

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isovurex, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 60 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe tabletki w kształcie kapsułek (o długości około 8 mm i szerokości około 4 mm) z wytłoczonym oznaczeniem „E10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna

Produkt leczniczy Isovurex 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 lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny.

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

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Produkt leczniczy Isovurex podawany jako lek uzupełniający pacjentom leczonym 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 (ang. *Coronary Heart Disease*, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. *Acute Coronary Syndrome*, ACS).

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Produkt leczniczy Isovurex 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 dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).

Homozygotyczna sitosterolemia (Phytosterolemia)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Dieta powinna być kontynuowana w okresie stosowania produktu leczniczego Isovurex.

Droga podania to podanie doustne. Zalecana dawka to jedna tabletka produktu leczniczego Isovurex, 10 mg raz na dobę. Produkt leczniczy Isovurex można przyjmować o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Isovurex w skojarzeniu ze statyną, należy kontynuować stosowanie wskazanej zwykłej dawki początkowej danej statyny lub już ustalonej wyższej dawki danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania tej statyny.

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

W celu dodatkowej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, produkt leczniczy Isovurex, 10 mg może być stosowany ze statyną, gdyż udowodniono korzystny wpływ takiego połączenia.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza specjalisty.

Dzieci i młodzież w wieku ≥ 6 lat: Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania ezetymibu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Dzieci w wieku < 6 lat: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku < 6 lat. Dane nie są dostępne.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest stosowany doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu ze statyną, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla danego produktu leczniczego.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyny w okresie ciąży i laktacji.

Ezetymib stosowany jednocześnie 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 ezetymibu ze statyną, należy zapoznać się z ChPL dla danego produktu leczniczego.

Enzymy wątrobowe

W badaniach z grupą kontrolną, w których pacjenci przyjmowali ezetymib i statynę, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 x powyżej górnej granicy wartości prawidłowych [GGN]). W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Isovurex 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=9 067) lub symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n=9 077). Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania kolejnych wzrostów poziomu aminotransferaz (≥ 3 x 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 9 000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek randomizowano do grupy leczonej ezetymibem w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n=4 650) lub do grupy przyjmującej placebo (n=4 620) (mediana okresu obserwacji 4,9 roku), częstość występowania kolejnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (> 3 x GGN) wynosiła 0,7% wśród osób przyjmujących ezetymib z symwastatyną i 0,6% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rhabdomiolizy. Większość pacjentów, u których doszło do rhabdomiolizy przyjmowała statyny jednocześnie z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano również występowanie rhabdomiolizy w przypadku monoterapii ezetymibem oraz w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Isovurex z innymi produktami, których związek ze zwiększeniem ryzyka rhabdomiolizy jest znany. Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (ang. *Creatine Phosphokinase*, CPK) przekraczającym 10 razy górną granicę wartości prawidłowych, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania ezetymibu, statyn i wszelkich innych leków równocześnie przyjmowanych przez pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie ezetymibem powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tklności 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=9 067) lub symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n=9 077). 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%, gdzie miopatię zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CPK w surowicy wynoszącej $\geq 10 \times \text{GGN}$ lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CPK wynoszące ≥ 5 i $< 10 \times \text{GGN}$. Częstość występowania rhabdomyolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%, gdzie rhabdomyolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CPK w surowicy wynoszącej $\geq 10 \times \text{GGN}$ i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CPK wynoszące ≥ 5 i $< 10 \times \text{GGN}$ z objawami uszkodzenia nerek lub CPK $\geq 10\,000 \text{ j.m./L}$ bez objawów uszkodzenia nerek (patrz punkt 4.8).

