

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noveze 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 83 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé, ploché tablety ve tvaru tobolek se zkosenými hranami, s vyraženým "10" na jedné straně, hladké na druhé straně.

Délka: 8,2 mm

Šířka: 4,1 mm

Tloušťka: 2,6 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Přípravek Noveze 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 při podávání statinu samotného.

Přípravek Noveze v monoterapii je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých není podávání statinu považováno za vhodné nebo není tolerováno.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Noveze 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 (HoFH)

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacient musí dodržovat příslušnou hypolipidemickou dietu a musí v této dietě během léčby přípravkem Noveze pokračovat.

Přípravek se podává perorálně. Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Noveze denně. Přípravek Noveze lze podávat v kteroukoli denní dobu, spolu s jídlem nebo bez něj.

Pokud je přípravek Noveze přidán ke statinu, má se pokračovat v podávání buď indikované obvyklé počáteční dávky konkrétního statinu, nebo již stanovené vyšší dávky statinu.

V tomto případě má být brán ohled na pokyny pro dávkování konkrétního statinu.

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

Přípravek Noveze 10 mg se může podávat zároveň se statinem pro postupné 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

Přípravek Noveze má být podáván 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 stanovena. Současně dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Je-li Noveze podáván společně se statinem, měly by se konzultovat pokyny pro dávkování pro statiny u dětí.

Děti < 6 let: bezpečnost a účinnost ezetimibu u dětí ve věku < 6 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) není nutno dávku nijak upravovat. Léčba přípravkem Noveze se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (Child-Pugh skóre 7-9) nebo těžkou (skóre > 9 podle Child-Pugh) jaterní dysfunkcí (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).

4.3. Kontraindikace

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

Pokud je ezetimib podáván spolu se statinem, řiďte se, prosím, souhrnem údajů o přípravku 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 příslušného léčivého přípravku.

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích společného podávání u pacientů, kteří dostávali ezetimib se statinem, bylo opakovaně pozorováno zvýšení aminotransferáz (≥ 3 krát horní hranice normálu [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 ezetimibu/simvastatinu 10 mg/40 mg denně (n = 9 067) nebo 40 mg simvastatinu denně (n = 9 077). Během mediánu sledování 6,0 roku byla incidence následných zvýšení hladin transamináz ($\geq 3x$ ULN) 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu (viz bod 4.8).

V kontrolované klinické studii, kde bylo více než 9000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené 10 mg ezetimibu v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně (n=4650) nebo do skupiny léčené placebem (n=4620), (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence následných zvýšení aminotransferáz ($>3 X$ ULN) 0,7% u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,6% u placeba (viz bod 4.8).

Kosterní svalstvo

V rámci postmarketingové zkušenosti s ezetimibem byly popsány případy myopatie a rabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rabdomyolýzy, užívala spolu s ezetimibem i statin. Nicméně velmi vzácně byla rabdomyolýza popisována i při monoterapii ezetimibem a také byla velmi vzácně popisována i po 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 horní hranice normálu (ULN), je nutno ezetimib, všechny statiny a ostatní 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 sledování 6,0 roku 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 kreatinínázy (CK) ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací 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 $\geq 10 000$ 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 10 mg ezetimibu 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).

Pacienti s poruchou 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).

Pediatriká populace (6 až 17 let)

Účinnost a bezpečnost ezetimibu u pacientů ve věku 6 až 10 let s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií byla vyhodnocována 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 vyžívání, ani žádný vliv na délku menstruačního cyklu u dívek. Účinky ezetimibu na růst a pohlavní vyžívání při trvání léčby >33 týdnů však nebyly studovány (viz body 4.2 a 4.8).

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyla u dětských pacientů ve věku 10 až 17 let hodnocena.

Ezetimib nebyl hodnocen u pacientů mladších 10 let ani u dívek před první menstruací (viz body 4.2 a 4.8).

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

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

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena.

