

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Jaramera[®], 10 mg, tablete
INN: ezetimib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg ezetimiba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 58 mg laktoze, monohidrata i 0,80 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Ovalne, bele do skoro bele tablete u obliku kapsula.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

Lek Jaramera je u kombinaciji sa inhibitorom HMG-CoA reduktaze (statinom) indikovano kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotnom familijarnom i nefamilijarnom) koji nisu adekvatno kontrolisani samo primenom statina.

Monoterapija lekom Jaramera indikovana je kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotnom familijarnom i nefamilijarnom) kada se smatra da terapija statinom nije odgovarajuća ili je pacijent ne podnosi.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Lek Jaramera je indikovano za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (videti odeljak 5.1) kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, kada je dodat postojećoj terapiji statinom ili se započinje primena istovremeno sa statinom.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija (HoFH)

Lek Jaramera je u kombinaciji sa statinom, indikovano kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom. Ovi pacijenti mogu biti podvrgnuti i drugim vidovima lečenja (npr. LDL aferezi).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pacijent treba da bude na odgovarajućoj dijeti za snižavanje nivoa lipida, koju treba da nastavi i tokom terapije lekom Jaramera.

Lek Jaramera se primenjuje oralno. Preporučena doza leka Jaramera je jedna tableta od 10 mg dnevno. Lek Jaramera može da se uzima u bilo koje doba dana, sa ili bez hrane.

Kada se lek Jaramera primenjuje kao dodatna terapija uz statine, treba nastaviti sa uobičajenom početnom dozom određenog statina ili sa već utvrđenom većom dozom statina. U tom slučaju treba slediti uputstva za doziranje određenog statina.

Upotreba kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi

Za dodatno smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi, lek Jaramera u dozi od 10 mg se može primeniti sa statinima koji imaju dokazanu kardiovaskularnu korist.

Istovremena primena sa sekvestrantima žučnih kiselina

Lek Jarameru treba davati ili ≥ 2 sata pre ili ≥ 4 sata nakon primene sekvestranata žučnih kiselina.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Lečenje se mora započeti uz nadzor lekara specijaliste.

Deca i adolescenti uzrasta 6 godina i stariji: Efikasnost i bezbednost ezetimiba kod dece uzrasta od 6 do 17 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuke za doziranje.

Kada se lek Jaramera primenjuje istovremeno sa statinima, treba slediti uputstva za doziranje statina kod dece.

Deca mlađa od 6 godina: Efikasnost i bezbednost ezetimiba kod dece mlađe od 6 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5 do 6) nije potrebno prilagođavanje doze. Ne preporučuje se primena leka Jaramera kod pacijenata sa umerenim (*Child-Pugh* skor 7 do 9) ili teškim (*Child-Pugh* skor > 9) oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Kada se lek Jaramera primenjuje u kombinaciji sa statinom, pročitati Sažetak karakteristika leka za dati statin.

Istovremena primena leka Jaramera sa statinima je kontraindikovana tokom trudnoće i dojenja.

Istovremena primena leka Jaramera sa statinima je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre ili kod pacijenata sa trajno povećanim vrednostima transaminaza u serumu nepoznate etiologije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lek Jaramera primenjuje u kombinaciji sa statinom, pročitati Sažetak karakteristika leka za dati statin.

Enzimi jetre

U kontrolisanim ispitivanjima istovremene primene ezetimiba i statina kod pacijenata je uočeno konsekutivno povećanje vrednosti transaminaza (≥ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, GGN). Kada se lek Jaramera primenjuje istovremeno sa statinom, na početku terapije treba uraditi laboratorijske analize funkcije jetre, a u skladu sa preporukama za dati statin (videti odeljak 4.8).

U studiji IMPROVE-IT (engl. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), 18144 pacijenata sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi je randomizovano u grupe koje su primale ezetimib/simvastatin u dozi 10/40 mg dnevno (n=9067) ili simvastatin 40 mg dnevno (n=9077). Tokom medijane praćenja od 6 godina, incidenca konsekutivnog povećanja vrednosti transaminaza ($\geq 3 \times$ GGN) je bila 2,5 % kod grupe na ezetimib/simvastatinu i 2,3% kod grupe na simvastatinu (videti odeljak 4.8).

U kontrolisanoj kliničkoj studiji u kojoj je preko 9000 pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću bilo randomizovano da primi ezetimib u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 20 mg na dan (n=4650), ili placebo (n=4620) (medijana perioda praćenja bila je 4,9 godina), incidenca konsekutivnih povećanja vrednosti transaminaza (>3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) bila je 0,7% za ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom i 0,6% za placebo (videti odeljak 4.8).

Skeletni mišići

U postmarketinškom iskustvu sa ezetimibom prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina pacijenata kod kojih je primećena pojava rabdomiolize uzimali su statine istovremeno sa ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je veoma retko prijavljena kod pacijenata koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju ili kao dodatnu terapiju uz druge lekove za koje se zna da povećavaju rizik za pojavu rabdomiolize. Ukoliko postoji sumnja na prisustvo miopatije na osnovu mišićnih simptoma ili ukoliko je miopatija potvrđena na osnovu povećanja vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) > 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, potrebno je odmah obustaviti terapiju ezetimibom, ali i primenu bilo kog statina ili druge konkomitantne terapije. Sve pacijente koji započinju terapiju ezetimibom treba upozoriti na rizik od pojave miopatije i reći im da odmah prijave pojavu bilo kakvog neobjašnjivog bola u mišićima, pojavu slabosti ili osetljivosti u mišićima (videti odeljak 4.8).

U studiji IMPROVE-IT, 18144 pacijenata sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi su randomizovani da prime ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg dnevno (n=9067) ili simvastatin u dozi od 40 mg dnevno (n=9077). Tokom medijane praćenja od 6 godina, incidenca miopatije je bila 0,2% za kombinaciju ezetimib/simvastatin i 0,1% za simvastatina, pri čemu je miopatija bila definisana kao neobjašnjiva slabost ili bol mišića sa vrednostima serumske CK ≥ 10 puta GGN ili su dva uzastopna merenja CK ≥ 5 i < 10 puta GGN. Incidenca rabdomiolize je bila 0,1% za ezetimib/simvastatin i 0,2% za simvastatin, pri čemu je rabdomioliza bila definisana kao neobjašnjiva slabost ili bol u mišićima sa vrednostima serumskog CK ≥ 10 puta GGN sa dokazom o postojanju oštećenja bubrega, ≥ 5 puta GGN i < 10 puta GGN pri dva uzastopna merenja sa dokazanim oštećenjem bubrega ili ukoliko je CK $\geq 10,000$ i.j./L, bez dokazanog oštećenja bubrega (videti odeljak 4.8).

