

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ezetrol 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg ezetymibu (*Ezetimibum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 5.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub białawe tabletki, w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „414” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna

Ezetrol podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny.

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

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Ezetrol w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).

Homozygotyczna sitosterolemia (Phytosterolemia)

Ezetrol jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną sitosterolemią rodzinną.

Nie zakończono dotychczas badań dotyczących skuteczności preparatu Ezetrol w zapobieganiu powikłaniom miażdżycy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w okresie stosowania preparatu Ezetrol.

Ezetrol przyjmuje się doustnie. Zalecana dawka to jedna tabletka 10 mg raz na dobę.

Preparat Ezetrol można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

W przypadku stosowania preparatu Ezetrol w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę

początkową lub już ustaloną wyższą dawkę danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania danej statyny.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

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

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku dla osób w wieku podeszłym (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u dzieci

Dzieci i młodzież w wieku 10 lat i powyżej: nie jest konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkt 5.2). Jednakże jest ograniczona ilość danych na temat stosowania leku u dzieci i młodzieży (w wieku od 9 do 17 lat).

Dzieci w wieku poniżej 10 lat: Ezetrol nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowanie dawki leku. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów wg Child-Pugh) nie zaleca się stosowania preparatu Ezetrol (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

W przypadku stosowania preparatu Ezetrol w połączeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) danego produktu leczniczego.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie preparatu Ezetrol i statyny w okresie ciąży i laktacji.

Ezetrol w połączeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku jednoczesnego stosowania ze statyną, należy zapoznać się z ChPL danego produktu leczniczego.

Enzymy wątrobowe

W badaniach z grupą kontrolną, w których pacjenci przyjmowali Ezetrol i statynę, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych). W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Ezetrol i statyny należy przeprowadzać testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz zgodnie z zaleceniami ChPL dotyczącymi danej statyny. (Patrz punkt 4.8)

Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rabdomiolizy podczas stosowania preparatu Ezetrol. Większość pacjentów, u których doszło do rabdomiolizy przyjmowała statyny

jednocześnie z preparatem Ezetrol. Jednak bardzo rzadko zgłaszano również występowanie rhabdomyolizy w przypadku monoterapii oraz w przypadku połączenia preparatu Ezetrol z innymi środkami, których związek ze zwiększeniem ryzyka rhabdomyolizy jest znany. Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) przekraczającym 10 razy górną granicę wartości prawidłowych, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania preparatu Ezetrol, statyn i wszelkich innych środków równocześnie przyjmowanych przez pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie preparatem Ezetrol powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na to, że nie są znane skutki długotrwałego stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami wątroby, nie zaleca się stosowania preparatu Ezetrol u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu Ezetrol w skojarzeniu z fibratami.

Jeśli u pacjentów przyjmujących Ezetrol i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

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

Substancje przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania preparatu Ezetrol jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartości INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany) (patrz punkt 4.5).

Substancja pomocnicza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje metabolizujących leki enzymów z grupy cytochromu P450. Nie obserwowano znamiennych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 lub 3A4 albo przez N-acetylotransferazę.

W badaniach dotyczących interakcji klinicznych stwierdzono, że ezetymib nie ma wpływu na parametry farmakokinetyczne dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających etynyloestradiol lub lewonorgestrel), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu, podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie miała wpływu na jego biodostępność.

Leki zobojętniające: Jednoczesne przyjmowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za znamienne klinicznie.

Cholestyramina: Jednoczesne podawanie cholestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą

(AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronian ezetymibu) o około 55 %. Efekt zwiększonej redukcji stężenia cholesterolu po dołączeniu preparatu Ezetrol do cholestyraminy może ulec osłabieniu w wyniku tej interakcji (patrz punkt 4.2).

Fibraty: Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje zwiększenie całkowitego stężenia ezetymibu o odpowiednio 1,5 i 1,7 razy, jednak zwiększenie to nie jest uważane za istotne klinicznie.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę możliwe ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i schorzenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów przyjmujących fenofibrat i Ezetrol (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjentów przyjmujących Ezetrol i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania preparatu Ezetrol w skojarzeniu z innymi fibratami.

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniu przedklinicznym z udziałem psów ezetymib zwiększał stężenie cholesterolu w żółci zawartej w pęcherzyku żółciowym (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy wyniki badań przedklinicznych mają znaczenie dla ludzi.

