się na danych pochodzących od pacjentów.

Wchłanianie

Obicetrapib + ezetymib

W badaniu porównującym biodostępność produktu złożonego zawierającego obicetrapib i ezetymib z biodostępnością jego poszczególnych składników, wartości AUC i C_{max} obicetrapibu zwiększyły się odpowiednio o 12 % i 21 %. Wartości AUC i C_{max} całkowitego ezetymibu uległy zmniejszeniu odpowiednio o 10 % i 42 %.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu i stosowanego codziennie obicetrapibu w dawce 10 mg lub odwrotnie (pojedynczej dawki 10 mg obicetrapibu i stosowanego codziennie ezetymibu w dawce 10 mg) nie prowadziło do żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych (PK). Zwiększenie wartości AUC i C_{max} obicetrapibu było mniejsze niż 7 %, a zmniejszenie wartości AUC i C_{max} ezetymibu było mniejsze niż 14 %. W związku z tym wyciągnięto wniosek, że podczas jednoczesnego podawania ezetymibu i obicetrapibu nie dochodzi do interakcji farmakokinetycznych.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu złożonego w postaci tabletki (obicetrapib + ezetymib, 10 mg + 10 mg), czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}) wynosił 3,5 godziny dla obicetrapibu i około 2 godzin dla ezetymibu.

Wpływ pokarmu

W badaniu dotyczącym wpływu pokarmu na produkt złożony zawierający obicetrapib + ezetymib zaobserwowano wpływ pożywienia na farmakokinetykę obicetrapibu oraz całkowitego ezetymibu. Po spożyciu posiłku: wartość C_{max} uległa zwiększeniu o ok. 25 % w przypadku obicetrapibu i o około 108 % w przypadku całkowitego ezetymibu. Wartość AUC uległa zwiększeniu o około 21 % do 24 % w przypadku obicetrapibu oraz o około 12% w przypadku całkowitego ezetymibu. W kluczowych badaniach klinicznych produkt złożony zawierający obicetrapib + ezetymib był podawany bez ograniczeń dotyczących spożywania pokarmów.

Dystrybucja

Obicetrapib

Pozorna objętość dystrybucji wynosiła 87 L. Stopień wiązania obicetrapibu z białkami osocza wynosił > 99 %. Obicetrapib w ograniczonym stopniu przenikał do krwinek.

Ezetymib

Stopień wiązania z białkami ludzkiego osocza wynosił 99,7 % w przypadku ezetymibu oraz od 88 % do 92 % w przypadku glukuronidu ezetymibu.

Metabolizm

Obicetrapib

Obicetrapib jest eliminowany głównie przez wątrobę, jednak względny udział metabolizmu i wydalania *in vivo* nie został w pełni określony. W warunkach *in vitro* obicetrapib był metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2C9 oraz był substratem P-gp. W badaniu bilansu masy z użyciem leku znakowanego radioizotopowo (10 mg) zidentyfikowano jedynie 36 % dawki. Nie wykryto żadnych głównych metabolitów (> 10% całkowitej ekspozycji) w ludzkim osoczu, moczu lub kale.

Ezetymib

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów metabolizujących cytochromu P450. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a substancjami czynnymi, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub przez N-acetylotransferazę. Ezetymib metabolizowany jest głównie w jelicie cienkim i wątrobie przez sprzężenie z glukuronianem (reakcja II fazy) i następnie

wydalenie z żółcią. U wszystkich badanych gatunków obserwowano w niewielkim stopniu metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronid ezetymibu to główne związki pochodne wykrywane w osoczu, stanowiące odpowiednio około 10% do 20% oraz 80% do 90% całkowitej zawartości substancji czynnej w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronid ezetymibu ulegają powolnej eliminacji z osocza, z wyraźnymi dowodami na istotne krążenie jelitowo-wątrobowe.

Eliminacja

Obicetrapib

W badaniu bilansu masy główną drogą wydalania po podaniu doustnym był kał – do 816 godzin po podaniu dawki odzyskano średnio 63,8 % produktu, (25,4 % odzyskano w postaci leku niezmienionego).