U kliničkoj studiji u kojoj je preko 9000 pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću bilo randomizovano da primi ezetimib u dozi 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 20 mg dnevno (n=4650) ili placebo (n=4620) (medijana perioda praćenja je bila 4,9 godina), učestalost miopatije/rabdomiolize je bila 0,2% kod kombinovane primene ezetimiba sa simvastatinom i 0,1% kod placeba (videti odeljak 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Jaramera se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, s obzirom da nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene ezetimiba kod pacijenata uzrasta od 6 do 10 godina sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom je procenjivana u placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je trajala 12 nedelja. Nije ispitivan efekat ezetimiba za period lečenja >12 nedelja u ovoj uzrasnoj grupi (videti odeljke 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Primena ezetimiba nije ispitivana kod pacijenata mlađih od 6 godina (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Efikasnost i bezbednost primene ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom kod pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina, sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, procenjivana je u kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod dečaka u adolescenciji (stepen II ili viši, prema *Tanner-u*) i devojčica najmanje godinu dana posle menarhe.

U ovoj ograničenoj kontrolisanoj studiji, uglavnom nije bilo primetnog uticaja na rast i polno sazrevanje kod dečaka ili devojčica u adolescenciji, kao ni bilo kakvog uticaja na dužinu trajanja menstrualnog ciklusa kod devojčica. Međutim, nije ispitivan uticaj ezetimiba na rast i polno sazrevanje prilikom lečenja koje traje duže od 33 nedelje (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Bezbednost i efikasnost ezetimiba primenjenog u kombinaciji sa simvastatinom u dozama većim od 40 mg na dan nije ispitana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina.

Bezbednost i efikasnost ezetimiba primenjenog u kombinaciji sa simvastatinom nisu ispitivane kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta < 10 godina (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Nije ispitivan dugotrajni efekat terapije ezetimibom kod pacijenata mlađih od 17 godina na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu.

Fibrati

Bezbednost i efikasnost primene ezetimiba u kombinaciji sa fibratima nije utvrđena.

Ukoliko postoji sumnja na holeritijazu kod pacijenata koji primaju ezetimib i fenofibrat, potrebno je da se urade pregledi žučne kese i da se prekine sa terapijom (videti delove 4.5 i 4.8).

Ciklosporin

Potreban je oprez ukoliko se započinje terapija ezetimibom kod pacijenata koji primaju ciklosporin. Kod pacijenata koji istovremeno primaju ezetimib i ciklosporin potrebno je praćenje koncentracije ciklosporina (videti odeljak 4.5).

Antikoagulansi

Ukoliko se ezetimib primenjuje kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, treba pažljivo pratiti vrednosti INR-a (Internacionalnog normalizovanog odnosa, engl. *International Normalized Ratio*) (videti odeljak 4.5).

Lek Jaramera sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pretklinička ispitivanja pokazala su da ezetimib ne indukuje enzime citohroma P450 koji učestvuju u metabolizmu lekova. Nisu prijavljene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lekova koji se metabolišu putem citohroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili putem N-acetiltransferaze.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, tokom istovremene primene ezetimib nije uticao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiola i levonorgestrela), glipizida, tolbutamida ili midazolama. Cimetidin, kada je primenjivan istovremeno sa ezetimibom, nije uticao na bioraspoloživost ezetimiba.

Antacidi

Istovremena primena sa antacidima smanjila je brzinu resorpcije ezetimiba ali nije imala uticaj na njegovu bioraspoloživost. Ovo smanjenje brzine resorpcije ne smatra se za klinički značajnim.

Holestiramin

Istovremena primena sa holestiraminom dovela je do smanjenja srednje vrednosti površine ispod krive (PIK) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Postepeno smanjenje LDL-holesterola (lipoproteini male gustine) usled dodavanja ezetimiba holestiraminu može biti umanjeno ovom interakcijom (videti odeljak 4.2).

Fibrati

Kod pacijenata koji primaju fenofibrat i ezetimib, lekari treba da imaju na umu da postoji mogući rizik od razvoja holelitijaze i oboljenja žučne kese (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Ukoliko se sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji primaju ezetimib i fenofibrat, indikovana su ispitivanja žučne kese, a ovu terapiju treba obustaviti (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena sa fenofibratom ili gemfibrozilom dovela je do umerenog povećanja koncentracije ukupnog ezetimiba (oko 1,5, odnosno 1,7 puta).

Nisu sprovedena ispitivanja istovremene primene ezetimiba sa drugim fibratima.

Fibrati mogu da povećaju izlučivanje holesterola u žuč što dovodi do pojave holelitijaze. U ispitivanjima na životinjama ezetimib je ponekad doveo do povećanja koncentracije holesterola u žuči žučne kese, ali ovaj uticaj nije uočen kod svih životinjskih vrsta (videti odeljak 5.3). Ipak ne može se isključiti mogućnost rizika za stvaranje žučnih kamenaca tokom primene ezetimiba u terapijskim dozama.

Statini

Nisu primećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kod istovremene primene ezetimiba sa atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

Ciklosporin

U ispitivanju na osam pacijenata nakon transplanatacije bubrega koji su primali stalnu dozu ciklosporina i kod kojih je klirens kreatinina bio > 50 mL/min, jednokratna primena ezetimiba u dozi od 10 mg dovela je do povećanja srednje vrednosti PIK ukupnog ezetimiba 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u poređenju sa kontrolnom grupom u drugom ispitivanju u kojem su bili zdravi ispitanici koji su primali samo ezetimib (n=17). U jednom drugom ispitivanju jedan pacijent sa transplantiranim bubregom i teškim oštećenjem funkcije bubrega koji je primao ciklosporin i više drugih lekova, imao je čak 12 puta veću koncentraciju ukupnog ezetimiba u poređenju sa kontrolnom grupom u kojoj su ispitanici primali samo ezetimib. U unakrsnom ispitivanju sprovedenom kroz dva perioda kod 12 zdravih ispitanika, primena 20 mg ezetimiba dnevno tokom 8 dana sa jednokratnom dozom od 100 mg ciklosporina sedmog dana ispitivanja, rezultirala je srednjim povećanjem PIK-a ciklosporina u proseku za 15% (u rasponu od 10% smanjenja do 51% povećanja) u poređenju sa jednokratnom primenom 100 mg ciklosporina. Nije sprovedeno kontrolisano ispitivanje uticaja istovremeno primenjenog ezetimiba na koncentraciju ciklosporina kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. Potrebno je sprovesti mere opreza prilikom započinjanja terapije ezetimibom kod pacijenata koji primaju ciklosporin. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ezetimib i ciklosporin potrebno je da se prati koncentracija ciklosporina (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi

U ispitivanju koje je sprovedeno kod 12 zdravih odraslih osoba muškog pola, istovremena primena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajan uticaj na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vreme. Međutim, nakon stavljanja leka u promet bilo je izveštaja o povišenim vrednostima INR-a kod pacijenata koji su primali ezetimib kao dodatnu terapiju uz varfarin ili fluindion. Ukoliko se lek Jaramera uvede kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, potrebno je da se obezbedi odgovarajuće praćenje vrednosti INR (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lekova sprovedena su samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena ezetimiba u kombinaciji sa statinom kontraindikovana je tokom trudnoće i dojenja (videti odeljak 4.3). Pročitati Sažetak karakteristika leka za dati statin.