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 jsou užívány cyklosporiny, 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 antikoagulancím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

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 přípravky, 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 (ethinylestradiol a levonorgestrel), 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 (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 žluče, které vede k cholelitiáze. Ve studiích na zvířatech zvýšil někdy ezetimib hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči, ne však u všech druhů (viz bod 5.3). 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 dávky 10 mg ezetimibu k 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 se závažnou renální insuficiencí, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, 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 plochy cyklosporinu pod křivkou AUC (rozmezí 10% pokles až 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 přidání ezetimibu k terapii cyklosporinem je třeba dbát opatrnosti. Koncentrace cyklosporinu musí být sledovány u pacientů užívajících ezetimib a cyklosporin (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii s 12 zdravými muži. Po uvedení ezetimibu na trh se však objevily hlášení o zvýšených hodnotách 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

Interakční studie 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

Ezetimibe by měl být podáván těhotným ženám, 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

Ezetimibe nesmí být užíván během kojení. 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 lidskou fertilitu 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 používat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že byla hlášena závrať.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky seřazené v tabulce (klinické studie a postmarketingové zkušenosti)

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2396 pacientům, 11308 pacientům spolu se statinem nebo 185 pacientům s fenofibrátem. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence uváděných nežádoucích účinků byla u ezetimibu podobná jako u placeba. Podobně četnost přerušení pro nežádoucí účinky u 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 po uvedení na trh byly odvozeny z hlášení týkajících se ezetimibu podávaného v monoterapii nebo se statinem.

Četnosti výskytu byly definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Monoterapie ezetimibem		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST; zvýšení krevní CPK; zvýšení gamma-glutamyltransferázy; abnormální hodnoty testu jaterních funkcí	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, průjem, flatulence	Časté
	dyspepsie, refluxní nemoc, nauzea	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, svalové křeče, bolest krku	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	Méně časté
Cévní poruchy	nával horka, hypertenze	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	Časté
	bolest na hrudi, bolest	Méně časté
Další nežádoucí účinky při užívání ezetimibu současně se statinem		

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST	Časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	Časté
	parestezie	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech; gastritida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	pruritus; vyrážka; kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	myalgie	Časté
	bolest zad; svalová slabost; bolest končetin	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie; periferní edém	Méně časté
Zkušenosti po uvedení na trh (se statinem nebo bez něj)		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie	Není známo
Poruchy nervového systému	závrať, parestezie	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe	Není známo
Gastrointestinální poruchy	pankreatitida, zácpa	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	erythema multiforme	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	myalgie, myopatie / rabdomyolýza (viz bod 4.4)	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	přecitlivělost, včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	hepatitida, cholelitiáza, cholecystitida	Není známo
Psychiatrické poruchy	deprese	Není známo
Ezetimibe podávaný společně s fenofibrátem		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha	Časté

V multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů se smíšenou hyperlipidémií 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 prvních 12 týdnů ezetimib samostatně) dokončilo 1 rok léčby. Tato studie nebyla provedena ke srovnávání léčebných skupin z hlediska málo často se vyskytujících příhod. Výskyt (95% CI) klinicky významných zvýšení ($>3x$ ULN, vyskytující se po sobě) sérových aminotransferáz dosáhl po korekci na expozici léčbě při monoterapii fenofibrátem 4,5% (1,9-8,8) a při podávání ezetimibu spolu s fenofibrátem 2,7% (1,2-5,4). Odpovídající výskyt po cholecystektomii dosáhl při monoterapii fenofibrátem 0,6% (0,0-3,1) a při podávání ezetimibu spolu s fenofibrátem 1,7% (0,6-4,0), (viz bod 4.4 a 4.5).

Pediatriká populace (6 až 17 let)

Ve studii zahrnující pediatriké pacienty (6 až 10 let) s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n=138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) pozorováno 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 (10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n=248) bylo u 3% pacientů (4 pacienti) léčených kombinací ezetimib / simvastatin pozorováno zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) v porovnání se 2% (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; ohledně zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN) byla tato čísla v uvedeném pořadí 2% (2 pacienti) a 0%. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Tato hodnocení nebyla uspořádána k porovnávání 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 10/40 mg (n = 9 067, z toho 6 % bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 mg) nebo simvastatinem v dávce 40 mg (n = 9 077, z toho 27 % bylo titrováno na 80 mg simvastatinu), byly bezpečnostní profily během mediánu sledování 6,0 roku 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 koncentrací 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 $\geq 10 000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození. Incidence následných zvýšení hladin transamináz ($\geq 3x$ 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 9000 pacientů léčených fixní dávkou 10 mg ezetimibu s 20 mg simvastatinu 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 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 normálu (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK $>$ 10násobek ULN hlášena u 4 z 1674 (0,2%) pacientů při podávání samotného ezetimibu oproti 1 ze 786 (0,1%) pacientů při podávání placebo, a u 1 z 917 (0,1%) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem oproti 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 5000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3000 mg/kg psům 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 tučných 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.