W moczu nie stwierdzono obecności leku w postaci niezmienionej, jednak po 816 godzinach po podaniu dawki odzyskano w nim średnio 15,4 % podanej radioaktywności w postaci metabolitów.

Klirens obicetrapibu po podaniu pojedynczej dawki wynosił 9 ml/min. Średni pozorny końcowy okres półtrwania obicetrapibu wynosił 161 godzin (około 1 tygodnia).

Ezetymib

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki ^{14}C -ezetymibu (20 mg) 8 zdrowym mężczyznom na czczo, ezetymib całkowity (tj. ezetymib i ezetymib sprzężony) odpowiadał za około 93% całkowitej radioaktywności w osoczu. W okresie 10-dniowej zbiórki w kale i moczu odzyskano odpowiednio około 78% i 11% podanej radioaktywności. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnych poziomów radioaktywności w osoczu. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronidu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Liniowość/nieliniowość

Obicetrapib

Proporcjonalność do dawki oceniano po podaniu dawki pojedynczej (5–150 mg) oraz wielokrotnej (1–25 mg) obicetrapibu. Wykazano farmakokinetykę nieproporcjonalną do dawki.

Po wielokrotnym podawaniu leku w dawce 10 mg obserwowano zależne od czasu zmiany parametrów farmakokinetycznych (PK) obicetrapibu. Ekspozycja na obicetrapib po osiągnięciu stanu stacjonarnego uległa zmniejszeniu w porównaniu z ekspozycją po podaniu pojedynczej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Obicetrapib

Spośród 1 919 pacjentów leczonych obicetrapibem w badaniach fazy III kontrolowanych placebo, 1 050 (54,7%) było w wieku ≥ 65 lat, natomiast 312 (16,3%) miało ≥ 75 lat. Wiek nie wpływał w istotnym klinicznie stopniu na parametry farmakokinetyczne (PK) obicetrapibu.

Ezetymib

W badaniu z dawką wielokrotną ezetymibu, wynoszącą 10 mg raz na dobę i podawaną przez 10 dni, stężenia ezetymibu całkowitego w surowicy były około 2-krotnie wyższe w przypadku zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z młodszymi osobami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Obicetrapib

Obicetrapib w postaci niezmienionej nie jest wydalany z moczem. Badania kliniczne fazy III obejmowały pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynoszącym ≥ 90 ml/min/1,73 m² (N=881), od 60 do < 90 (N=737), od 30 do < 60 (N=184). Obserwowana wartość $C_{\min,ss}$ w 84. dniu wynosiła odpowiednio 447 ng/ml, 467 ng/ml i 428 ng/ml u osób z prawidłową czynnością nerek, łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

były ograniczone. Nie badano stosowania obicetrapibu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawanych dializoterapii.

Ezetymib

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu pacjentom z ciężką chorobą nerek (N=8; średni klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min/1,73 m²), średnia wartość AUC ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi (N=9). Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie. U dodatkowego pacjenta w tym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki i otrzymującego wiele produktów leczniczych, w tym cyklosporynę) ekspozycja na ezetymib całkowity była 12-krotnie wyższa.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Obicetrapib

Parametry farmakokinetyczne (PK) obicetrapibu badano u osób z prawidłową czynnością wątroby (N=8) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) (N=10) po podaniu pojedynczej dawki 10 mg. Wartość C_{max} obicetrapibu była o 28 % niższa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami. Wartość AUC_{0-inf} była wyższa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami o 20 %. Jednakże, u większości pacjentów z klasą B w skali Childa-Pugha włączonych do badania nie występowały nieprawidłowe wartości stężenia bilirubiny, albuminy ani czasu protrombinowego, co wskazuje, że mogą oni nie w pełni reprezentować populację z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby o zmniejszonej wydolności metabolicznej. Nie badano stosowania obicetrapibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnia wartość AUC ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 1,7-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14-dniowym badaniu z dawkami wielokrotnymi (10 mg na dobę) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugha) średnia wartość AUC ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 4-krotnie w 1. i 14. dniu w porównaniu z osobami zdrowymi.