Trudnoća

Lek Jaramera se daje trudnicama samo ukoliko je to apsolutno neophodno. Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni ezetimiba kod trudnica. Ispitivanja primene ezetimiba u monoterapiji na životinjama nisu pokazala direktan ili indirektan štetni uticaj na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Lek Jaramera se ne sme uzimati tokom dojenja. Ispitivanja na pacovima su pokazala da se ezetimib izlučuje u mleko ženki pacova. Nije poznato da li se ezetimib izlučuje u majčino mleko kod ljudi.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz kliničkih studija o uticaju ezetimiba na plodnost kod ljudi. Ezetimib nije pokazao uticaj na plodnost kod mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da su prijavljeni slučajevi vrtoglavice tokom primene ovog leka.

4.8. Neželjena dejstva

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija (klinička ispitivanja i post-marketinško iskustvo)

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 nedelja, ezetimib u dozi od 10 mg dnevno je primenjivan kao monoterapija kod 2396 pacijenata, ili istovremeno sa statinom kod 11308 pacijenata ili istovremeno sa fenofibratom kod 185 pacijenata. Neželjena dejstva su obično bila blaga i prolazna. Ukupna učestalost neželjenih dejstava je bila slična između grupa koje su primale ezetimib i placebo. Takođe, između ovih grupa zabeležena je slična učestalost prekida učešća u ispitivanju zbog neželjenih dejstava.

Ezetimib kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom:

Sledeće neželjene reakcije su primećene češće kod pacijenata koji su primali ezetimib (N=2396) kao monoterapiju, u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo (N=1159), odnosno kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa statinom (N=11308), u poređenju sa pacijentima koji su primali samo statin (N=9361). Postmarketinški podaci o neželjenim dejstvima su prikupljeni nakon upotrebe samo ezetimiba, ali i u kombinaciji sa statinom. Neželjene reakcije uočene u kliničkim studijama u kojima je ezetimib primenjivan (u monoterapiji ili istovremeno sa statinom) ili nakon stavljanja leka u promet, primenjen u monoterapiji ili sa statinom, navedene su u tabeli u nastavku. Ove reakcije su predstavljene prema MedDRA klasifikacija sistema organa i po učestalosti.

Učestalost pojave neželjenih reakcija je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), veoma retko ($<1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Nepoznata učestalost	Trombocitopenija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
Nepoznata učestalost	Preosetljivost uključujući osip, urtikarija, anafilaksa i angioedem
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
Povremeno	Gubitak apetita
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Nepoznata učestalost	Depresija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Često	Glavobolja
Povremeno	Parestezije
Nepoznata učestalost	Vrtoglavica
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
Povremeno	Naleti vrućine, hipertenzija
<i>Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji</i>	
Povremeno	Kašalj
Nepoznata učestalost	Dispnea
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Često	Abdominalni bol, dijareja, flatulencija
Povremeno	Dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, muka, suva usta, gastritis
Nepoznata učestalost	Pankreatitis, konstipacija
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
Nepoznata učestalost	Hepatitis, holecistitis, holelitijaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Povremeno	Svrab, osip, urtikarija
Nepoznata učestalost	Eritema multiforme
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Često	Mijalgija
Povremeno	Artralgija, stezanje mišića, bol u vratu, bol u leđima, mišićna slabost, bol u ekstremitetima
Nepoznata učestalost	Miopatija/rabdomioliza (videti odeljak 4.4)
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Često	Zamor
Povremeno	Bol u grudima, bol, astenija, periferni edemi
<i>Ispitivanja</i>	
Često	Povećane vrednosti ALT i/ili AST
Povremeneno	Povećane vrednosti CPK u krvi, povećane vrednosti gama-glutamilttransferaze, promene u laboratorijskim testovima funkcije jetre

Ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom

Gastrointestinalni poremećaji: abdominalni bol (često).

U multicentričnom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa mešovitom hiperlipidemijom, 625 pacijenata je lečeno u trajanju do 12 nedelja, a 576 pacijenata u trajanju do jedne godine. U ovom ispitivanju 172 pacijenta koji su primali ezetimib i fenofibrat završili su 12-nedeljnu terapiju, a 230 pacijenata koji su primali ezetimib i fenofibrat (uključujući 109 pacijenata koji su prvih 12 nedelja primali samo ezetimib) su završili 1-godišnju terapiju. Ovo ispitivanje nije bilo osmišljeno da između

ispitivanih grupa uporedi događaje koji nisu bili česti. Učestalost (95% CI) klinički značajnog porasta vrednosti transaminaza u serumu (> 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) bila je 4,5% (1,9; 8,8) kod pacijenata koji su primali fenofibrat kao monoterapiju i 2,7% (1,2; 5,4) kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom, prilagođeno dužini trajanja terapije. Odgovarajuća učestalost holecistektomije bila je 0,6% (0,0; 3,1) kod pacijenata koji su primali fenofibrat kao monoterapiju i 1,7% (0,6; 4,0) kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom (videti delove 4.4 i 4.5).

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 6 do 17 godina)

U ispitivanju u koje su bili uključeni pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 10 godina) sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom ($n=138$), primećeno je povećanje vrednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) kod 1,1% pacijenata (1 pacijent) koji su uzimali ezetimib u poređenju sa 0% u placebo grupi. Nije primećeno povećanje vrednosti enzima CPK (≥ 10 x iznad gornje granice normalnih vrednosti). Nije prijavljen nijedan slučaj miopatije.

U posebnom ispitivanju koje je sprovedeno kod adolescenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom ($n=248$), primećeno je povećanje vrednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) kod 3% pacijenata (4 pacijenata) koji su uzimali simvastatin/ezetimib u poređenju sa 2% pacijenata (2 pacijenta) koji su uzimali samo simvastatin; vrednosti CPK su bile povećane (≥ 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) kod 2% (2 pacijenta) u prvoj grupi i 0% u drugoj grupi. Nije prijavljen nijedan slučaj miopatije.

Ova ispitivanja nisu bila pogodna za poređenje retkih neželjenih reakcija na lek.

Pacijenti sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi

U studiji IMPROVE-IT (videti odeljak 5.1), 18144 pacijenata je bilo na terapiji ezetimib/simvastatinom u dozi 10/40 mg dnevno ($n=9067$; od kojih je kod 6% doza ezetimib/simvastatina povećana do 10/80 mg) ili simvastatinom u dozi od 40 mg dnevno ($n=9077$; od kojih je kod 27% doza simvastatina povećana do 80 mg), bezbednosni profili su bili slični tokom medijane perioda praćenja od 6 godina. Stopa prekida terapije zbog pojave neželjenih dejstava je bila 10,6% kod pacijenata na terapiji ezetimib/simvastatinom i 10,1% kod pacijenata na terapiji simvastatinom. Incidenca miopatije je bila 0,2% za ezetimib/simvastatin i 0,1% za simvastatin, gde je miopatija definisana kao neobjašnjiva slabost ili bol mišića sa vrednostima serumske CK ≥ 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti ili dva uzastopna merenja u kojima je CK ≥ 5 i CK < 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti. Incidenca rabdomiolize je bila 0,1% za ezetimib/simvastatin i 0,2% za simvastatin, gde je rabdomioliza definisana kao neobjašnjiva slabost ili bol mišića sa vrednostima serumske CK ≥ 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti sa dokazanim oštećenjem funkcije bubrega, ≥ 5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti i < 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti u dva uzastopna merenja sa dokazanim oštećenjem funkcije bubrega ili CK ≥ 10000 i.j./L bez dokazanog oštećenja funkcije bubrega. Incidenca uzastopnih povećanja vrednosti transaminaza (≥ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) je bila 2,5% kod ezetimib/simvastatina i 2,3% za simvastatin (videti odeljak 4.4). Neželjena dejstva povezana sa žučnom kesom su bila prijavljena kod 3,1% kod pacijenata koji su bili na terapiji ezetimibom/simvastatinom, odnosno 3,5% kod pacijenata na terapiji simvastatinom. Incidenca hospitalizacije zbog holecistektomije je bila 1,5% kod obe grupe. Kancer (definisan kao bilo koji novi malignitet) je bio dijagnostikovao tokom studije kod 9,4%, odnosno 9,5% pacijenata.