W badaniu klinicznym, w którym ponad 9 000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek randomizowano do grupy leczonej ezetymibem z symwastatyną 20 mg na dobę (n=4 650) lub placebo (n=4 620) (mediana okresu obserwacji 4,9 roku), częstość występowania miopatii/rhabdomyolizy wynosiła 0,2% wśród osób przyjmujących ezetymib z symwastatyną i 0,1% w grupie placebo (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na to, że nie są znane skutki długotrwałego stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania ezetymibu 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 postacią hipercholesterolemii rodzinnej lub z hipercholesterolemią nierodzinną oceniano w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Nie badano jednak wpływu ezetymibu stosowanego w okresie > 12 tygodni w tej grupie wiekowej (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem ezetymibu 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 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniono w badaniu klinicznym z grupą kontrolną 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 miesiączkowego u dziewcząt. Nie przeprowadzono jednak badań dotyczących wpływu stosowania ezetymibu przez okres > 33 tygodni na wzrost i proces dojrzewania płciowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ezetymibu stosowanego jednocześnie z symwastatyną w dawce przekraczającej 40 mg na dobę u dzieci i młodzieży w wieku 10 do 17 lat.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ezetymibu stosowanego jednocześnie z symwastatyną u dzieci i młodzieży w wieku < 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 określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania 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 punkty 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

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

Substancje przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania ezetymibu z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 enzymów z grupy cytochromu P450 metabolizujących leki. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub 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 miała wpływu na jego biodostępność.

Leki zubożniające

Jednoczesne podawanie leków zubożniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za klinicznie istotne.

Kolestyramina

Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronian ezetymibu) o około 55%. Efekt zwiększonej redukcji stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*, LDL-C) po dodaniu ezetymibu 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 około 1,5- i 1,7-krotnie).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu 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). Ryzyko powstawania kamieni w pęcherzyku żółciowym związane z leczeniem ezetymibem nie może być wykluczone.

Statyny

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Cyklosporyna

W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepieniu nerki (klirens kreatyniny > 50 mL/min.), którzy przyjmowali stałą dawkę cyklosporyny, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu stwierdzono 3,4-krotne zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu (zakres od 2,3 do 7,9-krotnie) w porównaniu z grupą osób zdrowych, otrzymujących ezetymib w monoterapii w ramach innego badania (n=17). W innym badaniu u pacjenta po zabiegu przeszczepienia nerki z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, który przyjmował cyklosporynę i wiele innych leków, wykazano 12-krotne 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 cyklosporyny wielkości 100 mg 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 kontrolowanego badania dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie ezetymibem w trakcie stosowania cyklosporyny. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących 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 dotyczące zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których dołączono leczenie ezetymibem. W przypadku dołączenia ezetymibu do terapii z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Jednoczesne stosowanie ezetymibu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy zapoznać się z ChPL dotyczącą danej statyny.

Ciąża

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

Karmienie piersią

Ezetymib 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 ludzkiego.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i 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 ezetymibu do obrotu)

W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni 2 396 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 w badaniach była podobna do częstości ich występowania podczas stosowania placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetymib i placebo.

Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną:

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (n = 2 396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n = 1 159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem podawanym jednocześnie ze statyną (n = 11 308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n = 9 361). Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu ezetymibu 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 jednocześnie ze statyną) lub zgłoszone po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu, w monoterapii lub 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1
Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
--	-----------------------

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka; pokrzywka; wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy
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
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	ból brzucha; biegunka; wzdęcia
Niezbyt często	niestrawność; refluks żołądkowo-przetykowy; 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	ból stawów; skurcze mięśni; ból szyi; ból pleców, osłabienie mięśni; ból kończyn
Częstość nieznana	miopatia/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 ALAT i (lub) AspAT
Niezbyt często	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi; zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby

Ezetymib w skojarzeniu z fenofibratem:

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha (często)

W kontrolowanym placebo klinicznym badaniu wieloośrodkowym, z podwójnie ślepą 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%) istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz ($> 3 \times \text{GGN}$ w kolejnych oznaczeniach) 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 jednocześnie z fenofibratem, po dostosowaniu ekspozycji na leczenie. Natomiast wskaźnik cholecyستکتomii wynosił odpowiednio, dla fenofibratu stosowanego w monoterapii 0,6% (0,0; 3,1) i dla ezetymibu podawanego jednocześnie 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 prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 10 lat) z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej lub hipercholesterolemią nierodziną ($n = 138$) obserwowano zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times \text{GGN}$ w kolejnych oznaczeniach) u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem w porównaniu z 0% osób z grupy placebo. Nie stwierdzono żadnego przypadku zwiększenia CPK ($\geq 10 \times \text{GGN}$). Nie zgłoszono żadnego przypadku miopatii.