Užívání 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 buď 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

V dvojitě 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, přidaný k již probíhající terapii statinem, značně snižuje hladinu celkového cholesterolu, Apo B, TG a zvyšuje HDL-C, ve srovnání s placebem. Ezetimib nebo placebo přidané ke statinové terapii snížily průměrné hodnoty C-reaktivního proteinu o 10% nebo o 0% vůči výchozí hodnotě, v uvedeném pořadí.

Ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích s 1719 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 nemá ezetimib žádný vliv na plazmatické koncentrace v tučných rozpustných vitamínů A, D a E, nemá žádný vliv na protrombinový čas a stejně jako ostatní látky snižující hladiny lipidů, nenarušuje produkci adrenokortikálního steroidního hormonu.

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované klinické studii (ENHANCE) bylo 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií randomizováno do skupiny užívající po dobu 2 let ezetimib 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg (n=357) nebo simvastatin 80 mg (n=363). Primárním cílem studie bylo zjistit účinek kombinované terapie ezetimib / simvastatin na tloušťku intimy-medie (intima-media thickness - IMT) karotidy ve srovnání s monoterapií simvastatinem. Vliv tohoto náhradního markeru na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stále není prokázán.

Primární cílový ukazatel, kterým byla změna průměrného IMT ve všech šesti segmentech karotidy měřená ultrazvukem v B-modu, se u obou léčených skupin významně nelišil (p=0,29). Během dvouletého trvání studie se tloušťka intimy-medie zvětšila o 0,0111 mm u ezetimibu 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg a o 0,0058 mm u samostatně podávaného simvastatinu v dávce 80 mg (výchozí průměrná hodnota IMT karotidy byla 0,68 mm, resp. 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 zvýšení HDL-C bylo obdobné u obou léčených skupin. Nežádoucí účinky hlášené u ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem ezetimibu.

Pediatrická populace

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

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

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované studii bylo 142 chlapců (Tannerův stupeň II a vyšší) a 106 dívek po první menstruaci, ve věku 10 až 17 let (střední hodnota věku 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% oproti 26%), LDL-C (49% oproti 34%), Apo B (39% oproti 27%) a non-HDL-C (47% oproti 33%). Výsledky byly ohledně TG a HDL-C (-17% oproti -12% a +7% oproti +6%, v uvedeném pořadí) u obou skupin podobné. Ve 33. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky v 6. týdnu, přičemž významně více pacientů léčených kombinací ezetimib 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 je 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 dětských pacientů ve věku 10 až 17 let hodnocena. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného současně se simvastatinem nebyla u pediatrických pacientů ve věku <10 let studována. Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let ohledně snižování morbidity a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

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.

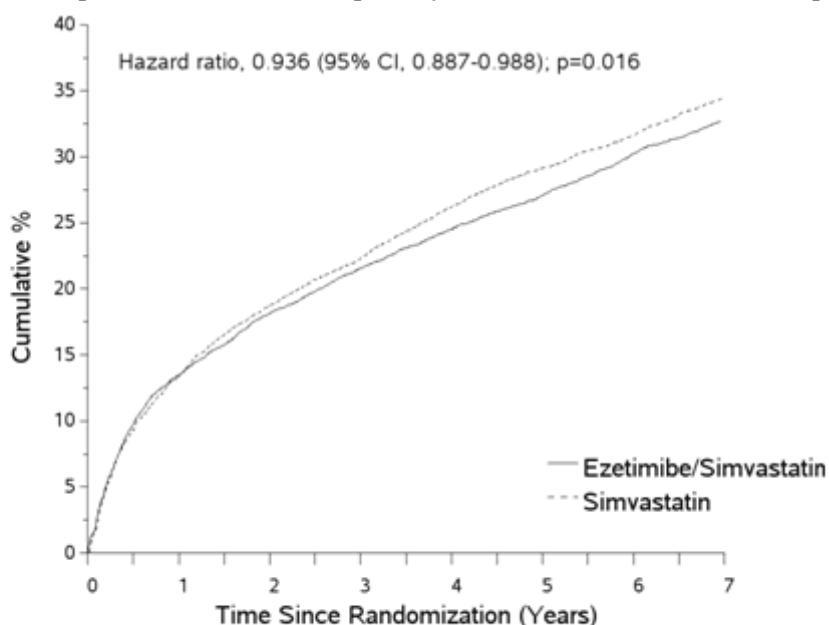
Primárním cílovým ukazatelem byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody (definované jako nefatální infarkt myokardu, popsána nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, nebo jakákoli koronární revaskularizace prováděná nejméně 30 dní po randomizaci) 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, velké koronární příhody 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 4.) 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 4).