Statyny: Nie stwierdzono znamiennych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Cyklosporyna: W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepieniu nerki (klirens kreatyniny > 50 ml/min.), którzy przyjmowali ustaloną dawkę cyklosporyny, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg preparatu Ezetrol stwierdzono zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu o 3,4 raza (zakres od 2,3 do 7,9 razy) w porównaniu z grupą osób zdrowych, otrzymujących ezetymib w monoterapii z innego badania (n = 17). W innym badaniu u pacjenta po zabiegu przeszczepienia nerki, u którego rozwinęła się ciężka niewydolność nerek i, który przyjmował cyklosporynę i wiele innych leków, wykazano zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu o 12 razy, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W badaniu skrzyżowanym złożonym z dwóch okresów, w którym uczestniczyło dwunastu zdrowych ochotników stosowanie 20 mg ezetymibu na dobę przez 8 dni z podaniem pojedynczej dawki cyklosporyny wielkości 100 mg w dniu 7. badania spowodowało średnie zwiększenie AUC cyklosporyny o 15 % (zakres wynosił od 10 % zmniejszenia do 51 % zwiększenia) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki cyklosporyny wielkości 100 mg. Nie przeprowadzono badania kontrolowanego dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie preparatem Ezetrol w trakcie stosowania cyklosporyny. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie Ezetrol i cyklosporynę (patrz punkt 4.4).

Substancje przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem dwunastu zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednakże, istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące zwiększenia wartości INR u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których dołączono leczenie preparatem Ezetrol. W przypadku stosowania preparatu Ezetrol jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).

4.6 Cięża i laktacja

Stosowanie preparatu Ezetrol w połączeniu ze statyną jest przeciwwskazane w okresie ciąży i laktacji (patrz punkt 4.3). Należy zapoznać się z ChPL dotyczącą określonej statyny.

Stosowanie w ciąży

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

Stosowanie w okresie laktacji

Preparatu Ezetrol nie należy stosować w okresie laktacji. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany do mleka tych zwierząt. Nie wiadomo, czy ezetymib jest wydzielany do mleka kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, nie należy spodziewać się, że Ezetrol ma wpływ na zdolność używania tych urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych

W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających od 8 do 14 tygodni 3366 pacjentom podawano Ezetrol w dawce 10 mg na dobę w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną oraz 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych w badaniach była podobna do częstości ich występowania podczas stosowania placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej Ezetrol i placebo.

Poniżej przedstawiono występujące często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) działania niepożądane związane z lekiem, które zgłaszali pacjenci przyjmujący Ezetrol w monoterapii (n = 1691), w skojarzeniu ze statyną (n = 1675) lub w skojarzeniu z fenofibratem (n = 185):

Ezetrol w monoterapii:

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, biegunka

Ezetrol w skojarzeniu ze statyną:

Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy i uczucie zmęczenia

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia i nudności

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni

Ezetrol w skojarzeniu z fenofibratem:

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha

W kontrolowanym placebo klinicznym badaniu wieloośrodkowym, z podwójnie ślepą próbą, uczestniczyli pacjenci z mieszaną hiperlipidemią. 625 pacjentów leczonych było przez 12 tygodni, a 576 pacjentów przez 1 rok. W badaniu tym, 172 pacjentów przyjmujących Ezetrol i fenofibrat ukończyło 12-tygodniowe leczenie, a 230 pacjentów przyjmujących Ezetrol i fenofibrat (w tym 109 przyjmujących Ezetrol w monoterapii przez pierwszych 12 tygodni) ukończyło leczenie trwające 1 rok. Celem badania nie było porównanie leczonych grup pacjentów pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych. Wskaźnik występowania (przedział ufności 95 %) klinicznie znamiennego zwiększenia (> 3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, kolejno) aktywności aminotransferaz w surowicy wynosił odpowiednio 4,5 % (1,9; 8,8) dla fenofibratu stosowanego w monoterapii i 2,7 % (1,2; 5,4) dla Ezetrolu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem, dostosowany do odpowiedzi na leczenie. Natomiast wskaźnik

występowania przypadków wycięcia pęcherzyka żółciowego wynosił odpowiednio, dla fenofibratu stosowanego w monoterapii 0,6 % (0,0; 3,1) i dla Ezetrolu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem 1,7 % (0,6; 4,0) (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Wpływ leku na parametry laboratoryjne