Pacijenti sa hroničnim oštećenjem funkcije bubrega

U SHARP studiji (engl. *Study of Heart and Renal Protection*) (videti odeljak 5.1), koja je obuhvatala preko 9000 pacijenata na terapiji fiksnom kombinacijom ezetimiba u dozi od 10 mg sa simvastatinom u dozi od 20 mg dnevno ($n=4650$) ili placebo ($n=4620$), bezbednosni profili su bili uporedivi tokom medijane perioda praćenja od 4,9 godine. U ovom ispitivanju prijavljene su samo ozbiljne neželjene reakcije i prekidi terapije zbog bilo kojih neželjenih reakcija. Stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija je bila uporediva (10,4% kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom, 9,8% kod pacijenata koji su primali placebo). Učestalost miopatije/rabdomiolize iznosila je 0,2% kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom i 0,1% kod pacijenata koji su primali placebo. Uzastopno povećanje vrednosti transaminaza (> 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) se javilo kod 0,7% pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom u poređenju sa 0,6% pacijenata koji su primali placebo (videti odeljak 4.4). U ovom ispitivanju nije bilo statistički značajnog povećanja učestalosti prethodno

ustanovljenih neželjenih reakcija, uključujući kancer (9,4% za ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom, 9,5% za placebo), hepatitis, holecistektomiju, ili komplikacije sa kamenom u žuči ili pankreatitis.

Vrednosti laboratorijskih testova

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima monoterapije, učestalost klinički značajnih povećanja vrednosti transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) bila je slična među grupama koje su dobijale ezetimib (0,5%), odnosno placebo (0,3%). U ispitivanjima kombinovane terapije, učestalost je kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa statinom bila 1,3%, dok je kod pacijenata koji su uzimali samo statin učestalost bila 0,4%. Ova povećanja vrednosti su uglavnom bila bez simptoma i nisu bila povezana saolestazom, a vrednosti su se vratile na početnu vrednost nakon prekida terapije ili nakon nastavka terapije (videti odeljak 4.4).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su povećane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) (više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) kod 4 od 1674 (0,2%) pacijenta koji su primali samo ezetimib u poređenju sa 1 od 786 (0,1%) pacijenata koji su primali placebo, zatim kod 1 od 917 (0,1%) pacijenata koji su primali ezetimib i statin u poređenju sa 4 od 929 (0,4%) pacijenata koji su primali samo statin. Nije zabeležen porast pojave miopatije ili rhabdomiolize povezan sa primenom ezetimiba u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom (placebo ili statin sam) (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima kod 15 zdravih ispitanika koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg dnevno u periodu do 14 dana, ili kod 18 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg dnevno u periodu do 56 dana, uglavnom je bila dobra podnošljivost za ezetimib. Kod životinja nije primećen nikakav toksični efekat nakon davanja jednokratnih oralnih doza ezetimiba od 5000 mg/kg kod pacova i miševa, odnosno 3000 mg/kg kod pasa.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom; većina nije bila povezana sa neželjenim reakcijama. Prijavljene neželjene reakcije nisu bile ozbiljne. U slučaju predoziranja treba primeniti simptomatske i suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici); ostali lekovi koji smanjuju nivo holesterola i triglicerida

ATC šifra: C10AX09

Mehanizam dejstva

Ezetimib pripada pripada novoj grupi lekova koji smanjuju nivo lipida tako što selektivno inhibiraju resorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola u crevima. Ezetimib je lek za oralnu primenu, a njegov mehanizam dejstva se razlikuje od mehanizma dejstva drugih grupa lekova koji smanjuju nivo holesterola (npr. statina, sekvestranata žučnih kiselina (smole), derivata fibrinske kiseline i biljni stanola). Na molekularnom nivou ezetimib deluje na nosač sterola, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), koji je odgovoran za preuzimanje holesterola i fitosterola iz creva.

Ezetimib se vezuje za resice tankog creva i inhibira resorpciju holesterola što dovodi do smanjenog prenosa holesterola iz creva u jetru. Sa druge strane, statini smanjuju sintezu holesterola u jetri tako da zajedno, ova dva različita mehanizma dejstva, dovode do komplementarnog smanjenja nivoa holesterola. U dvonedeljnom kliničkom ispitivanju na 18 pacijenata sa hiperholesterolemijom ezetimib je u odnosu na placebo, inhibirao resorpciju holesterola iz creva za 54%.

Farmakodinamsko dejstvo

Urađen je i niz prekliničkih ispitivanja sa ciljem da se ustanovi selektivnost ezetimiba u inhibiciji resorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao resorpciju holesterola označenog radioaktivnim izotopom ^{14}C , a da pri tome nije uticao na resorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola ili liposolubilnih vitamina A i D.

Epidemiološka istraživanja utvrdila su da su mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti direktno proporcionalni nivoima ukupnog holesterola i LDL-holesterola i da su obrnuto proporcionalni nivou HDL-holesterola.

Primena ezetimiba sa statinima je efektivna u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi.

Klinička efikasnost i bezbednost

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima ezetimib primenjen kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom, kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, doveo je do značajnog smanjenja nivoa ukupnog holesterola, holesterola u lipoproteinima male gustine (LDL-holesterola), apolipoproteina B (Apo B) i triglicerida i povećanja nivoa holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL-holesterola).

Primarna hiperholesterolemija

Dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 8 nedelja, uključivalo je 769 pacijenata sa hiperholesterolemijom koji su već primali monoterapiju statinom, a nisu ostvarili ciljne vrednosti nivoa LDL-holesterola prema Nacionalnom programu za edukaciju o holesterolu (engl. *National Cholesterol Education Program, NCEP*) (koje iznose 2,6 do 4,1 mmol/L [100 do 160 mg/dL], u zavisnosti od početnih vrednosti). Pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale ili ezetimib u dozi od 10 mg ili placebo kao dodatak postojećoj terapiji statinom.