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 4). 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 mellitus 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, velké koronární příhody nebo nefatální cévní mozkové příhody



Subjects at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimibe/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabulka 4. Velké kardiovaskulární příhody podle skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg ^a (n=9067)		Simvastatin 40 mg ^b (n=9077)		Poměr rizika (95% CI)	p-hodnota
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primární složený cílový ukazatel účinnosti						
(Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda)	2572	32,72 %	2742	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	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Velká koronární příhoda, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí (z jakékoli příčiny)	3089	38,65 %	3246	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	2716	34,49 %	2869	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
Velká koronární příhoda:						

Nefatální infarkt myokardu	945	12,77 %	1083	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	1690	21,84 %	1793	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 %	1118	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	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

a 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 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 velkých cévních příhod při chronickém onemocnění ledvin

Studie "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) byla mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studií provedenou na 9438 pacientech s chronickým onemocněním ledvin, z nichž třetina byla při zahájení studie na dialýze. Do skupiny léčené 10 mg ezetimibu se simvastatinem v dávce 20 mg bylo randomizováno celkem 4650 pacientů a do skupiny léčené placebem 4620 pacientů, přičemž tito pacienti byli sledováni po mediánu doby 4,9 roku. Střední hodnota věku pacientů byla 62 let, přičemž 63% z nich byli muži, 72% běloši, 23% diabetici, přičemž u těch pacientů, kteří nebyli na dialýze, byla střední hodnota odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Kritéria pro zařazení týkající se lipidů nebyla stanovena. Střední hodnota LDL-C při zařazení byla 108 mg/dl. Po jednom roce, a to i u pacientů, kteří již nepodstupovali hodnocenou léčbu, došlo v porovnání s placebem ke snížení LDL-C o 26% u 20 mg samotného simvastatinu a o 38% u 10 mg ezetimibu se simvastatinem v dávce 20 mg.

Primární porovnání specifikované v protokolu studie SHARP byla analýza léčených dle záměru (intention-to-treat analysis) s ohledem na "velké cévní příhody" (definované jako nefatální infarkt myokardu nebo srdeční smrt, cévní mozková příhoda nebo revaskularizační procedura) 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 stejné složené kritérium analyzované u celé

kohorty randomizované (na začátku studie nebo po 1 roce) do skupiny léčené ezetimibem se simvastatinem (n=4 650) nebo placebem (n=4 620), stejně jako komponenty tohoto složeného kritéria.

Analýza primárních kritérií hodnocení prokázala, že ezetimib se simvastatinem významně snižoval riziko velkých 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 příspěvek monokomponentního ezetimibu k účinnosti, jež vedla k významnému snížení rizika velkých cévních příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Jednotlivé složky velké cévní příhody u všech randomizovaných pacientů jsou uvedeny v tabulce 1. 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 srdeční smrti.

Tabulka 1

Velké cévní příhody dle léčené skupiny u všech randomizovaných pacientů ve studii SHARP ^(a)

Výsledek	Ezetimib 10 mg kombinovaný se simvastatinem 20 mg (n=4650)	Placebo (n=4620)	Poměr rizik (95% CI)	p-hodnota
Velké cévní příhody	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nefatální IM	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Srdeční smrt	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
Velké aterosklerotické příhody ^(b)	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^(a) Analýza podle 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.

^(b) Velké cévní příhody, definované jako složené kritérium zahrnující nefatální infarkt myokardu, koronární smrt, nehemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo jakoukoli revaskularizaci.

Absolutní snížení LDL cholesterolu dosažené pomocí ezetimibu kombinovaného se simvastatinem bylo nižší u pacientů s nižšími výchozími hodnotami LDL-C (< 2,5 mmol/l) a u pacientů, kteří byli při vstupu do studie na dialýze, než u ostatních pacientů, přičemž odpovídající snížení rizika u těchto dvou skupin bylo oslabeno.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, 12týdenní studie zahrnovala 50 pacientů s klinickou a/nebo genotypově potvrzenou diagnózou HoFH, kteří dostávali atorvastatin nebo simvastatin (40 mg) s nebo bez doprovodné LDL aferézy. Ezetimib podávaný s atorvastatinem (40 mg nebo 80 mg) nebo simvastatinem (40 mg nebo 80 mg) výrazně snížil hladinu LDL-C a to o 15% ve srovnání se zvýšenou dávkou simvastatinu nebo atorvastatinu v monoterapii od 40 mg do 80 mg.

