

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezetimibe Olpha 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 61,74 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety bílé až téměř bílé barvy, ve tvaru tobolek, ploché, se zkosenými hranami, s vyraženým označením „J7“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Rozměry tablet: délka 8,2 mm, šířka 4,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Ezetimib podávaný spolu s inhibítozem reduktázy HMG-CoA (statinem) je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých není dostatečná odpověď na léčbu samotným statinem.

Ezetimib v monoterapii je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých je statin považován za nevhodný nebo není tolerován.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Ezetimib je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), a to je-li přidán k už probíhající léčbě statinem, nebo je-li jeho užívání zahájeno zároveň se statinem.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (*Homozygous Familial Hypercholesterolaemia*, HoFH)

Ezetimib podávaný spolu se statinem je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s HoFH. Pacienti mohou dostávat i přídatnou terapii (např. aferézu LDL).

Homozygotní sitosterolemie (fytoosterolemie)

Ezetimib je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s homozygotní familiární sitosterolemií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacient musí dodržovat příslušnou hypolipidemickou dietu a musí v této dietě během léčby

ezetimibem pokračovat.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Ezetimibe Olpha 10 mg denně.

Pokud je ezetimib přidán ke statinu, má se pokračovat v podávání buď indikované obvyklé počáteční dávky konkrétního statinu, nebo již stanovené vyšší dávky statinu. V tomto případě se má brát ohled na pokyny pro dávkování konkrétního statinu.

Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Ezetimib 10 mg se může podávat zároveň se statinem pro další snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze, přínos této kombinace byl prokázán.

Podávání spolu se sekvestranty žlučových kyselin

Ezetimib se má podávat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantů žlučových kyselin.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Léčbu je nutno zahájit pod dohledem specialisty.

Děti a dospívající ≥ 6 let: Bezpečnost a účinnost ezetimibu u dětí ve věku 6 až 17 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pokud se ezetimib podává se statinem, je nutno se řídit pokyny pro dávkování daného statinu u dětí.

Děti < 6 let: Bezpečnost a účinnost ezetimibu u dětí ve věku < 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre 5–6 dle Childa a Pughy) není nutno dávku nijak upravovat. Léčba ezetimibem se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (skóre 7–9 dle Childa a Pughy) nebo těžkou (skóre > 9 dle Childa a Pughy) poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek se podává perorálně.

Přípravek Ezetimibe Olpha lze podávat v kteroukoli denní dobu, spolu s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pokud se ezetimib podává spolu se statinem, řiďte se prosím souhrnem údajů o přípravku (SPC) příslušného léčivého přípravku.

Terapie ezetimibem v kombinaci se statinem je kontraindikována během těhotenství a kojení.

Podávání ezetimibu spolu se statinem je kontraindikováno u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětleným přetrvávajícím zvýšením sérových aminotransferáz.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se ezetimib podává spolu se statinem, řiďte se prosím souhrnem údajů o přípravku (SPC) příslušného léčivého přípravku.

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích společného podávání ezetimibu se statinem bylo opakovaně pozorováno zvýšení aminotransferáz (≥ 3 násobek horní hranice normálních hodnot [*upper limit of normal*, ULN]). Pokud se ezetimib podává současně se statinem, je nutno provést při zahájení terapie jaterní testy a řídit se doporučeními pro daný statin (viz bod 4.8).

Ve studii IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bylo randomizováno 18 144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené kombinací ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg denně ($n = 9\,067$) nebo 40 mg simvastatinu denně ($n = 9\,077$). Během mediánu doby sledování 6,0 let byla incidence následných zvýšení hladin aminotransferáz (≥ 3 násobek ULN) 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu (viz bod 4.8).

V kontrolované klinické studii, kde bylo více než 9 000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně ($n = 4\,650$) nebo do skupiny léčené placebem ($n = 4\,620$) (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence následných zvýšení aminotransferáz (> 3 násobek ULN) 0,7 % u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,6 % u placeba (viz bod 4.8).

Kosterní svalstvo

V rámci zkušeností s ezetimibem po uvedení na trh byly popsány případy myopatie a rabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rabdomyolýzy, užívala statin společně s ezetimibem. Nicméně velmi vzácně byla rabdomyolýza popisována při monoterapii ezetimibem a také velmi vzácně při přidání ezetimibu k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rabdomyolýzy. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) na > 10 násobek ULN, je nutno ezetimib, jakýkoliv statin a veškeré tyto jiné léky, které pacient současně užívá, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba ezetimibem, je nutno upozornit na riziko myopatie a požádat je, aby urychleně informovali lékaře o případné nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

Ve studii IMPROVE-IT bylo randomizováno 18 144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg denně ($n = 9\,067$) nebo 40 mg simvastatinu denně ($n = 9\,077$). Během mediánu doby sledování 6,0 let byla incidence myopatie u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové kreatinkinázy (CK) ≥ 10 násobek ULN nebo s CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo CK $\geq 10\,000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození (viz bod 4.8).