W oddzielnym 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 z symwastatyną obserwowano zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times \text{GGN}$ w kolejnych oznaczeniach) w porównaniu z 2% osób (2 pacjentów) z grupy stosującej symwastatynę w monoterapii; podwyższenie stężenia CPK ($\geq 10 \times \text{GGN}$) stwierdzono odpowiednio u 2% (2 pacjentów) i 0% uczestników badania. Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

Badania te 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 ($n = 9\ 067$, przy czym u 6% pacjentów dawkę ezetymibu i symwastatyny zwiększono do 10 mg + 80 mg) lub symwastatyną w dawce 40 mg ($n = 9\ 077$, 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 CPK w surowicy wynoszącą $\geq 10 \times \text{GGN}$ lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CPK wynoszące ≥ 5 i $< 10 \times \text{GGN}$. 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 CPK w surowicy wynoszącą $\geq 10 \times \text{GGN}$ i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i $< 10 \times \text{GGN}$ z objawami uszkodzenia nerek lub CPK $\geq 10\ 000$ j.m./L bez objawów uszkodzenia nerek. Częstość występowania kolejnych wzrostów poziomu aminotransferaz ($\geq 3 \times \text{GGN}$) 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 cholecyستکتomii 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 dotyczącym ochrony serca i nerek (ang. *Study of Heart and Renal Protection*, SHARP) (patrz punkt 5.1) z udziałem ponad 9 000 pacjentów przyjmujących skojarzone leczenie ezetymibem

10 mg z symwastatyną 20 mg na dobę (n = 4 650) lub placebo (n = 4 620), profile bezpieczeństwa były porównywalne w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4,9 roku. W tym badaniu rejestrowano tylko ciężkie działania niepożądane i przypadki rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna (10,4% wśród pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną, 9,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo). Częstość występowania miopatii/rabdomiolizy wynosiła 0,2% w przypadku pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną i 0,1% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz ($> 3 \times \text{GGN}$) stwierdzono u 0,7% pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną w porównaniu z 0,6% pacjentów przyjmujących placebo (Patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie odnotowano statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania określonych wcześniej działań niepożądanych, w tym nowotworów (9,4% w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną, 9,5% w grupie przyjmującej placebo), zapalenia wątroby, operacji usunięcia pęcherzyka żółciowego lub powikłań kamicy żółciowej, lub zapalenia trzustki.

Wpływ leku na parametry laboratoryjne

W badaniach z grupą kontrolną, w których ezetymib był stosowany w monoterapii, częstość występowania istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) asparaginianowej (AspAT) $\geq 3 \times \text{GGN}$ w kolejnych oznaczeniach) była podobna w grupie przyjmujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%). W badaniach z jednoczesnym stosowaniem, częstość występowania wspomnianego uprzednio zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib jednocześnie ze statyną oraz 0,4% w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bez objawów; nie stwierdzano cech zastoju żółci. Aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu przyjmowania leków albo podczas dalszego ich stosowania (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CPK $> 10 \times \text{GGN}$ u 4 spośród 1 674 (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 rabdomiolizy 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>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ezetymib był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których dawkę 50 mg na dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni, a dawkę 40 mg na dobę podawano 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

poważne. W przypadku wystąpienia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów; inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10A X09

Mechanizm działania

Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym. 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 pochodzenia roślinnego). 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 rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu 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 ^{14}C , nie miał zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witaminy A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia są związane proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, natomiast odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*, HDL-C).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną stosowano ezetymib w monoterapii albo w skojarzeniu ze statyną. U pacjentów z hipercholesterolemią zastosowanie ezetymibu powodowało istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu LDL, apolipoproteiny B (ang. *apolipoprotein B*, apo B) oraz triglicerydów, jak również zwiększenie stężenia cholesterolu HDL.

Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo uczestniczyło 769 pacjentów z hipercholesterolemią, którzy przyjmowali statynę w monoterapii i 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). Pacjentów tych przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg lub placebo, w skojarzeniu z aktualnie stosowaną statyną.

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (około 82% pacjentów), istotnie 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%). Również odpowiednie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL było istotnie różne (25% w grupie przyjmujących ezetymib w porównaniu z 4% w grupie placebo). Ponadto dołączenie leczenia ezetymibem do aktualnie przyjmowanej statyny, istotnie zmniejszyło stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie apo B, stężenie triglicerydów i zwiększyło 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.

Przeprowadzono 2 badania z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, grupą kontrolną placebo i okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, w których wzięło udział 1 719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią. W grupie przyjmującej ezetymib w dawce 10 mg stwierdzono istotnie większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (o 13%), stężenia cholesterolu LDL (o 19%), stężenia apo B (14%) i triglicerydów (o 8%) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (o 3%) w porównaniu z grupą placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na osoczowe stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E), a także nie miał wpływu na czas protrombinowy. Podobnie jak inne produkty lecznicze zmniejszające stężenie lipidów, ezetymib nie zaburzał wytwarzania hormonów steroidowych kory nadnerczy.

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (ENHANCE) 720 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną randomizowano do grup leczonych przez 2 lata ezetymibem w dawce wynoszącej 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce wynoszącej 80 mg ($n = 357$) lub symwastatyną w dawce wynoszącej 80 mg ($n = 363$). Głównym celem tego badania było sprawdzenie wpływu stosowania leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną na grubość błony wewnętrznej i środkowej (ang. *Intima-Media Thickness*, IMT) tętnicy szyjnej w porównaniu z monoterapią symwastatyną. Wciąż nie wykazano wpływu tego zastępczego markera na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, zmiana średniej wartości IMT we wszystkich sześciu odcinkach tętnicy szyjnej mierzonej metodą ultrasonografii w projekcji B, nie różnił się istotnie ($p = 0,29$) w obu grupach leczonych. 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 i 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 cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego, apo B, oraz triglicerydów w porównaniu z leczeniem samą symwastatyną w dawce 80 mg. Procentowy wzrost stężenia cholesterolu HDL był podobny w obu grupach leczonych. 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 takiej terapii.

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 (średni wiek 8,3 roku) z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej lub z hipercholesterolemią nierodzinną, u których wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło od 3,74 do 9,92 mmol/L, randomizowano do leczenia ezetymibem w dawce 10 mg lub placebo przez 12 tygodni.

W 12 tygodniu ezetymib spowodował istotne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego (-21% w porównaniu z 0%), cholesterolu LDL (-28% w porównaniu z -1%), apo B (-22% w porównaniu z -1%) i cholesterolu nie-HDL (-26% w porównaniu z 0%) w porównaniu z placebo. Wyniki uzyskane we

wspomnianych dwóch grupach leczonych były zbliżone w odniesieniu do stężeń triglicerydów i cholesterolu HDL (odpowiednio -6% w porównaniu z +8% oraz +2% w porównaniu z +1%).

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą 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 10 do 17 lat (średnia wieku 14,2 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia*, HeFH) i stężeniem wyjściowym cholesterolu LDL 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 otrzymującej 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, 20 lub 40 mg) przez kolejne 20 tygodni.