Kod pacijenata lečenih statinom koji na početku ispitivanja nisu imali ciljne vrednosti LDL-holesterol (približno 82% pacijenata), na kraju ispitivanja je značajno veći broj njih koji su randomizovani da primaju ezetimib postiglo svoju ciljnu vrednost LDL-holesterola (72%), u poređenju sa pacijentima koji su randomizovani da primaju placebo (19%). Odgovarajuća smanjenja nivoa LDL-holesterola bila su značajno različita među ovim grupama (25% u grupi koja je primala ezetimib u odnosu na 4% u grupi koja je primala placebo). Pored toga, ezetimib, kao dodatak postojećoj terapiji statinom, u poređenju sa placebom, doveo je do značajnog smanjenja nivoa ukupnog holesterola, apolipoproteina B (Apo B) i triglicerida i povećanja nivoa HDL-holesterola. Ezetimib ili placebo, kao dodatna terapija uz statine, su smanjenje medijane vrednosti C-reaktivnog proteina za 10%, odnosno 0%, u odnosu na početnu vrednost.

U dva dvostruko slepa, randomizirana, placebom kontrolisana ispitivanja u trajanju od 12 nedelja kod 1719 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom, ezetimib, primenjen u dozi od 10 mg, je u odnosu na placebo doveo do značajnog smanjenja nivoa ukupnog holesterola (13%), LDL-holesterola (19%), apolipoproteina B (14%) i triglicerida (8%) i povećanja nivoa HDL-holesterola (3%). Pored toga, ezetimib nije uticao na koncentracije liposolubilnih vitamina A, D i E u plazmi, kao ni na protrombinsko vreme i nije, poput drugih lekova za smanjenje nivoa lipida u krvi, smanjio produkciju steroidnih hormona u kori nadbubrežne žlezde.

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji (ENHANCE), 720 pacijenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom je randomizovano da prima ili ezetimib u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 80 mg (n=357) ili samo simvastatin u dozi od 80 mg (n=363) u trajanju od dve godine. Primarni cilj studije je bio da se ispita uticaj kombinovane primene ezetimiba i simvastatina na zadebljanje intime medie (engl. *intima-media thickness*, IMT) kod karotidne arterije u poređenju sa monoterapijom simvastatinom. Još uvek nije poznat uticaj ovog surogat markera na morbiditet i mortalitet kod kardiovaskularnih oboljenja.

Primarni parametar praćenja, promena u srednjoj vrednosti IMT kod svih šest segmenata karotide, nije se značajno razlikovao ($p=0,29$) između dve ispitivane grupe, mereno ultrazvukom B-režima rada. Sa primenom ezetimiba u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 80 mg ili primenom samo simvastatina u dozi od 80 mg, zadebljanje intime medie se povećalo za 0,0111 mm, odnosno 0,0058 mm, tokom ispitivanja koje je trajalo 2 godine (početna srednja vrednost IMT karotide bila je 0,68 mm, odnosno 0,69 mm).

Primena ezetimiba u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 80 mg dovela je do smanjenja nivoa LDL-holesterola, ukupnog holesterola, Apo B i triglicerida značajno više nego primena simvastatina u dozi od 80 mg. Procenat povećanja nivoa HDL-holesterola je bio sličan kod obe ispitivane grupe. Neželjene reakcije prijavljene kod primene ezetimiba u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 80 mg su bile u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom.

Pedijatrijska populacija

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji, 138 pacijenata (59 dečaka i 79 devojčica) uzrasta od 6 do 10 godina (srednja vrednost životne dobi 8,3 godina) sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom (HeFH) sa početnim nivoima LDL-holesterola između 3,74 i 9,92 mmol/L su randomizovani u grupe koje primaju ezetimib u dozi od 10 mg ili placebo, tokom perioda od 12 nedelja.

U 12. nedelji, ezetimib je značajno smanjio nivoe ukupnog holesterola (-21% u odnosu na 0%), LDL-holesterola (-28% u odnosu na -1%), Apo-B (-22% u odnosu na -1%) i ne-HDL holesterola (-26% u odnosu na 0%) u poređenju sa placebo. Ove dve ispitivane terapijske grupe imale su slične rezultate za trigliceride i HDL-holesterol (-6% u odnosu na +8%, odnosno +2% u odnosu na +1%).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji, 142 dečaka (Tanerov stadijum II i više) i 106 devojčica u postmenarhnom periodu, uzrasta od 10 do 17 godina (srednja vrednost životne dobi 14,2 godine) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (HeFH) sa početnim nivoima LDL-holesterola između 4,1 i 10,4 mmol/L su randomizovani u grupe koje primaju ezetimib u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom (u dozi od 10, 20 ili 40 mg) ili samo simvastatin (u dozi od 10, 20 ili 40 mg) u trajanju od 6 nedelja, kombinaciju ezetimiba i 40 mg simvastatina ili samo 40 mg simvastatin u trajanju od sledećih 27 nedelja, i nakon toga u otvorenom delu studije kombinaciju ezetimiba i simvastatina (u dozi od 10, 20 ili 40 mg) u trajanju od 20 nedelja.

U 6. nedelji, primena ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom (bez obzira na dozu) dovela je do značajnog smanjenja nivoa ukupnog holesterola (38% u odnosu na 26%), LDL-holesterola (49% u odnosu na 34%), Apo B (39% u odnosu na 27%) i ne-HDL-holesterola (47% u odnosu na 33%) u poređenju sa primenom samo simvastatina (bez obzira na dozu). Rezultati za obe ispitivane grupe su bili slični za trigliceride i HDL-holesterol (-17% u odnosu na -12%, odnosno +7% u odnosu na +6%). U 33. nedelji, rezultati su bili u skladu sa rezultatima u 6. nedelji i značajno veći broj pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 40mg (62%) je postigao idealne ciljne vrednosti prema NCEP (engl. *National Cholesterol Education Program*) i AAP (engl. *American Academy of Pediatrics*) ($< 2,8$ mmol/L [110 mg/dL]) za LDL-holesterol u poređenju sa pacijentima koji su primali 40 mg simvastatina (25%). U 53. nedelji, na kraju otvorenog produžetka studije, uticaj na lipidne parametre je održan.

Bezbednost i efikasnost primene ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom u dozama većim od 40 mg dnevno nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji, uzrasta od 10 do 17 godina. Bezbednost i efikasnost leka

ezetimiba primenjenog u kombinaciji sa simvastatinom nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta do 10 godina.

Dugoročna efikasnost terapije ezetimibom u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta u odraslom životnom dobu nije ispitivana kod pacijenata mlađih od 17 godina.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji IMPROVE-IT (engl. *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) je bila multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, aktivno-kontrolisana studija sa 18144 pacijenata koji su uključeni u studiju 10 dana od hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma (AKS, bilo akutni infarkt miokarda (IM) ili nestabilna angina (NA)). Pacijenti su imali LDL-holesterol ≤ 125 mg/mL ($\leq 3,2$ mmol/L) u vreme pojave AKS ukoliko nisu uzimali terapiju za smanjenje nivoa lipida, ili ≤ 100 mg/dL ($\leq 2,6$ mmol/L) ukoliko su uzimali terapiju za smanjenje nivoa lipida. Svi pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 kako bi primili bilo kombinaciju ezetimib/simvastatin u dozi od 10/40 mg (n=9067) ili simvastatin u dozi od 40 mg (n=9077), sa medijanom perioda praćenja od 6 godina.