V klinické studii, kde bylo více než 9 000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně ($n = 4\,650$) nebo do skupiny léčené placebem ($n = 4\,620$) (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence myopatie/rabdomyolýzy 0,2 % u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,1 % u placeba (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se ezetimib u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost ezetimibu u pacientů ve věku 6 až 10 let s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií byla hodnocena ve 12týdenní placebem kontrolované klinické studii. Účinky ezetimibu při době léčby delší než 12 týdnů nebyly u této věkové skupiny studovány (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Ezetimib nebyl studován u pacientů mladších než 6 let věku (viz body 4.2 a 4.8).

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného se simvastatinem pacientům ve věku 10 až 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla hodnocena v kontrolované klinické studii u dospívajících chlapců (Tannerův stupeň II nebo vyšší) a u dívek, které byly alespoň jeden rok po první menstruaci.

V této omezené kontrolované studii obecně nebyl u dospívajících chlapců a dívek zjištěn žádný detekovatelný vliv na růst nebo pohlavní vyhrávací, ani žádný vliv na délku menstruačního cyklu u dívek. Účinky ezetimibu na růst a pohlavní vyhrávací při trvání léčby > 33 týdnů však nebyly studovány (viz body 4.2. a 4.8).

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyly u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let hodnoceny.

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného společně se simvastatinem nebyla studována u pediatrických pacientů mladších než 10 let věku (viz body 4.2 a 4.8).

Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let ohledně snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyly stanoveny.

Při podezření na cholelitiázu se pacientům dostávajícím ezetimib a fenofibrát indikují vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Cyklosporin

Pokud je užíván cyklosporin, je třeba dbát opatrnosti při zahájení podávání ezetimibu. U pacientů užívajících ezetimib a cyklosporin je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se ezetimib přidá k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (*International Normalized Ratio*, INR) (viz bod 4.5).

Pomocná látka

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Ezetimibe Olpha obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a

3A4 nebo N-acetyltransferázou.

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib při současném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, perorálních kontraceptiv (ethinylestadiolu a levonorgestrelu), glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin podávaný současně s ezetimibem neměl na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv.

Antacida

Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv. Snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Kolestyramin

Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) se jako důsledek přidání ezetimibu ke kolestyraminu může touto interakcí oslabit (viz bod 4.2).

Fibráty

U pacientů dostávajících fenofibrát a ezetimib si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8).

Při podezření na cholelitiázu se pacientům dostávajícím ezetimib a fenofibrát indikují vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz bod 4.8).

Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát v uvedeném pořadí).

Současné podávání ezetimibu s jinými fibráty nebylo studováno.

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči vedoucí k cholelitiáze. Ve studiích prováděných na zvířatech ezetimib někdy zvýšil hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči (viz bod 5.3), ne však u všech druhů. Litogenní riziko spojené s terapeutickým použitím ezetimibu nelze vyloučit.

Statiny

Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Cyklosporin

Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé 10mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3–7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n = 17). V odlišné studii, vedené u pacienta po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou medikaci, se projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve studii se zkříženým uspořádáním (crossover) ve dvou obdobích, která se provedla s 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC cyklosporinu (v rozmezí od 10% snížení do 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100 mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Při zahájení léčby ezetimibem u pacientů léčených cyklosporinem je třeba dbát opatrnosti. U pacientů užívajících ezetimib a cyklosporin je potřeba sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný statisticky významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii s 12 zdravými muži. Po uvedení na trh však byly hlášeny případy zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících ezetimib přidáný k warfarinu nebo fluindionu. Pokud je ezetimib přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, musí být INR patřičně sledován (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ezetimib podávaný spolu se statinem je kontraindikován během těhotenství a kojení (viz bod 4.3), prosím, seznamte se s SPC konkrétního statinu.

Těhotenství

Podávání ezetimibu těhotným ženám lze zvážit, pouze pokud je to nezbytně nutné. Ohledně použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie na zvířatech zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryofetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek ezetimibe se v období kojení nemá podávat. Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita

O vlivu ezetimibu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je však nutno vzít v úvahu, že byla hlášena závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků (klinické studie a zkušenosti po uvedení na trh)

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2 396 pacientům, spolu se statinem 11 308 pacientům nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků byla u ezetimibu podobná jako u placeba. Podobně četnost vysazení pro nežádoucí účinky ezetimibu a placeba byla srovnatelná.

Ezetimib podávaný samostatně nebo společně se statinem:

U pacientů užívajících ezetimib samostatně (n = 2 396) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u placeba (n = 1 159), nebo u pacientů užívajících ezetimib současně se statinem (n = 11 308) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u statinu podávaného samostatně (n = 9 361). Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh byly odvozeny z hlášení týkajících se ezetimibu podávaného v monoterapii nebo se statinem. Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s ezetimibem (v monoterapii nebo při společném podávání se statinem) anebo nežádoucí účinky ezetimibu podávaného samostatně nebo společně se statinem, které byly hlášeny po uvedení na trh, jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.

Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	přecitlivělost; včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Není známo	deprese
Poruchy nervového systému	
Časté	bolest hlavy
Méně časté	parestezie
Není známo	závrať
Cévní poruchy	
Méně časté	návaly horka; hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	kašel
Není známo	dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
Časté	bolest břicha; průjem; flatulence
Méně časté	dyspepsie; refluxní choroba jícnu; nauzea; sucho v ústech; gastritida
Není známo	pankreatitida; zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	hepatitida; cholelitiáza; cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	pruritus; vyrážka; kopřivka
Není známo	erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	myalgie
Méně časté	artralgie; svalové spasmy; bolest krku; bolest zad; svalová slabost; bolest končetin
Není známo	myopatie/rabdomyolýza (viz bod 4.4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	únava
Méně časté	bolest na hrudi; bolest; astenie; periferní edém
Vyšetření	
Časté	zvýšení ALT a/nebo AST
Méně časté	zvýšení CPK v krvi; zvýšení gamma-glutamyltransferázy; abnormální hodnoty testu jaterních funkcí

Ezetimib podávaný společně s fenofibrátem

Gastrointestinální poruchy: bolest břicha (časté)

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů se smíšenou hyperlipidemií se léčilo 625 pacientů po dobu až 12 týdnů a 576 pacientů po dobu až jednoho roku. V této studii 172 pacientů léčených ezetimibem a fenofibrátem dokončilo 12 týdnů léčby a 230 pacientů léčených ezetimibem a fenofibrátem (včetně 109 pacientů, kteří dostávali ezetimib samostatně prvních 12 týdnů) dokončilo 1 rok léčby. Tato studie nebyla navržena pro porovnání léčebných skupin z hlediska vzácných příhod. Výskyt (95% CI) klinicky významných zvýšení (> 3násobek ULN, vyskytující se po sobě) sérových aminotransferáz dosáhl po korekci na expozici

lčbě při monoterapii fenofibrátem 4,5 % (1,9–8,8) a při podávání ezetimibu spolu s fenofibrátem 2,7 % (1,2–5,4). Odpovídající výskyt cholecystektomie dosáhl při monoterapii fenofibrátem 0,6 % (0,0–3,1) a při podávání ezetimibu spolu s fenofibrátem 1,7 % (0,6–4,0) (viz body 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace (ve věku 6 až 17 let)

Ve studii zahrnující pediatrické pacienty (ve věku 6 až 10 let) s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n = 138) byla zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) pozorována u 1,1 % pacientů (1 pacient) léčených ezetimibem ve srovnání s 0 % ve skupině léčené placebem. Neobjevilo se žádné zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

V samostatné studii zahrnující dospívající pacienty (ve věku 10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 248) byla u 3 % pacientů (4 pacienti) léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorována zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; u zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN) byly tyto hodnoty v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Tyto studie nebyly zaměřené na porovnání vzácných nežádoucích účinků.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Ve studii IMPROVE-IT (viz bod 5.1), která zahrnovala 18 144 pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg (n = 9 067, z toho 6 % bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg) nebo simvastatinem v dávce 40 mg (n = 9 077, z toho 27 % bylo titrováno na 80 mg simvastatinu), byly bezpečnostní profily během mediánu doby sledování 6,0 let podobné. Kvůli výskytu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 10,6 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a 10,1 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence myopatie byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN nebo s CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo s; CK $\geq 10\,000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození. Incidence následných zvýšení hladin aminotransferáz (≥ 3 násobek ULN) byla 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu (viz bod 4.4). Nežádoucí účinky související se žlučníkem byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a u 3,5 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence hospitalizace kvůli cholecystektomii byla v obou skupinách 1,5 %. Rakovina (definovaná jako jakákoli nová malignita) byla během studie diagnostikována u 9,4 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem oproti 9,5 % pacientů léčených simvastatinem.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii „*Study of Heart and Renal Protection*“ (SHARP) (viz bod 5.1), která zahrnovala více než 9 000 pacientů léčených fixní dávkou ezetimibu 10 mg se simvastatinem 20 mg denně (n = 4 650) nebo placebem (n = 4 620), byly po dobu sledování s mediánem trvání 4,9 roku bezpečnostní profily srovnatelné. V této studii byly zaznamenávány pouze závažné nežádoucí účinky a ukončení léčby kvůli jakýmkoli nežádoucím účinkům. Míry ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků byly srovnatelné (10,4 % u pacientů léčených ezetimibem se simvastatinem, 9,8 % u pacientů léčených placebem). Incidence myopatie/rabdomyolýzy byla 0,2 % u pacientů léčených ezetimibem se simvastatinem a 0,1 % u pacientů léčených placebem. Následné zvýšení aminotransferáz (> 3 násobek ULN) se vyskytlo u 0,7 % pacientů léčených ezetimibem v kombinaci se simvastatinem v porovnání s 0,6 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.4). V této studii nebyla žádná statisticky významná zvýšení incidence předem specifikovaných nežádoucích účinků, včetně rakoviny (9,4 % u ezetimibu se simvastatinem, 9,5 % u placeba), hepatitidy, cholecystektomie nebo komplikací žlučnickových kamenů či pankreatitidy.