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

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci w wieku 10 do 17 lat. Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u dzieci w wieku < 10 lat. Nie przeprowadzono oceny długoterminowej skuteczności leczenia ezetymibem u pacjentów poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Badanie IMPROVE-IT było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnie ślepą 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 = 9 067) lub symwastatynę w dawce 40 mg (n = 9 077). 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 = 6 390) 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 pierwszorzędkowy 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 jakiegokolwiek 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 pierwszorzędkowego 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%, $p = 0,016$). Pierwszorzędkowy punkt końcowy wystąpił u 2 572 z 9 067 pacjentów (7-letni wskaźnik Kaplana-Meiera [KM] wynosił 32,72%) w grupie przyjmującej ezetymib z symwastatyną oraz u 2 742 z 9 077 pacjentów (7-letni wskaźnik KM wynosił 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 otrzymującej ezetymib z symwastatyną 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 ezetymibem z symwastatyną na pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy, tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy lub udar mózgu niezakończony zgonem.

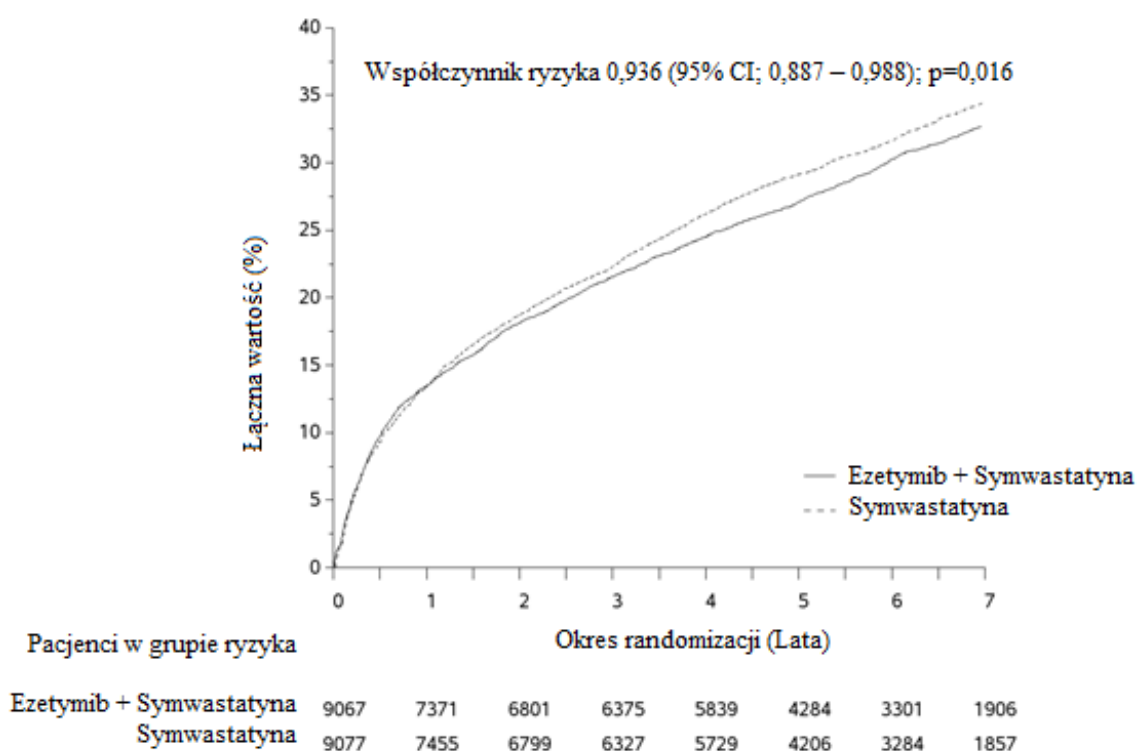


Tabela 2

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

Wynik	Ezetymib + Symwastatyna 10 + 40 mg ^a		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)	2 572	32,72%	2 742	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	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Poważny incydent wieńcowy, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon (z dowolnej przyczyny)	3 089	38,65%	3 246	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 procedura rewaskularyzacji, udar mózgu niezakończony zgonem	2 716	34,49%	2 869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
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%	1 083	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	1 690	21,84%	1 793	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	977	13,13%	1 118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002

sercowego (zakończone i niezakończone zgonem)						
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	1 215	15,36%	1 231	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 niedokrwieny mózgu lub udar niekreślonego rodzaju