Pacijenti su u proseku imali 63,6 godina; 76% su bili muškarci, 84% su bili bele rase, a 27% je imalo dijabetes. Prosečne vrednosti LDL-holesterola kod pacijenata sa kliničkim stanjem koje je bilo uslov uključivanja u studiju su bile 80 mg/dL (2,1 mmol/L) za pacijente na terapiji za smanjenje nivoa lipida (n=6390) i 101 mg/dL (2,6 mmol/L) za pacijente koji prethodno nisu bili na terapiji za smanjenje nivoa lipida (n=11594). Pre hospitalizacije zbog AKS (na osnovu kog su pacijenti uključeni u studiju), 34% pacijenata je bilo na terapiji statinima. U jednoj godini, prosečne vrednosti LDL-holesterola kod pacijenata koji su bili na kontinuiranoj terapiji su bile 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) u grupi koja je primala ezetimib/simvastatin i 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) u grupi koja je bila na monoterapiji simvastatinom. Vrednosti lipida su uglavnom dobijene za pacijente koji su ostali na terapiji primenjenoj u studiji.

Primarni parametar praćenja je bio složen i sastojao se od kardiovaskularne smrti, ozbiljnih koronarnih događaja (engl. *major coronary events*, MCE: definisani kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, dokumentovana nestabilna angina koja je zahtevala hospitalizaciju ili bilo koji postupak koronarne revaskularizacije koji je sproveden najmanje 30 dana nakon randomizacije po terapijskim grupama) i moždani udar koji nije praćen smrtnim ishodom. Studija je pokazala da je lečenje ezetimibom kao dodatne terapije simvastatinu pruža dodatnu korist u smanjenju primarnog složenog parametra praćenja kardiovaskularne smrti, ozbiljnih koronarnih događaja i moždanog udara bez smrtnog ishoda u poređenju sa monoterapijom simvastatinom (smanjenje relativnog rizika od 6,4%, $p=0,016$). Primarni parametar praćenja se javio kod 2572 od 9067 pacijenata (7-godišna *Kaplan-Meier*-ova (KM) stopa je bila 32,72 %) u grupi koja je primala ezetimib/simvastatin i kod 2742 od 9077 pacijenata (7-godišnja KM stopa 34,67%) u grupi koja je primala simvastatin (videti Grafikon 1 i Tabelu 1). Očekuje se da će ova povećana korist biti slična i prilikom istovremene primene drugih statina za koje je pokazano da su efikasni u smanjivanju rizika od kardiovaskularnih događaja. Ukupni mortalitet je bio nepromenjen u ovoj grupi visokog rizika (videti Tabelu 1).

Primećena je ukupna korist za sve moždane udare; ipak došlo je do malog povećanja pojave hemoragijskog moždanog udara, koje nije bilo značajno, kod grupe na terapiji ezetimib/simvastatinom u poređenju sa monoterapijom simvastatinom (videti Tabelu 1). Rizik od pojave hemoragijskog moždanog udara kada je ezetimib primenjivan istovremeno sa potentnim statinima nije ispitivan u dugoročnim studijama ishoda.

Terapijski efekat ezetimib/simvastatina je generalno bio konzistentan sa ukupnim rezultatima u mnogim podgrupama, uključujući pol, uzrast, rasu, dijabetes melitus u anamnezi, početni nivo lipida, prethodnu terapiju statinima, prethodni moždani udar i hipertenziju.

Grafikon 1. Uticaj ezetimiba/simvastatina na primarni složeni parametar praćenja (engl. *Primary Composite Endpoint*) koji uključuje kardiovaskularnu smrt, ozbiljni koronarni događaji ili moždani udar bez smrtnog ishoda

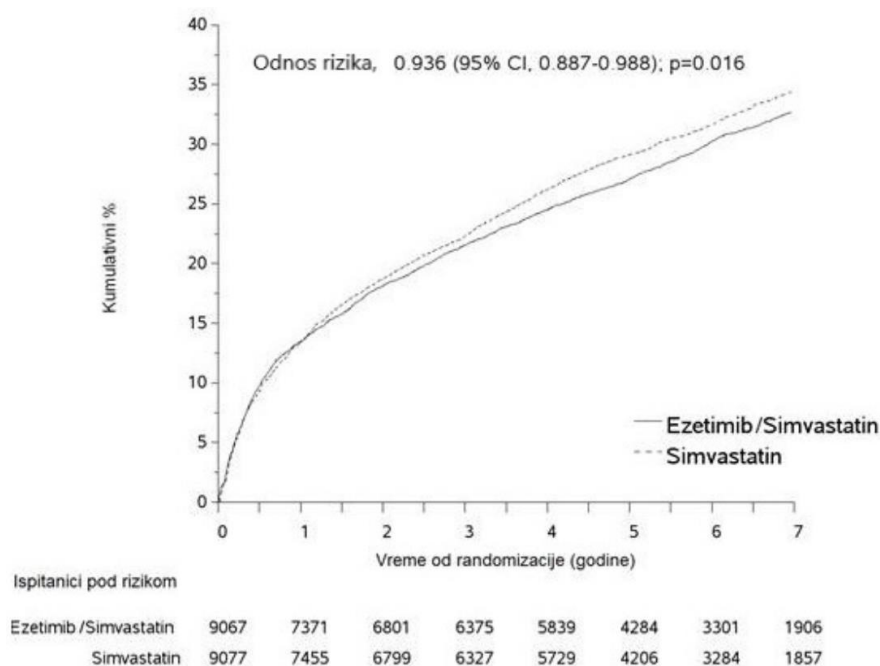


Tabela 2. Ozbiljni kardiovaskularni događaji po terapijskim grupama kod svih randomizovanih pacijenata u studiji IMPROVE-IT

Ishod	Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatin 40 mg ^b (N=9077)		Odnos rizika (engl. <i>Hazard Ratio</i>) (95% CI)	p-vrednost
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primarni kompozitni parametar praćenja efikasnosti						
(Kardiovaskularna smrt, ozbiljni koronarni događaji i moždani udar bez smrtnog ishoda)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundarni kompozitni parametri praćenja efikasnosti						
Smrtni ishod usled koronarne bolesti srca, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, hitna koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Ozbiljni	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948	0,035

kardiovaskularni događaji, moždani udar bez smrtnog ishoda, smrtni ishod (bilo kog uzroka)					(0,903; 0,996)	
Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, nestabilna angina koja je zahtevala hospitalizaciju, bilo koja revaskularizacija, moždani udar bez smrtnog ishoda	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Komponente primarnog kompozitnog parametra praćenja i odabrani parametri praćenja efikasnosti (prva pojava navedenog događaja u bilo kom trenutku)						
Kardiovaskularna smrt	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Ozbiljni koronarni događaji:						
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Nestabilna angina koja je zahtevala hospitalizaciju	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Moždani udar bez smrtnog ishoda	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Svi slučajevi infarkti miokarda (sa ili bez smrtnog ishoda)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Svi slučajevi moždanih udara (sa ili bez smrtnog ishoda)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nehemoragijski moždani udar ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemoragijski moždani udar	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Smrt bilo kog uzroka	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a kod 6% doza ezetimib/simvastatina je bila povećana do 10/80 mg