Inne szczególne grupy pacjentów

Obicetrapib

Na parametry farmakokinetyczne (PK) obicetrapibu nie wpływały w istotnym klinicznie stopniu: rasa (biała lub inna, czarna lub Afroamerykanie, Azjaci), płeć (mężczyźni, kobiety), masa ciała (44–181 kg), wskaźnik masy ciała (BMI) (< 25 kg/m², 25 do 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²), choroby współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze) lub heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii.

Ezetymib

Stężenia ezetymibu całkowitego w osoczu są nieznacznie (o około 20%) większe u kobiet niż u mężczyzn.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań toksykologicznych dotyczących skojarzenia obicetrapibu z ezetymibem.

Obicetrapib

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym trwających do 26 tygodni u szczurów i do 39 tygodni u małp z gatunku makak jawajski, stwierdzono głównie odwracalne, zależne od dawki objawy ze strony przewodu pokarmowego w postaci biegunki lub nieprawidłowości stolca, spadku łaknienia oraz zmniejszenia przyrostu masy ciała. Marginesy bezpieczeństwa oparte na wartości NOAEL dla

tych zmian były odpowiednio około 4-krotnie (szczury) i 8-krotnie (małpy) większe od ekspozycji u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki klinicznej.

U szczurów obserwowano wpływ na płodność samic, polegający na zmniejszeniu liczby ciałek żółtych ciążowych oraz liczby implantacji, przy ekspozycji około 14-krotnie większej od ekspozycji u ludzi przy zastosowaniu zalecanej dawki klinicznej (na podstawie wartości AUC).

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików, zwiększoną częstość występowania wad płodu (zwiększona częstość występowania pełnego żebra dodatkowego, kręgów przedkrzyżowych i krótkiego żebra dodatkowego u szczurów oraz nieprawidłowego ułożenia kości biodrowej, niepełnego kostnienia trzonów kręgów piersiowych i mostu kostnego łuku jarzmowego u królików) obserwowano wyłącznie przy dawkach wywołujących toksyczność u matki, z marginesem ekspozycji wynoszącym odpowiednio 20- i 2-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki klinicznej.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów, podawanie leku samicom z pokolenia F0 wiązało się ze zmniejszeniem przyrostu masy ciała oraz opóźnieniem momentu otwierania oczu u potomstwa z pokolenia F1, gdy ekspozycja u matek przekraczała około 15-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki klinicznej.

Ezetymib

Badania na zwierzętach dotyczące długotrwałego działania toksycznego ezetymibu nie wykazały narządów docelowych dla działań toksycznych. U psów leczonych przez cztery tygodnie ezetymibem (w dawce $\geq 0,03$ mg/kg na dobę) stężenie cholesterolu w żółci w pęcherzyku żółciowym zwiększyło się 2,5- do 3,5-krotnie. Jednak w rocznym badaniu na psach, którym podawano dawki do 300 mg/kg na dobę, nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania kamicy żółciowej ani innych działań na wątrobę i drogi żółciowe. Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. Nie można wykluczyć ryzyka litogenego związanego z terapeutycznym stosowaniem ezetymibu.

W badaniach dotyczących jednoczesnego podawania ezetymibu i statyn obserwowane działania toksyczne były zasadniczo takie same, jak te typowo związane ze stosowaniem statyn. Niektóre z działań toksycznych były bardziej nasilone niż obserwowane podczas leczenia samymi statynami. Przypisuje się to interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym w terapii skojarzonej. Miopatie występowały u szczurów dopiero po ekspozycji na dawki, które były kilkakrotnie większe niż dawka terapeutyczna dla ludzi (około 20-krotność poziomu AUC dla statyn i od 500- do 2000-krotność poziomu AUC dla aktywnych metabolitów).