Laboratorní hodnoty:

V kontrolovaných klinických studiích monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení sérových aminotransferáz (ALT a/nebo AST $\geq$ 3násobek ULN, opakovaně) podobná u ezetimibu (0,5 %) i placebo (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem, a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou, a vrátila se po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k výchozím hodnotám (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK $>$ 10násobek ULN hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu vs. 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem vs. 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rhabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dní, nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní, bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanů a myši a 3 000 mg/kg u psů pozorována žádná toxicita.

Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem; většina nebyla spojena s nežádoucími příhodami. Hlášené nežádoucí příhody nebyly závažné. V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné látky upravující hladinu lipidů, ATC kód: C10AX09

Mechanismus účinku

Ezetimib patří mezi hypolipidemické látky nové skupiny, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a dohromady tyto rozdílné mechanismy zajišťují vzájemně se doplňující snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální

absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

Farmakodynamické účinky

Byla provedena řada preklinických studií s cílem zjistit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triacylglycerolů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tukách rozpustných vitamínů A a D.

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C, a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C.

Podání ezetimibu zároveň se statinem účinně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze.

Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích ezetimib podávaný jako monoterapie nebo spolu se statinem významně snižoval celkový cholesterol (total-C), cholesterol s nízkou hustotou lipoproteinu (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) a triacylglyceroly (TG) a zvyšoval cholesterol s vysokou hustotou lipoproteinu (HDL-C) u pacientů s hypercholesterolemií.

Primární hypercholesterolemie

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo 769 pacientů s hypercholesterolemií, kteří již dostávali statin v monoterapii, a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování hladin cholesterolu (*National Cholesterol Education Program*, NCEP) – (2,6–4,1 mmol/l, 100–160 mg/dl, podle výchozích charakteristik) randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib 10 mg nebo placebo navíc k již probíhající léčbě statiny.

U pacientů, kteří byli léčeni statiny a neměli při výchozím vyšetření cílovou hodnotu LDL-C (přibližně 82 %), dosáhlo významně více pacientů randomizovaných do skupiny s podáváním ezetimibu svých cílových hodnot LDL-C v závěru studie, ve srovnání s pacienty randomizovanými do skupiny s placebem, a to 72 % (skupina s ezetimibem) a 19 % (skupina s placebem). Odpovídající snížení hladin LDL-C byla značně odlišná (25 % u ezetimibu oproti 4 % u placeba). Navíc ezetimib, přidáný k již probíhající terapii statinem, významně snížil hladinu celkového cholesterolu, Apo B, TG a zvýšil HDL-C, ve srovnání s placebem. Ezetimib nebo placebo přidané ke statinové terapii snížily průměrné hodnoty C-reaktivního proteinu o 10 % nebo 0 % oproti výchozí hodnotě, v uvedeném pořadí.

Ve dvou dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích s 1 719 pacienty s primární hypercholesterolemií, ezetimib v dávce 10 mg značně snížil, ve srovnání s placebem, hladinu celkového cholesterolu (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %). Navíc ezetimib neměl žádný vliv na plazmatické koncentrace v tukách rozpustných vitamínů A, D a E, neměl žádný vliv na protrombinový čas a stejně jako ostatní látky snižující lipidy, nenarušil produkci adrenokortikálního steroidního hormonu.

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii (ENHANCE) bylo randomizováno 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií do skupiny léčené po dobu 2 let ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg (n = 357) nebo simvastatinem v dávce 80 mg (n = 363). Primárním cílem studie bylo zjištění účinku léčby kombinace ezetimib/simvastatin na tloušťku intimy a medie karotidy (*intima-media thickness*, IMT) v porovnání s monoterapií simvastatinem. Vliv tohoto náhradního markeru na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stále není prokázán.

Primární cílový ukazatel, změna průměrné hodnoty IMT ve všech šesti segmentech karotidy, se mezi oběma léčenými skupinami významně nelišil (p = 0,29), jak bylo změřeno pomocí ultrazvuku v B-modu. U ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg nebo u samotného simvastatinu v dávce 80 mg se za 2 roky trvání studie tloušťka intimy-medie zvětšila o 0,0111 mm, respektive o 0,0058 mm (výchozí průměrná hodnota IMT karotidy 0,68 mm, respektive

0,69 mm).

Ezetimib v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg snižoval LDL-C, celkový cholesterol, Apo B a TG významně více než samotný simvastatin v dávce 80 mg. Procentuální vzestup HDL-C byl v obou léčených skupinách podobný. Nežádoucí účinky hlášené u ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg byly konzistentní s jeho známým bezpečnostním profilem.