^b kod 27% doza simvastatina je bila povećana do 80 mg

^c Kaplan-Meier-ova procena nakon sedam godina

^d uključuje ishemijski moždani udar ili moždani udar neodređenog tipa

Prevenција ozbiljnih vaskularnih događaja kod hronične bolesti bubrega (engl. Chronic Kidney Disease CKD)

Studija SHARP (engl. *Study of Heart and Renal Protection*) je bila multinacionalna, randomizovana, placebo kontrolisana, dvostruko slepa studija, sprovedena kod 9438 pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega, od kojih je trećina na početku ispitivanja bila na dijalizi. Ukupno 4650 pacijanata je primalo kombinaciju fiksnih doza ezetimiba od 10 mg sa simvastatinom od 20 mg, a 4620 je primalo placebo, sa medijanom perioda praćenja od 4,9 godina. Pacijenti su imali u proseku 62 godine, od kojih je 63% bilo muškog pola, 72% su bili bele rase, 23% je imalo dijabetes, a kod onih koji nisu bili na dijalizi, srednja vrednost

procenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) je bila 26,5 ml/min/1,73m². Nije bilo ulaznih kriterijuma za nivo lipida. Srednja početna vrednost LDL-holesterola je bila 108 mg/dL. Nakon jedne godine, uključujući pacijente koji više nisu uzimali ispitivane lekove, LDL-holesterol je bio smanjen za 26% u odnosu na placebo nakon upotrebe samo 20 mg simvastatina i 38% nakon upotrebe kombinacije ezetimib/simvastatin u dozi od 10/20 mg.

Prema protokolu studije SHARP, navedeno primarno poređenje je bila „*intention-to-treat*” analiza „ozbiljnih vaskularnih događaja” (engl. *major vascular events*, MVE; koji su definisani kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili smrtni ishod srčanog porekla, moždani udar, ili bilo koji postupak revaskularizacije) samo kod onih pacijenata koji su na početku bili randomizovani da primaju ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom (n=4193) ili placebo (n=4191). Sekundarne analize su uključivale istu kombinaciju analiziranu za celu randomizovanu kohortu (na početku studije ili nakon 1 godine) u grupi koja je primala ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom (n=4650) ili placebo (n=4620), kao i komponente od kojih se sastojala ta kombinacija.

Analiza primarnog parametra praćenja je pokazala da je ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom značajno smanjio rizik od ozbiljnih vaskularnih događaja (749 pacijenata sa događajem u placebo grupi, u odnosu na 639 događaja u grupi koja je primala kombinaciju ezetimib/simvastatin) uz smanjenje relativnog rizika za 16% (p=0,001).

Ipak, dizajn ove studije nije omogućio procenu pojedinačnog doprinosa ezetimiba kao monoterapije u efikasnosti značajnog smanjenja rizika od ozbiljnih vaskularnih događaja kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega.

Pojedinačne komponente ozbiljnih vaskularnih događaja kod svih randomizovanih pacijenata su prikazane u Tabeli 2. Ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom je značajno smanjio rizik od moždanog udara i bilo koje revaskularizacije, sa razlikama u vrednostima koje nisu od značaja, a koje favorizuju ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i srčane smrti.

Tabela 3. Ozbiljni vaskularni događaji po terapijskim grupama kod svih randomizovanih pacijenata u studiji SHARP^a

Ishod	Ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Odnos rizika (<i>Risk ratio</i>) (95% CI)	p-vrednost
Ozbiljni vaskularni događaji	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Smrt srčanog porekla	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Moždani udar bilo kog porekla	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragijski moždani udar	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragijski moždani udar	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Bilo koja revaskularizacija	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Ozbiljni aterosklerotični događaji ^b	536 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a „*Intention-to-treat*” analiza svih pacijenata iz SHARP studije randomizovanih u grupu koja je primala ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom ili grupu koja je primala placebo, bilo na početku ispitivanja ili u nakon 1 godine

^b definisani kao kombinacija infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, koronarne smrti, nehemoragijskog moždanog udara ili bilo koje revaskularizacije

Apsolutno smanjenje nivoa LDL-holesterola koje se postiglo ezetimibom u kombinaciji sa simvastatinom bilo je manje kod pacijenata sa manjim početnim nivoima LDL-holesterola (<2,5 mmol/L) i pacijenata koji

su na početku ispitivanja bili na dijalizi nego kod drugih pacijenata, a odgovarajuće smanjenje rizika u te dve grupe bilo je slabije.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija (HoFH)

Dvostruko slepo, randomizovano ispitivanje u trajanju od 12 nedelja sprovedeno je kod 50 pacijenata sa kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom homozigotne familijarne hiperholesterolemije koji su već primali atorvastatin ili simvastatin (40 mg) sa ili bez LDL-afereze. Ezetimib primenjen u kombinaciji sa atorvastatinom (40 mg ili 80 mg) ili simvastatinom (40 mg ili 80 mg) značajno je smanjio nivo LDL-holesterola za 15% u odnosu na povećanje doze u monoterapiji simvastatinom ili atorvastatinom sa 40 na 80 mg.

Aortna stenoz

Studija o primeni simvastatina i ezetimiba u terapiji aortne stenoz (SEAS, engl. *The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*) je bila multicentrična, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija sa medijanom vremena trajanja od 4,4 godine, koja je sprovedena kod 1873 pacijenta sa asimptomatskom aortnom stenozom (AS), koja je potvrđena vrednošću maksimalne brzine protoka kroz aortu u rasponu od 2,5 do 4,0 m/s, mereno dopler metodom. U studiju su bili uključeni samo pacijenti za koje se smatralo da ne moraju da primaju terapiju statinima u cilju smanjenja rizika od ateroskleroznog kardiovaskularnog oboljenja. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 u grupe koje primaju placebo, odnosno ezetimib u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 40 mg, dnevno.

Primarni parametar praćenja se sastojao od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja u koje spadaju kardiovaskularna smrt, hirurška intervencija zamene srčanog zalistka, kongestivna srčana insuficijencija kao posledica progresije aortne stenoz, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, hirurška intervencija premošćavanja koronarne arterije graftom (engl. *coronary artery bypass grafting*, CABG), perkutana koronarna intervencija, hospitalizacija zbog nestabilne angine i nehemoragijski moždani udar. Ključni sekundarni parametri praćenja su predstavljali kombinaciju podgrupa koje pripadaju kategorijama događaja primarnog parametra praćenja.

U poređenju sa placebom, primena ezetimib/simvastatina u dozi od 10/40 mg nije dovela do značajnog smanjenja rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja. Primarni ishodi su se javili kod 333 pacijenta (35,3%) u ezetimib/simvastatin grupi i kod 355 pacijenata (38,2%) u placebo grupi (odnos rizika u ezetimib/simvastatin grupi, 0,96; 95% interval pouzdanosti, 0,83 do 1,12; $p=0,59$). Zamena aortnog zalistka je izvedena kod 267 pacijenta (28,3%) u ezetimib/simvastatin grupi i kod 278 pacijenata (29,9%) u placebo grupi (odnos rizika, 1,00; 95% CI, 0,84 do 1,18; $p=0,97$). Manji broj pacijenata je imao ishemijske kardiovaskularne događaje u ezetimib/simvastatin grupi ($n=148$) nego u placebo grupi ($n=187$) (odnos rizika, 0,78; 95% CI, 0,63 do 0,97; $p=0,02$), uglavnom zbog manjeg broja pacijenata koji su podvrgnuti hirurškoj intervenciji premošćavanja koronarne arterije graftom.