W serii badań *in vivo* i *in vitro* ezetymib podawany w monoterapii lub jednocześnie ze statynami nie wykazywał potencjału genotoksycznego. Długoterminowe badania oceniające potencjalne działanie rakotwórcze ezetymibu dały wynik negatywny.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców ani samic szczurów, nie stwierdzono również jego działania teratogenego u szczurów lub królików, jak i nie wpływał na rozwój przedurodzeniowy ani pourodzeniowy. Ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych szczurów i królików otrzymujących wielokrotne dawki 1000 mg/kg na dobę. Brak danych dotyczących wpływu jednoczesnego podawania ezetymibu i statyn na płodność. Jednoczesne podawanie ezetymibu i statyn nie miało działania teratogenego u szczurów. U ciężarnych królików zaobserwowano niewielką liczbę deformacji szkieletu (zrosnięte kręgi piersiowe i ogonowe, zmniejszona liczba kręgów ogonowych). Jednoczesne podawanie ezetymibu z lowastatyną prowadziło do działań letalnych na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Sodu laurylosiarczan
Powidon K30 (E 1201)
Mannitol (E 421)
Krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny (E 551)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Talk (E 553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerolu monokaprylokaprynian
Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/aluminium/PVC/aluminium.

Evlarco 10 mg/10 mg tabletki powlekane są dostępne w następujących wielkościach opakowań: 15, 30 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

A. Menarini International Licensing S.A.
12c Impasse Drosbach
1882 Luxembourg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2056/001-003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Menarini Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin przedłożenia:
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy	Termin

study, PAES): W celu potwierdzenia, że wpływ obicetrapibu na profil lipidowy przekłada się na korzystny wpływ na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, podmiot odpowiedzialny przedłoży końcowe wyniki badania PREVAIL (TA-8995-304) – randomizowanego badania fazy III z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo, oceniającego wpływ obicetrapibu w dawce 10 mg u uczestników z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (ASCVD), u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli pomimo stosowania leczenia modyfikującego stężenie lipidów w maksymalnych tolerowanych dawkach.	dostępności końcowego sprawozdania z badania: 31 grudnia 2028
--	--

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evlarco 10 mg + 10 mg tabletki powlekane
obicetrapib + ezetymib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 10 mg obicetrapibu (w postaci soli półwapniowej) i 10 mg ezetymibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. **Dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta.**

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

15 tabletek powlekanych numer GTIN:

30 tabletek powlekanych numer GTIN:

90 tabletek powlekanych numer GTIN:

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

A. Menarini International Licensing S.A.
12c Impasse Drosbach
1882 Luxembourg
Luksemburg

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2056/001 (15 tabletek powlekanych)
EU/1/26/2056/002 (30 tabletek powlekanych)
EU/1/26/2056/003 (90 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Evlarco 10 mg/ ezetymib 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evlarco 10 mg + 10 mg tabletki powlekane
obicetrapib + ezetymib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

A. Menarini International Licensing S.A.

{Logo podmiotu odpowiedzialnego}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Evlarco 10 mg + 10 mg tabletki powlekane obicetrapib + ezetymib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwia to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpią po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz koniec punktu 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Evlarco i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Evlarco
3. Jak stosować lek Evlarco
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Evlarco
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Evlarco i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Evlarco i w jaki sposób działa

Evlarco to lek obniżający stężenie cholesterolu LDL (zwanego również „złym” cholesterolem), będącego rodzajem tłuszczu we krwi. Cholesterol LDL może odkładać się w ścianach tętnic, zwiększając ryzyko wystąpienia choroby serca.

Lek Evlarco zawiera dwie substancje czynne, obicetrapib i ezetymib, które obniżają stężenie cholesterolu u pacjenta na dwa sposoby:

- obicetrapib blokuje aktywność białka pomagającego przenosić cholesterol z cholesterolu HDL („dobrego” cholesterolu) do cholesterolu LDL. Aktywuje to wychwytywanie cholesterolu LDL przez wątrobę, co w rezultacie obniża stężenie cholesterolu LDL we krwi.
- ezetymib wykazuje działanie w jelicie przez zmniejszanie ilości cholesterolu wchłanianego z pokarmu.