W badaniach z grupą kontrolną, w których lek był stosowany w monoterapii, częstość występowania klinicznie znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) asparaginianowej (AspAT) ≥ 3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych) była podobna w grupie przyjmujących Ezetrol (0,5 %) oraz placebo (0,3 %). W badaniach, w których leki stosowano w skojarzeniu częstość występowania wspomnianego uprzednio zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiła 1,3 % w grupie pacjentów przyjmujących Ezetrol w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4 % w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bez objawów; nie stwierdzano cech zastoju żółci. Aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu przyjmowania leków albo podczas dalszego ich stosowania (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CK przekraczające 10 razy górną granicę wartości prawidłowych u 4 spośród 1647 (0,2 %) pacjentów stosujących wyłącznie Ezetrol w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1 %) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1 %) pacjentów stosujących jednocześnie Ezetrol i statyny w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4 %) pacjentów stosujących wyłącznie statyny. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rhabdomiolizy związanych ze stosowaniem preparatu Ezetrol w porównaniu z odpowiednią kontrolą (placebo lub wyłącznie statyny) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu preparatu do obrotu

Po wprowadzeniu preparatu do obrotu raportowano o dodatkowych działaniach niepożądanych występujących rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: trombocytopenia (bardzo rzadko).

Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, w tym wysypka (rzadko), pokrzywka (rzadko), anafilaksja (bardzo rzadko) i obrzęk naczynioruchowy (bardzo rzadko).

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności (rzadko); zapalenie trzustki (bardzo rzadko).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby (rzadko), kamica żółciowa (bardzo rzadko), zapalenie pęcherzyka żółciowego (bardzo rzadko).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów (rzadko), ból mięśniowy (rzadko), miopatia/rhabdomioliza (bardzo rzadko; patrz punkt 4.4).

Wyniki badań laboratoryjnych: zwiększenie aktywności aminotransferaz (rzadko); zwiększenie aktywności CK (rzadko).

4.9 Przedawkowanie

Ezetymib był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których, dawkę 50 mg na dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni, a dawkę 40 mg na dobę podawano 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 5000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg u psów.

Informowano o kilku przypadkach przedawkowania preparatu Ezetrol; większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane nie były poważne. W przypadku wystąpienia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów, kod ATC: C10A X09

Ezetrol należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetrol działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli pochodzenia roślinnego). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W 2-tygodniowym badaniu z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią Ezetrol hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54 % w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić czy działanie ezetymibu hamujące absorpcję cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C^{14} , nie miał zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zapadalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia są związane proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, natomiast odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu HDL. Do tej pory nie zakończono badań, które potwierdziłyby skuteczność preparatu Ezetrol w zapobieganiu powikłaniom miażdżycy.

BADANIA KLINICZNE

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

Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo uczestniczyło 769 pacjentów z hipercholesterolemią, którzy przyjmowali statynę w monoterapii i u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], w zależności od stężenia początkowego) według amerykańskiego National Cholesterol Education Program (NCEP). Pacjentów tych przydzielono losowo do grupy otrzymującej Ezetrol w dawce 10 mg lub placebo, w połączeniu z aktualnie stosowaną statyną.

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (około 82 %) znacznie więcej pacjentów przyjmujących Ezetrol uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL na zakończenie okresu obserwacji niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo (odpowiednio 72 % w porównaniu z 19 %). Również odpowiednie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL było znacznie różne (25 % w grupie przyjmujących Ezetrol w porównaniu z 4 % w grupie placebo). Ponadto dołączenie leczenia preparatem Ezetrol do aktualnie przyjmowanej statyny znacznie zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie ApoB, stężenie triglicerydów i zwiększało stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo. Ezetrol lub placebo dodane do aktualnie przyjmowanej statyny powodowały

zmniejszenie mediany stężenia białka

C-reaktywnego odpowiednio o 10 % lub 0 % w porównaniu z wartościami początkowymi.