Pediatrická populace

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované studii bylo 138 pacientů (59 chlapců a 79 dívek) ve věku 6 až 10 let (průměrný věk 8,3 roku) s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (*heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH) s výchozími hladinami LDL-C mezi 3,74 a 9,92 mmol/l randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem 10 mg nebo placebem po dobu 12 týdnů.

Ve 12. týdnu ezetimib v porovnání s placebem významně snižoval celkový cholesterol (-21 % vs. 0 %), LDL-C (-28 % vs. -1 %), Apo-B (-22 % vs. -1 %) a non-HDL-C (-26 % vs. 0 %). Výsledky obou léčebných skupin byly pro TG a HDL-C podobné (-6 % vs. +8 %, a +2 % vs. +1 %, v uvedeném pořadí).

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované studii bylo 142 chlapců (Tannerův stupeň II a vyšší) a 106 dívek po první menstruaci, ve věku 10 až 17 let (průměrný věk 14,2 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) s výchozími hodnotami LDL-C mezi 4,1 a 10,4 mmol/l, randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) nebo do skupiny léčené simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) samotným po dobu 6 týdnů, do skupiny léčené kombinací ezetimibu a 40 mg simvastatinu nebo do skupiny léčené 40 mg simvastatinu samotného po dobu dalších 27 týdnů a do skupiny léčené v otevřeném uspořádání ezetimibem a simvastatinem (10 mg, 20 mg nebo 40 mg) po následujících 20 týdnů.

V 6. týdnu ezetimib v kombinaci se simvastatinem (všechny dávky) v porovnání se simvastatinem (všechny dávky) samotným významně snižoval celkový cholesterol (38 % vs. 26 %), LDL-C (49 % vs. 34 %), Apo-B (39 % vs. 27 %) a non-HDL-C (47 % vs. 33 %). Výsledky TG a HDL-C (-17 % vs. -12 % a +7 % vs. +6 %, v uvedeném pořadí) byly u obou skupin podobné. Ve 33. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky v 6. týdnu, přičemž významně více pacientů léčených kombinací ezetimibu a 40 mg simvastatinu (62 %) dosáhlo ideálního cíle NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) ohledně LDL-C v porovnání s pacienty léčenými 40 mg simvastatinu (25 %). V 53. týdnu, což byl konec otevřeného prodloužení studie, byly účinky na parametry lipidů zachovány.

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyla u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let hodnocena. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného současně se simvastatinem nebyla u pediatrických pacientů ve věku < 10 let hodnocena. Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let ohledně snižování morbidit a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Studie „IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial“ (IMPROVE-IT) byla multicentrická randomizovaná dvojité zaslepená, aktivně kontrolovaná studie, do níž bylo zařazeno 18 144 pacientů během 10 dnů po hospitalizaci kvůli akutnímu koronárnímu syndromu (AKS; buď akutnímu infarktu myokardu, nebo nestabilní angině pectoris). Hladina LDL-C při projevení AKS byla ≤ 3,2 mmol/l (≤ 125 mg/dl) u pacientů, kteří neužívali hypolipidemickou léčbu, nebo ≤ 2,6 mmol/l (≤ 100 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu. Všichni pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg (n = 9 067) nebo simvastatinem 40 mg (n = 9 077) a sledováni po mediánu doby sledování 6,0 let.

Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390),

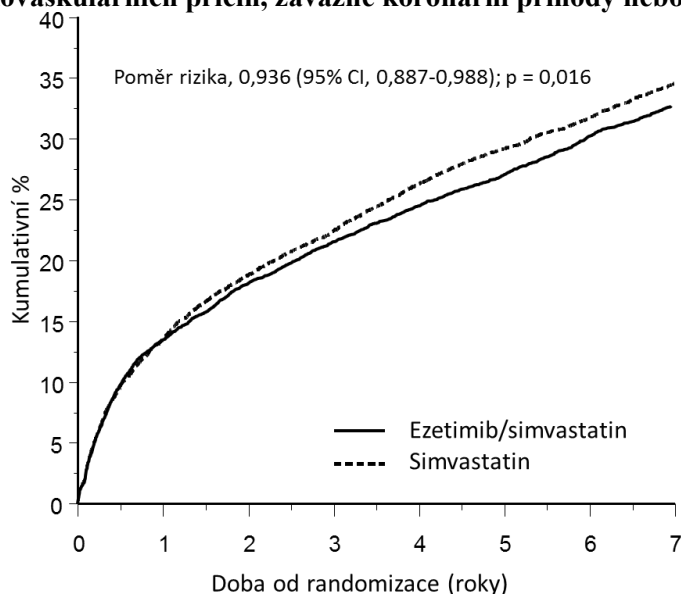
a 2,6 mmol/l (101 mg/dl) u těch, kteří předtím nedostávali hypolipidemickou léčbu (n = 11 594). Před hospitalizací kvůli příhodě AKS kvalifikující ke vstupu do studie užívalo 34 % pacientů statin. Po jednom roce byla průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) ve skupině s ezetimibem/simvastatinem a 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) ve skupině se samotným simvastatinem. Hladiny lipidů byly obecně získány u pacientů, kteří pokračovali v léčbě v rámci studie.