W jakim celu stosuje się lek Evlarco

Lek Evlarco jest stosowany w leczeniu dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną – chorobami, które powodują wysokie stężenie tłuszczów (lipidów), w tym cholesterolu, we krwi. Lek stosuje się w połączeniu z dietą obniżającą stężenie cholesterolu:

- jeśli pacjent przyjmował maksymalną tolerowaną dawkę statyny łącznie z ezetymibem, (leki stosowane w celu obniżenia stężenia cholesterolu), które nie obniżyły wystarczająco stężenia cholesterolu LDL;
- jeśli pacjent nie toleruje statyn lub nie może ich stosować a ezetymib podawany w monoterapii nie obniżył wystarczająco stężenia cholesterolu LDL;
- jako lek zastępujący obicetrapib i ezetymib, jeśli pacjent stosował te leki w postaci oddzielnych tabletek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Evlarco

Kiedy nie stosować leku Evlarco

- jeśli pacjent ma uczulenie na obicetrapib, ezetymib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje inny lek obniżający stężenie cholesterolu, nazywany statyną, i
 - jest w ciąży lub karmi piersią (patrz punkt 2 „Ciąża i karmienie piersią”), lub
 - występuje u niego choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (białek) nazywanych aminotransferazami w surowicy.

Lek Evlarco zawiera ezetymib. W przypadku stosowania leku Evlarco w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się również z informacjami dotyczącymi ezetymibu zawartymi w ulotce dla pacjenta dla tej konkretnej statyny.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Evlarco należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent:

- przyjmuje statynę;
- jest poddawany dializoterapii, ponieważ lekarz może wymagać dokładniejszej kontroli pacjenta pod względem działań niepożądanych;
- ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ponieważ w takich przypadkach nie zaleca się stosowania leku Evlarco.

Podczas stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną lekarz powinien przeprowadzić badania krwi oceniające czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia, aby sprawdzić czynność wątroby pacjenta.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy zmiany w widzeniu, takie jak: niewyraźne widzenie, widzenie linii prostych jako zakrzywionych lub falistych, puste lub ciemne plamy w polu widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Evlarco dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Evlarco nie zostało zbadane w tej grupie wiekowej.

Lek Evlarco a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania:

- leków stosowanych w leczeniu padaczki lub innych zaburzeń neurologicznych (np. fenytoina, kwas walproinowy), leków kontrolujących stężenie cukru we krwi u osób z cukrzycą typu 2 (np. gliklazyd, repaglinid). Lekarz może uznać za konieczne kontrolowanie dawki;
- leków zapobiegających odrzuceniu przeszczepionego narządu (np. cyklosporyna, takrolimus), ponieważ leki te mogą zwiększać stężenie leku Evlarco we krwi;
- stosowanych w leczeniu zakrzepów krwi lub w celu zapobiegania ich powstawaniu (np. warfaryna, fluindion), ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia;
- leków stosowanych w leczeniu depresji (np. bupropion), zakażenia wirusem HIV (np. efawirenz), wywołujących uspokojenie oraz łagodzących lęk i napięcie mięśniowe (np. midazolam). Lek Evlarco może zmniejszać ich stężenie we krwi;
- leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. erytromycynę), zakażeń grzybiczych (np. flukonazol, itrakonazol), ponieważ leki te mogą zwiększać stężenie leku Evlarco we krwi
- innych leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. ryfampicyna), w leczeniu padaczki (np. karbamazepina), obniżających stężenie cholesterolu lub stosowanych w leczeniu biegunki spowodowanej kwasami żółciowymi oraz świądu lub żółtaczki wywołanej częścią

niedrożnością dróg żółciowych (np. cholestyramina), leku ziołowego zawierającego ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ponieważ leki te mogą powodować zmniejszenie skuteczności leku Evlarco;

- leków obniżających stężenie cholesterolu (np. fenofibratu, gemfibrozylu), ponieważ może to zwiększyć ryzyko powstania kamieni żółciowych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lek Evlarco nie jest zalecany w okresie ciąży lub karmienia piersią. Nie wiadomo, czy obicetrapib lub ezetymib przenika do mleka ludzkiego.

Nie przyjmować leku Evlarco w okresie ciąży lub karmienia piersią, jeśli pacjentka przyjmuje statynę (lek stosowany również w celu obniżenia stężenia cholesterolu).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Evlarco może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ po zastosowaniu leku Evlarco zgłaszano zawroty głowy (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane). Należy unikać prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli pacjent uważa, że jego zdolność reagowania jest ograniczona.