Zapobieganie poważnym zdarzeniom naczyniowym w przewlekłej chorobie nerek

Badanie SHARP było wielonarodowym, randomizowanym badaniem, z grupą kontrolną placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 9 438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z których w chwili rozpoczęcia badania 1/3 była poddawana hemodializie. 4 650 pacjentów przydzielono do grupy stosującej kombinację stałej dawki ezetymibu 10 mg i symwastatyny 20 mg, a 4 620 do grupy placebo. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,9 roku. Średnia wieku pacjentów wynosiła 62 lata, 63% uczestników stanowili mężczyźni, 72% osób było rasy białej, u 23% stwierdzono cukrzycę, a w przypadku pacjentów niedializowanych średnia szacunkowa szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) wynosiła 26,5 mL/min/1,73 m². W kryteriach przystąpienia do badania nie uwzględniono parametrów lipidowych. Średnie wyjściowe stężenie frakcji cholesterolu LDL wynosiło 108 mg/dL. Po upływie jednego roku, w tym u pacjentów nie przyjmujących już badanego produktu leczniczego, stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się względem placebo o 26% w grupie leczonej symwastatyną w monoterapii w dawce 20 mg i o 38% w grupie stosującej ezetymib 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg.

Porównaniem pierwotnym określonym w protokole badania SHARP była analiza wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem „poważnych zdarzeń naczyniowych” (zdefiniowanych jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowych, udar mózgu lub jakiegokolwiek procedura rewaskularyzacji) wyłącznie u tych pacjentów przydzielanych w sposób losowy na początku do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną (n = 4 193) lub do grupy placebo (n = 4 191). W analizach wtórnych uwzględniono tę samą kombinację zdarzeń, którą analizowano w całej kohorcie pacjentów przydzielanych w sposób losowy (w chwili rozpoczęcia badania lub po upływie 1 roku) do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną (n = 4 650) lub do grupy placebo (n = 4 620), a także poszczególne składowe tej kombinacji.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że stosowanie ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych (749 pacjentów ze stwierdzonymi zdarzeniami w grupie placebo w porównaniu z 639 przypadkami w grupie leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną), przy czym ryzyko względne zmniejszyło się o 16% (p = 0,001).

Jednakże plan tego badania nie pozwala na odrębną ocenę wpływu ezetymibu na skuteczność w zakresie istotnego zmniejszenia ryzyka występowania poważnych zdarzeń naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

W Tabeli 3 przedstawiono poszczególne zdarzenia opisywane jako poważne incydenty naczyniowe, stwierdzone u pacjentów przydzielanych w sposób losowy. Stosowanie ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu oraz wykonania jakiegokolwiek procedury rewaskularyzacji, przy nieistotnych różnicach liczbowych na korzyść ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną, w odniesieniu do zdarzeń w postaci zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem i zgonu z przyczyn sercowych.

Tabela 3

Poważne zdarzenia naczyniowe stwierdzone u wszystkich przydzielanych w sposób losowy pacjentów w badaniu SHARP^a z podziałem na grupy leczenia

<u>Wynik</u>	Ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną 20 mg (n = 4 650)	<u>Placebo</u> (n = 4 620)	<u>Współczynnik ryzyka</u> (95% CI)	<u>Wartość p</u>
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
Jakikolwiek udar	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Niekrwotoczny 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
Jakakolwiek procedura rewaskularyzacji	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Poważne zdarzenia miażdżycowe (ang. <i>Major Atherosclerotic Events</i> , MAE) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analiza wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem z uwzględnieniem wszystkich uczestników badania SHARP przydzielanych w sposób losowy do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną lub do grupy placebo w chwili rozpoczęcia badania lub po upływie 1 roku