Primárním cílovým ukazatelem byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, závažných koronárních příhod (*major coronary events*, MCE - definované jako nefatální infarkt myokardu, popsaná nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, nebo jakákoli koronární revaskularizace prováděná nejdříve 30 dní po randomizaci) a nefatální cévní mozkovou příhodu. Studie prokázala, že léčba ezetimibem přidaným k simvastatinu ve srovnání se samotným simvastatinem poskytuje rostoucí přínos ve formě snížení výskytu primárního cílového ukazatele složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, MCE a nefatální cévní mozkové příhody (relativní snížení rizika je 6,4 %, $p = 0,016$). Primární cílový ukazatel se vyskytl u 2 572 z 9 067 pacientů ze skupiny s ezetimibem/simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle Kaplan-Meierovy (KM) metody 32,72 %) a u 2 742 z 9 077 pacientů ze skupiny se samotným simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle KM metody 34,67 %). (Viz Graf 1 a Tabulka 2) Předpokládá se, že podobný rostoucí přínos poskytuje také kombinace s jinými statiny účinnými ve snižování rizika kardiovaskulárních příhod. Celková úmrtnost se v této vysoce rizikové skupině nezměnila (viz Tabulka 2).

Ve studii byl pozorován celkový přínos pro všechny typy cévní mozkové příhody, nicméně bylo zaznamenáno malé nesignifikantní zvýšení rizika u hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným simvastatinem (viz Tabulka 2). Riziko hemoragické cévní mozkové příhody pro ezetimib podávaný se statiny s vyšší účinností nebylo hodnoceno v dlouhodobých studiích.

Léčebný účinek kombinace ezetimib/simvastatin byl obecně konzistentní napříč celkovými výsledky mnoha podskupin, dělených podle pohlaví, věku, rasy, diabetu mellitu v anamnéze, počáteční hladiny lipidů, předchozí léčby statiny, cévní mozkové příhody v anamnéze a hypertenze.

Graf 1: Účinek ezetimibu/simvastatinu na primární cílový ukazatel složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, závažné koronární příhody nebo nefatální cévní mozkové příhody



Subjekty s KV rizikem							
Ezetimib/simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301
Simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284
							1 857

Tabulka 2 Závažné kardiovaskulární příhody podle skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatin 40 mg ^b (n = 9 077)		Poměr rizika (95% CI)	p- hodnota
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primární složený cílový ukazatel účinnosti						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, závažné koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundární složený cílový ukazatel účinnosti						
Úmrtí z důvodu ICHS, nefatální infarkt myokardu, urgentní koronární revaskularizace po 30 dnech	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Závažná koronární příhoda, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí (z jakékoli příčiny)	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, jakákoli revaskularizace, nefatální cévní mozková příhoda	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Složky primárního složeného cílového ukazatele a vybrané cílové ukazatele účinnosti (první výskyt dané příhody v jakékoli chvíli)						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Závažná koronární příhoda:						
nefatální infarkt myokardu	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
koronární revaskularizace po 30 dnech	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Infarkt myokardu (fatální i nefatální)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Cévní mozková příhoda (fatální i nefatální)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
nehemoragická cévní mozková příhoda ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
hemoragická cévní mozková příhoda	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930; 2,040)	0,110

Úmrtí z jakékoli příčiny	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782
--------------------------	-------	---------	-------	---------	-------------------------	-------

^a 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg.

^b 27 % pacientů bylo titrováno na simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meierův odhad pro 7 let.

^d zahrnuje ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo cévní mozkovou příhodu neurčeného typu.

Prevence závažných cévních příhod při chronickém onemocnění ledvin

Studie „Study of Heart and Renal Protection“ (SHARP) byla mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studií provedenou na 9 438 pacientech s chronickým onemocněním ledvin, z nichž třetina byla při zahájení studie na dialýze. Do skupiny léčené fixní kombinací ezetimibu 10 mg se simvastatinem 20 mg bylo randomizováno celkem 4 650 pacientů a do skupiny léčené placebem 4 620 pacientů, přičemž medián doby sledování pacientů byl 4,9 roku. Průměrný věk pacientů byl 62 let, přičemž 63 % z nich byli muži, 72 % běloši, 23 % diabetici, přičemž u těch pacientů, kteří nebyli na dialýze, byl průměr odhadované rychlosti glomerulární filtrace (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Kritéria pro zařazení týkající se lipidů nebyla stanovena. Průměrná hodnota LDL-C při zařazení byla 108 mg/dl. V porovnání s placebem došlo po jednom roce, a to i u pacientů, kteří již nepodstupovali hodnocenou léčbu, ke snížení LDL-C o 26 % u samotného simvastatinu 20 mg a o 38 % u ezetimibu 10 mg v kombinaci se simvastatinem 20 mg.