Lek Evlarco zawiera laktozę i sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Evlarco

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę raz na dobę.

Jeśli lekarz zalecił stosowanie kolestyraminy, lek Evlarco należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu kolestyraminy, ponieważ wpływa ona na sposób działania ezetymibu.

Tabletkę należy połknąć w całości, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Evlarco

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Evlarco

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy przerwać przyjmowanie leku Evlarco i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego oddziału ratunkowego, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów (częstość jest nieznana):

- ból, tkliwość lub osłabienie mięśni (miopatia/rabdomioliza)
- alergiczne, w tym wysypka i pokrzywka (nadwrażliwość)
- czerwona, wypukła wysypka, czasami ze zmianami w kształcie tarczy (rumień wielopostaciowy)
- trudności w oddychaniu lub obrzęk twarzy, warg, gardła lub języka (anafilaksja/obrzęk naczynioruchowy)
- zapalenie trzustki, któremu często towarzyszy silny ból brzucha (zapalenie trzustki)

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból brzucha
- wzdęcia
- ból mięśni
- zmęczenie
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej) we krwi
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie)
- ból głowy
- zawroty głowy
- biegunka
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (enzymu uwalnianego do krwi w przypadku uszkodzenia mięśni)
- zwiększone stężenie glukozy we krwi

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu
- nieprawidłowe odczucia, takie jak mrowienie, kłucie i swędzenie (parestezje)
- uderzenia gorąca
- kaszel
- nudności
- niestrawność (dyspepsja)
- zgaga (choroba refluksowa przełyku)
- suchość w jamie ustnej
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- świąd
- wysypka
- pokrzywka
- ból stawów
- ból szyi, pleców, rąk lub nóg
- obrzęk rąk i (lub) nóg spowodowany gromadzeniem się płynu (obrzęk obwodowy)
- skurcze mięśni
- osłabienie (astenia), w tym osłabienie mięśni
- ból w klatce piersiowej
- zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego gamma-glutamylotransferazy
- nieprawidłowa czynność wątroby
- zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- depresja
- duszność
- zaparcia

- zapalenie wątroby
- kamica żółciowa lub zapalenie pęcherzyka żółciowego, które mogą powodować ból brzucha, nudności, wymioty
- zmniejszenie liczby płytek krwi (składników pomagających w krzepnięciu krwi), co może powodować siniaki i krwawienia (małopłytkowość)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

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

5. Jak przechowywać lek Evlarco

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Evlarco

- Substancje czynne leku to obicetrapib i ezetymib. Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg obicetrapibu (w postaci soli półwapniowej) i 10 mg ezetymibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E 460), laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typu A), sodu laurylosiarczan, powidon (K30) (E 1201) mannitol (E 421), krzemu dwutlenek koloidalny, bezwodny (E 551), magnezu stearynian (E 470b)
 - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E 171), glicerolu monokaprylokaprynian, sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172)

Patrz punkt 2 „Lek Evlarco zawiera laktozę i sól”.

Jak wygląda lek Evlarco i co zawiera opakowanie

Evlarco 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane to jasnopomarańczowe, okrągłe tabletki o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym napisem „MD20” po jednej stronie.

Lek Evlarco 10 mg + 10 mg jest dostarczany w blistrach z tworzywa sztucznego/aluminium, w tekturowych pudełkach zawierających 15, 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

A. Menarini International Licensing S.A.
12c Impasse Drosbach
1882 Luxembourg
Luxembourg

Wytwórca

Menarini Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Germany

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN CHEMIE MENARINI
BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 24540950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika
s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 1799 7320

Danmark

A. Menarini International Licensing S.A.
Tlf.: +352 2886261

Malta

A. Menarini International Licensing S.A.
Tel: +352 2886261

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

A. Menarini International Licensing S.A.
Tlf: +352 2886261

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Slovenská republika

A. Menarini International Licensing S.A.
Sími: +352 2886261

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite
S.r.l.
Tel: +39-055 56801

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

A. Menarini International Licensing S.A.
Tel: +352 2886261

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.