^b MAE: zdefiniowane jako kombinacja zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, zgonu z przyczyn wieńcowych, niekrwotocznego udaru mózgu lub jakiegokolwiek procedury rewaskularyzacji

W przypadku pacjentów, u których wyjściowe stężenie cholesterolu LDL było mniejsze (< 2,5 mmol/L) oraz pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania poddawani byli dializie, całkowite zmniejszenie stężenia frakcji cholesterolu LDL uzyskane za pomocą ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną było mniejsze niż w przypadku pozostałych pacjentów i analogicznie, zmniejszenie ryzyka w obu tych grupach było relatywnie osłabione.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH)

W randomizowanym badaniu, z podwójnie ślełą próbą i z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni wzięło udział 50 pacjentów z rozpoznaniem homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie danych klinicznych i (lub) genetycznych. Pacjenci 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 ze zwiększeniem dawek symwastatyny lub atorwastatyny, stosowanych w monoterapii z 40 do 80 mg.

Sitosterolemia homozygotyczna (phytosterolemia)

W kontrolowanym placebo badaniu, z podwójnie ślełą próbą i randomizacją oraz trwającym 8 tygodni wzięło udział 37 pacjentów z sitosterolemią homozygotyczną. Przydzielono ich losowo do grup przyjmujących produkt leczniczy Isovurex w dawce 10 mg (n = 30) lub placebo (n = 7). Niektórzy

pacjenci przyjmowali także inne leki (np. statyny, żywice). Produkt leczniczy Isovurex 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.

Stenoza aortalna

Badanie dotyczące stosowania symwastatyny i ezetymibu w leczeniu stenozы aortalnej (ang. *Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS*) było to wieloośrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo (mediana czasu trwania 4,4 lata) prowadzone z udziałem 1 873 pacjentów z bezobjawową stenozą aortalną (ang. *Aortic Stenosis, AS*), udokumentowaną na podstawie mierzonej metodą Dopplera wartości szczytowej prędkości przepływu przez zastawkę aortalną mieszczącą się w zakresie od 2,5 do 4,0 m/s. Do badania włączono jedynie pacjentów, w przypadku których stwierdzono brak konieczności stosowania statyn w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju miażdżycy układu sercowo-naczyniowego. Pacjentów randomizowano w stosunku liczbowym 1:1 do grupy przyjmującej placebo lub do grupy leczonej ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był punkt złożony w postaci poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (ang. *Major Cardiovascular Events, MCE*), czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, operacji wymiany zastawki aortalnej (ang. *Aortic Valve Replacement, AVR*), zastoinowej niewydolności serca (ang. *Congestive Heart Failure, CHF*) w następstwie progresji stenozы aortalnej, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, operacji wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (ang. *Coronary Artery Bypass Grafting, CABG*), przeszłokornej interwencji wieńcowej (ang. *Percutaneous Coronary Intervention, PCI*), hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej oraz niekrwotocznego udaru mózgu. Najważniejsze drugoplanowe punkty końcowe stanowiły zestawienia podzbiorów określonych kategorii zdarzeń z pierwszorzędowego punktu końcowego.

W porównaniu z placebo leczenie ezetymibem z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy stwierdzono u 333 pacjentów (35,3%) z grupy leczonej ezetymibem z symwastatyną oraz u 355 pacjentów (38,2%) z grupy placebo (współczynnik ryzyka – HR (ang. *Hazard Ratio*) w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną wynosił 0,96; 95% przedział ufności, 0,83 do 1,12; $p = 0,59$). Operację wymiany zastawki aortalnej przeprowadzono u 267 pacjentów (28,3%) z grupy leczonej ezetymibem z symwastatyną i u 278 pacjentów (29,9%) z grupy placebo (HR, 1,00; 95% przedział ufności, 0,84 do 1,18; $p = 0,97$). Wystąpienie niedokrwienych incydentów sercowo-naczyniowych odnotowano u mniejszej liczby pacjentów z grupy leczonej ezetymibem z symwastatyną ($n = 148$) niż z grupy placebo ($n = 187$) (HR, 0,78; 95% przedział ufności, 0,63 do 0,97; $p = 0,02$), głównie ze względu na mniejszą liczbę osób poddanych operacji wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych.