Primárním porovnáním specifikovaným v protokolu studie SHARP byla analýza léčených dle záměru (*intention-to-treat analysis*) s ohledem na "závažné cévní příhody" (definované jako nefatální infarkt myokardu nebo úmrtí z kardiálních příčin, cévní mozková příhoda nebo jakákoli revaskularizace) pouze u těch pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené ezetimibem se simvastatinem (n = 4 193) nebo placebem (n = 4 191). Sekundární analýzy zahrnovaly stejný složený cílový ukazatel analyzovaný u celé kohorty randomizované (na začátku studie nebo po 1 roce) do skupiny léčené ezetimibem společně se simvastatinem (n = 4 650) nebo placebem (n = 4 620), stejně jako komponenty tohoto složeného ukazatele.

Analýza primárního cílového ukazatele prokázala, že ezetimib v kombinaci se simvastatinem významně snižoval riziko závažných cévních příhod (749 pacientů s příhodami ve skupině léčené placebem oproti 639 ve skupině léčené ezetimibem a simvastatinem) s relativním snížením rizika 16 % (p = 0,001).

Uspořádání této studie nicméně neumožnilo zjistit samostatný podíl monokomponentního ezetimibu na účinnosti, jež vedla k významnému snížení rizika závažných cévních příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Jednotlivé komponenty závažných cévních příhod u všech randomizovaných pacientů jsou uvedeny v Tabulce 3. Ezetimib v kombinaci se simvastatinem významně snižoval riziko cévní mozkové příhody a jakékoli revaskularizace při nevýznamných numerických rozdílech upřednostňujících ezetimib v kombinaci se simvastatinem při nefatálním infarktu myokardu a úmrtí z kardiálních příčin.

Tabulka 3 Závažné cévní příhody dle léčené skupiny u všech randomizovaných pacientů ve studii SHARP^a

<u>Výsledek</u>	Ezetimib 10 mg kombinovaný se simvastatinem 20 mg (n = 4650)	<u>Placebo</u> (n = 4620)	<u>Poměr rizik</u> <u>(95% CI)</u>	<u>p-hodnota</u>
Závažné cévní příhody	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nefatální infarkt myokardu	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12

Úmrtí z kardiálních příčin	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jakákoli cévní mozková příhoda	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragická cévní mozková příhoda	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragická cévní mozková příhoda	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jakákoli revaskularizace	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Závažné aterosklerotické příhody ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aAnalýza podle původního léčebného záměru (Intention-to-treat analysis) u všech pacientů studie SHARP randomizovaných do skupiny léčené ezetimibem v kombinaci se simvastatinem nebo placebem buď na začátku studie, nebo po 1 roce

^bZávažné cévní příhody; definovány jako složený ukazatel zahrnující nefatální infarkt myokardu, úmrtí z koronárních příčin, nehemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo jakoukoli revaskularizaci

Absolutní snížení LDL cholesterolu dosažené podáním ezetimibu v kombinaci se simvastatinem bylo nižší u pacientů s nižší výchozí hladinou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a pacientů, kteří byli při vstupu do studie na dialýze, než u ostatních pacientů a odpovídající snížení rizika u těchto dvou skupin bylo méně výrazné.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Do dvojité zaslepené, randomizované 12týdenní studie bylo zařazeno 50 pacientů s klinickou a/nebo genotypovou diagnózou HoFH, kteří dostávali atorvastatin nebo simvastatin (40 mg), současně s LDL aferézou nebo bez ní. Ezetimib, podávaný spolu s atorvastatinem (40 nebo 80 mg) nebo se simvastatinem (40 nebo 80 mg) statisticky významně snížil LDL-C o 15 %, ve srovnání se zvýšením dávky simvastatinu nebo atorvastatinu v monoterapii ze 40 na 80 mg.

Homozygotní sitosterolemie (fitosterolaemie)

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované 8týdenní studii bylo 37 pacientů s homozygotní sitosterolemií randomizováno do skupin, které dostávaly ezetimib 10 mg (n = 30) nebo placebo (n = 7). Některým pacientům byly podávány další léky (např. statiny, pryskyřice). Ezetimib významně snížil hladiny dvou hlavních rostlinných sterolů, sitosterolu (o 21 %) a kampesterolu (o 24 %) oproti výchozím hodnotám. Vliv snižování sitosterolu na morbiditu a mortalitu v populaci není znám.

Stenóza aorty

Studie „The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis“ (SEAS) byla multicentrickou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studií s mediánem doby trvání 4,4 roku, která se prováděla na 1 873 pacientech s asymptomatickou stenózou aorty (AS), doloženou Dopplerem měřenou maximální průtokovou rychlostí v aortě v rozmezí od 2,5 do 4,0 m/s. Do studie byli zařazeni pouze pacienti, u kterých se nemělo za to, že potřebují léčbu statiny za účelem snížení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené placebem nebo ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 40 mg denně.