Kancer se češće javljao u ezetimib/simvastatin grupi (105 u odnosu na 70, $p=0,01$). Klinički značaj ovog nalaza nije izvestan jer u obimnijoj SHARP studiji ukupan broj pacijenata sa pojavom bilo koje vrste kancera (438 u grupi lečenoj kombinacijom ezetimiba i simvastatina u odnosu na 439 u grupi koja je primala placebo) nije bio različit. Pored toga, u studiji IMPROVE-IT ukupan broj pacijenata sa bilo kojim novim malignitetom (835 u grupi koja je primala ezetimib/simvastatin, u odnosu na 863 u grupi koja je primala simvastatin) se nije značajno razlikovao, pa se zaključak SEAS studije ne može potvrditi studijama SHARP ili IMPROVE-IT.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, ezetimib se brzo resorbuje i u velikoj meri se konjuguje u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja najveća koncentracija ezetimib-glukuronida u plazmi (C_{max}) postiže se za 1-2 sata, a ezetimiba za 4-12 sati. Nije moguće odrediti apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba jer ovo jedinjenje gotovo uopšte nije rastvorljivo u vodenim rastvorima za injekcije.

Istovremena primena sa hranom (bogatim mastima ili bez njih) nije uticala na oralnu bioraspoloživost ezetimiba nakon primene tableta od 10 mg. Ezetimib može da se uzima sa hranom ili bez nje.

Distribucija

99,7% ezetimiba i 88% do 92% ezetimib-glukuronida se vezuje za proteine u plazmi kod ljudi.

Biotransformacija

Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crevu i jetri konjugacijom sa glukuronidom (reakcija II faze), a zatim se izlučuje u žuči. Kod svih ispitivanih vrsta uočen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcija I faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid su najvažniji derivati leka uočeni u plazmi, od kojih ezetimib čini približno 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnog leka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid se sporo eliminišu iz plazme uz značajnu enterohepatičku cirkulaciju. Poluvreme eliminacije ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi približno 22 sata.

Eliminacija

Nakon oralne primene ezetimiba označenog radioizotopom ^{14}C (20 mg) kod ljudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tokom 10-dnevnog perioda, oko 78% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a oko 11% u urinu. Nakon 48 sati nije bilo merljivih nivoa radioaktivnosti u plazmi.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ezetimiba je slična kod dece ≥ 6 godina i odraslih pacijenata. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici leka kod dece mlađe od 6 godina. Kliničko iskustvo kod dece i adolescenata uključuje pacijente sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom ili heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom.

Stariji pacijenti

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) su oko dva puta veće nego kod mlađih pacijenata (od 18 do 45 godina). Smanjenje nivoa LDL-holesterola i bezbednosni profil su uporedivi kod starijih i mlađih pacijenata koji su lečeni ezetimibom. Iz tog razloga, nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne primene ezetimiba u dozi od 10 mg, srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5 ili 6) povećala se oko 1,7 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Prvog i četrnaestog dana 14-dnevnog ispitivanja sa ponovljenim dozama ezetimiba (10 mg dnevno), kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 7 do 9) srednja vrednost PIK ukupnog ezetimiba bila je približno 4 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≥ 9) ne preporučuje se upotreba ezetimiba kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon jednokratne primene doze od 10 mg ezetimiba kod pacijenata sa teškim oboljenjem bubrega ($n=8$, srednja vrednost klirensa kreatinina $\leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib povećala se oko 1,5 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima ($n=9$). Smatra se da ovaj rezultat nije od kliničkog značaja. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

U ovoj studiji, samo kod jednog naknadno uključenog pacijenta (nakon transplantacije bubrega, a koji je primao više različitih lekova, uključujući i ciklosporin) došlo je do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

Pol

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su veće kod žena (približno 20%) nego kod muškaraca. Ipak, smanjenje nivoa LDL-holesterola i profil bezbednosti ezetimiba su bili uporedivi kod pripadnika oba pola. Iz tog razloga, nije potrebno prilagođavati dozu leka u zavisnosti od pola pacijenta.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja hronične toksičnosti ezetimiba u studijama na životinjama nisu utvrdila postojanje ciljnog organa za toksične efekte. Kod pasa koji su ezetimib primali 4 nedelje (u dozi $\geq 0,03$ mg/kg dnevno), koncentracija holesterola u žuči u cističnom kanalu porasla je za 2,5 - 3,5 puta. Međutim, jednogodišnje ispitivanje sa dozama ezetimiba do 300 mg/kg dnevno kod pasa nije pokazalo povećanu učestalost holelitijaze ili drugih hepatobilijarnih efekata. Nije poznato kakav je značaj ovih podataka kod ljudi. Ipak, ne može se isključiti postojanje rizika za stvaranje žučnih kamenaca povezanih sa upotrebom leka ezetimib u terapijskim dozama.

U ispitivanjima istovremene terapije ezetimibom i statinima uočeni toksični efekti uglavnom su se odnosili na one karakteristično povezane sa primenom statina. Neki od toksičnih efekata bili su izraženiji od onih prijavljenih tokom primene statina u monoterapiji. Ovo se objašnjava farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u kombinovanoj terapiji. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. Kod pacova je uočena miopatija tek nakon njihovog izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijskih doza za ljude (oko 20 puta veće od vrednosti PIK-a za statine i 500 do 2000 puta veće od vrednosti PIK-a za aktivne metabolite).

U nekoliko *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, gde je ezetimib primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim od statina, nije ispoljio genotoksični potencijal. Dugotrajne studije karcinogenosti ezetimiba su bile negativne.

Ezetimib nije imao uticaj na plodnost mužjaka ili ženki pacova niti se pokazao teratogenim kod pacova ili kunića i nije uticao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentalnu barijeru kod gravidnih ženki pacova i kunića koje su primale višekratne doze leka od 1000 mg/kg na dan. Kombinovana primena ezetimiba i statina nije ispoljila teratogeni efekat kod pacova. Kod gravidnih ženki kunića uočeni je manji broj deformiteta skeleta ploda (spojeni torakalni i kaudalni pršljenovi, smanjeni broj kaudalnih pršljenova). Istovremena primena ezetimiba sa lovastatinom dovela je do embrioletalnih efekata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna (E 460)
- Povidon K 30
- Kroskarmeloza-natrijum (E 468)
- Natrijum-laurilsulfat
- Magnezijum-stearat (E 470b)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Čuvati lek u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/PVC//AL ili *PVC/PE/PVdC//AL* blister deljiv na pojedinačne doze koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera deljiva na pojedinačne doze sa po 10 tableta (3 x (10x1)) i Upustvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM A.D. VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02863-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2021.