Nowotwory stwierdzono częściej w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną (105 w porównaniu z 70, $p = 0,01$). Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest niepewne, ponieważ w większym badaniu SHARP całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiły nowotwory (438 w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną w porównaniu z 439 w grupie otrzymującej placebo) nie różniła się. Ponadto w badaniu IMPROVE-IT całkowita liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym nowotworem złośliwym (853 w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną 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 do postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne

stężenia leku (C_{max}) występują w ciągu 1-2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu i w ciągu 4-12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach, które mogą być stosowane do wstrzykiwań

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie ma wpływu na biodostępność ezetymibu podczas stosowania ezetymibu w postaci tabletek 10 mg. Ezetymib można przyjmować z posiłkiem lub bez.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzężanie 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 produktu wykrywanych w osoczu krwi. Stanowią one odpowiednio 10%-20% oraz 80%-90% całkowitego stężenia leku w osoczu krwi. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli usuwane z osocza. Stwierdzono znaczne krążenie jelitowo-wątrobowe tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Eliminacja

Po podaniu doustnym ezetymibu znakowanego węglem C^{14} w dawce 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

Parametry farmakokinetyczne ezetymibu są podobne u dzieci w wieku ≥ 6 lat jak u dorosłych. Brak danych o właściwościach farmakokinetycznych w populacji dzieci w wieku < 6 lat. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży obejmuje pacjentów z HoFH, HeFH 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 (18-45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil działań niepożądanych są porównywalne przy stosowaniu produktu leczniczego Isovurex u osób w wieku podeszłym i u osób młodszych. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawkowania ezetymibu u osób starszych.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnie AUC stężenia całkowitego ezetymibu było zwiększone około 1,7-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14 dniowym badaniu, w którym podawano dawki wielokrotne leku (10 mg raz na dobę) pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh), stwierdzono około 4-krotne zwiększenie średniego AUC całkowitego ezetymibu pomiędzy dobą pierwszą i czternastą w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego 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 Child-Pugh) 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-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi ($n = 9$). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie istotny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego 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 przewlekłego działania toksycznego nie wykazały że jakieś narządy są szczególnie zagrożone takim działaniem. U psów, którym podawano ezetymib przez okres czterech tygodni ($\geq 0,03$ mg/kg m.c. 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 psom podawano lek w dawkach do 300 mg/kg mc. na dobę przez okres jednego roku, 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 produktów leczniczych 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 500-2000 razy większe AUC w odniesieniu do aktywnych metabolitów ezetymibu).

W szeregu testów dotyczących działania ezetymibu przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzono działania genotoksycznego podczas podawania leku pojedynczo lub w skojarzeniu ze statyną. Wyniki długotrwałych badań dotyczących działania rakotwórczego ezetymibu były również ujemne.

Ezetymib nie wykazał 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 m.c. na dobę. W przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu i statyn nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów. Zaobserwowano niewielką liczbę zaburzeń rozwoju kośćca (połączenia trzonów kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych) u ciężarnych samic szczura. W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i lowastatyny stwierdzono działanie letalne na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E 464)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Sodu laurylosiarczan
Celuloza mikrokryształiczna (PH 102)
Krospowidon typ B (E 1202)
Magnezu stearynian (E 470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z polipropylenu (PP) z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz wkładką indukcyjną (wykonaną z masy celulozowej, wosku i aluminium), zawierające 100 tabletek (1 butelka) lub 300 tabletek (3 butelki zawierające po 100 tabletek każda), w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSN Labs Europe Limited
KW20A Corradino Park
Paola, PLA 3000
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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**