Primárním cílovým ukazatelem byla kombinace závažných kardiovaskulárních příhod (*major cardiovascular event*, MCE) sestávajících z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, chirurgické náhrady aortální chlopně (*aortic valve replacement*, AVR), městnavého srdečního selhání (*congestive heart failure*, CHF) v důsledku progresu AS, nefatálního infarktu myokardu, koronárního arteriálního bypassu (*coronary artery bypass grafting*, CAGB), perkutánní koronární intervence (PCI), hospitalizace kvůli nestabilní angině pectoris a nehemoragické cévní mozkové příhody. Klíčovými sekundárními cílovými ukazateli byla kombinace podskupin kategorií příhod primárního cílového ukazatele.

V porovnání s placebem kombinace ezetimib/simvastatin v dávce 10 mg/40 mg významně nesnižovala riziko MCE. Primární výsledek se objevil u 333 pacientů (35,3 %) ve skupině léčené kombinací

ezetimib/simvastatin a u 355 pacientů (38,2 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizika ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin, 0,96; 95% interval spolehlivosti, 0,83 až 1,12; $p = 0,59$). Náhrada aortální chlopně byla provedena u 267 pacientů (28,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin a u 278 pacientů (29,9 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizika, 1,00; 95% interval spolehlivosti, 0,84 až 1,18; $p = 0,97$). Méně pacientů bylo postiženo ischemickými kardiovaskulárními příhodami ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin ($n = 148$), než ve skupině léčené placebem ($n = 187$) (poměr rizika, 0,78; 95% interval spolehlivosti, 0,63 až 0,97; $p = 0,02$), zejména díky menšímu počtu pacientů, kterým byl zaveden koronární arteriální bypass.

Ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin se vyskytla častěji rakovina (105 oproti 70, $p = 0,01$). Klinická relevance tohoto zjištění není jasná, protože ve větší studii SHARP se celkový počet pacientů s jakoukoli zjištěnou rakovinou (438 ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin oproti 439 ve skupině léčené placebem) nelišil. Navíc ve studii IMPROVE-IT se celkový počet pacientů s jakoukoli novou malignitou signifikantně nelišil (853 ve skupině s ezetimibem/simvastatinem oproti 863 ve skupině s simvastatinem), a proto zjištění studie SEAS nemohla být studii SHARP, ani studii IMPROVE-IT potvrzena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se ezetimib rychle vsřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) se dosahuje během 1 až 2 hodin u ezetimibu-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Současné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) nemělo na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv, pokud se podal ve formě 10mg tablety ezetimibu. Ezetimib lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Distribuce

Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě (v uvedeném pořadí).

Biotransformace

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou glukuronidové konjugace (reakce II. fáze), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky, které lze zjistit v plazmě, a představují přibližně 10–20 % a 80–90 % celkového množství léčivé látky v plazmě (v uvedeném pořadí). Jak ezetimib, tak i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální recyklací. Poločas pro ezetimib a ezetimib-glukuronid je přibližně 22 hodin.

Eliminace

Po perorálním podání ^{14}C -ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Speciální populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika ezetimibu je u dětí (≥ 6 let věku) i u dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci < 6 let věku nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH, HeFH nebo sitosterolemií.

Starší pacienti

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší

než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.

Porucha funkce jater

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre 5–6 podle Childa a Pugh) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve 14denní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre 7–9 podle Childa a Pugh) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci přibližně čtyřnásobná. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (skóre > 9 podle Childa a Pugh) se nedoporučuje těmto pacientům ezetimib podávat (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ($n = 8$; průměrná hodnota $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci ($n = 9$) zvětšena přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat.

Další pacient v dané studii (po transplantaci ledvin, který dostával více léčivých přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně 20 %) než u mužů. Snížení LDL-C a profil bezpečnosti jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutno dávku podle pohlaví nijak upravovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech hodnotící chronickou toxicitu ezetimibu nezjistily žádné cílové orgány pro toxické účinky. U psů, jimž byl podáván po dobu 4 týdnů ezetimib ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/den}$), se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšila 2,5 až 3,5krát. V jednoleté studii u psů, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den , však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto dat pro člověka není znám. Litogenní riziko v souvislosti s terapeutickým používáním ezetimibu nelze vyloučit.

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky typicky dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo.

Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším, než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, nebyl zjištěn ani teratogenní účinek u potkanů nebo králíků, ani účinek na prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky $1\,000 \text{ mg/kg/den}$, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu a statinů nemělo u potkanů teratogenní vliv. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních obratlů, zmenšený počet kaudálních obratlů). Podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryotálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroskarmelózy
Povidon K 30
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikosti balení: 28 (2x14), 56 (4x14), 100 (10x10) tablet v Al-OPA/Al/PVC blistrech v papírové krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Lotyšsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

31/259/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 8. 2026