Stenóza aorty

Multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie "Simvastatin a ezetimib k léčbě aortální stenózy" (SEAS) s mediánem trvání 4,4 roku se uskutečnila u 1873 pacientů s asymptomatickou aortální stenózou (AS) zdokumentovanou pomocí Dopplerova měření maximální rychlosti proudění aortou v rozmezí 2,5 až 4,0 m/s. Do studie byli zařazeni jen ti pacienti, u kterých se zvažilo, že není potřebná léčba statiny za účelem snížení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a dostávali placebo nebo jim byl denně souběžně podáván ezetimib 10 mg a simvastatin 40 mg.

Primárním cílovým ukazatelem byla kombinace závažných kardiovaskulárních příhod (MCE) sestávajících z kardiovaskulárního úmrtí, chirurgické náhrady aortální chlopně (AVR), kongestivního srdečního selhání (CHF) v důsledku progresu AS, nefatálního infarktu myokardu, koronárního arteriálního bypassu (CABG), perkutánní koronární intervence (PCI), hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a nehemoragické cévní mozkové příhody. Klíčovými sekundárními cílovými ukazateli byla kombinace podskupin kategorií příhod primárních cílových ukazatelů.

Ezetimib / simvastatin 10/40 mg v porovnání s placebem významně nesnížily riziko MCE. Primární výsledek se vyskytl u 333 pacientů (35,3%) ve skupině ezetimib / simvastatin a u 355 pacientů (38,2%) ve skupině s placebem (poměr rizik ve skupině 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 ezetimib / simvastatin a u 278 pacientů (29,9%) ve skupině s placebem (poměr rizika 1,00; 95% IS 0,84 až 1,18; $p=0,97$). Ve skupině ezetimib / simvastatin ($n=148$) mělo méně pacientů ischemické kardiovaskulární příhody než ve skupině s placebem ($n=187$), (poměr rizik 0,78; 95% IS 0,63 až 0,97; $p=0,02$) především z důvodu nižšího počtu pacientů, kteří podstoupili koronární arteriální bypass.

Ve skupině ezetimib / simvastatin se častěji vyskytovala rakovina (105 oproti 70, $p=0,01$). Klinický význam tohoto zjištění není jasný, protože ve větší studii SHARP se celkový počet pacientů s jakoukoli vyskytnuvší se 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 významně nelišil (853 ve skupině s ezetimibem/simvastatinem oproti 863 ve skupině s simvastatinem), a proto zjištění studie SEAS nemohla být studií SHARP, ani studií IMPROVE-IT potvrzena.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo 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 10 mg žádný vliv. 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 konjugace s glukuronidem (reakce fáze II), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce fáze I) 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 ¹⁴C-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.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších pacientů (≥ 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 pacientů nijak upravovat.

Porucha funkce jater

Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre 5-6 podle Child-Pugh) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve čtrnáctidenní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre 7-9 podle Child-Pugh) byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib 1. a 14. den přibližně čtyřnásobná ve srovnání se zdravými jedinci. 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 Child-Pugh) se nedoporučuje těmto pacientům ezetimib podávat (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (n=8; průměrná hodnota CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²) byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci (n=9) zvětšená 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 ledviny, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší než u mužů (přibližně 20%). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u mužů i žen léčených ezetimibem jsou 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 (≥ 0,03 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 normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. Toto se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k žádné takové interakci nedošlo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám, které byly několikanásobně vyšší, než je terapeutická dávka u lidí (přibližně 20násobek AUC pro statiny a 500 až 2000násobek AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz in vivo a in vitro nevykazoval ezetimib žádný genotoxický potenciál, ať už byl podáváný samostatně nebo v kombinaci se statiny. Dlouhodobé zkoušky karcinogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců nebo samic potkanů. Nebyl zjištěn žádný teratogenní potenciál u potkanů nebo králíků. Nebyl zjištěn vliv na prenatální a postnatální vývoj. Ezetimib prochází placentární bariérou u březích samic potkanů a králíků, kterým byly opakovaně podané dávky ezetimibu 1000 mg/kg/den. 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, snížený počet kaudálních obratlů). Souběžné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelosy (E468)

povidon K30 (E1201)

natrium-lauryl-sulfát

magnesium-stearát (E470b)

polysorbát 80 (E433)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Blistry: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvičky: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Blistr: Al/Al nebo Al-PVC/Aclar blistr po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 nebo 300 tabletách.

HDPE lahvička: Neprůhledná, bílá HDPE lahvička s bílým dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem v balení po 30 a 100 tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novatin Ltd.

Sir Temi Zammit Buildings,

Malta Life Science Park,

San Gwann, SGN 3000, Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

31/183/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 4. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 1. 2018