Przeprowadzono 2 badania z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, grupą kontrolną placebo i okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, w których wzięło udział 1719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią. W grupie przyjmującej Ezetrol w dawce 10 mg stwierdzono znamienne większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (o 13 %), stężenia cholesterolu LDL (o 19 %), stężenia Apo B (14 %) i triglicerydów (o 8 %) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (o 3 %) w porównaniu z grupą placebo. Ponadto Ezetrol nie miał wpływu na osoczowe stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witamina A, D, E), a także nie miał wpływu na czas protrombinowy. Podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie lipidów, ezetymib nie zaburzał wytwarzania hormonów steroidowych kory nadnerczy.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W badaniu z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni wzięło udział 50 pacjentów z rozpoznaniem homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej lub z wynikiem badania genetycznego wskazującym na obecność tej choroby. Pacjenci przyjmowali atorwastatinę lub symwastatinę (40 mg), stosując lub nie stosując aferezy LDL. Ezetrol przyjmowany w skojarzeniu z atorwastatiną (40 lub 80 mg) lub symwastatiną (40 lub 80 mg) znamienne zmniejszał stężenie cholesterolu LDL (o 15 %) w porównaniu z zastosowaniem większych dawek symwastatyny lub atorwastatyny z 40 do 80 mg, stosowanych w monoterapii.

Sitosterolemia homozygotyczna (phytosterolemia)

W kontrolowanym placebo badaniu, z podwójnie ślełą próbą i randomizacją oraz z okresem obserwacji wynoszącym 8 tygodni wzięło udział 37 pacjentów z sitosterolemią homozygotyczną. Przydzielono ich losowo do grup przyjmujących Ezetrol w dawce 10 mg (n = 30) lub placebo (n = 7). Niektórzy pacjenci przyjmowali także inne leki (np. statyny, żywice). Ezetrol znamienne zmniejszał stężenia dwóch najważniejszych steroli roślinnych, sitosterolu i kampesterolu, odpowiednio o 21 % i o 24 %. Nie jest znany wpływ zmniejszenia stężenia sitosterolu na chorobowość i umieralność w tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po przyjęciu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia leku (C_{max}) występują w ciągu 1 - 2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu lub w ciągu 4 - 12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach, które mogą być stosowane do wstrzykiwań.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie ma wpływu na biodostępność ezetymibu podczas stosowania preparatu Ezetrol w postaci tabletek 10 mg. Ezetrol można przyjmować niezależnie od posiłków.

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

Metabolizm: Ezetymib jest metabolizowany przede wszystkim w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są dwiema głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu krwi. Stanowią one odpowiednio 10 % - 20 % oraz 80 % - 90 % całkowitego stężenia leku w osoczu krwi. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli wydalone z osocza. Stwierdzono znaczne krążenie jelitowo-wątrobowe tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Wydalanie: Po podaniu doustnym ezetymibu znakowanego C^{14} w dawce 20 mg ludziom całkowity ezetymib w osoczu krwi stanowił około 93 % całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu odzyskano odpowiednio około 78 % i 11 % całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu krwi.

Farmakokinetyka leku w różnych grupach pacjentów

Dzieci

Wchłanianie i metabolizm leku są podobne u dzieci i młodzieży (od 10 do 18 lat) oraz u dorosłych. Nie stwierdzono znamiennych różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych pomiędzy młodzieżą a dorosłymi w przeliczeniu na całkowity ezetymib. Brak danych o właściwościach farmakokinetycznych w populacji dzieci <10 lat. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży (w wieku 9 - 17 lat) jest ograniczone do pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub sitosterolemią.

Osoby w wieku podeszłym

Stężenie ezetymibu całkowitego w osoczu krwi u osób w wieku podeszłym (65 lat lub starszych) jest około 2 razy większe niż u osób młodszych (18 - 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil działań niepożądanych są porównywalne przy stosowaniu preparatu Ezetrol u osób w wieku podeszłym i u osób młodszych. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawkowania ezetymibu u osób starszych.

Niewydolność wątroby

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnie AUC stężenia całkowitego ezetymibu było zwiększone o około 1,7 razy u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14 dniowym badaniu, w którym podawano dawki wielokrotne leku (po 10 mg) pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh), stwierdzono zwiększenie średniego AUC całkowitego ezetymibu o około 4 razy pomiędzy dobą pierwszą i czternastą w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby. Ze względu na to, że nie jest znany wpływ wzrastającej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów wg skali Child-Pugh) nie zaleca się stosowania preparatu Ezetrol w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek ($n = 8$, średni klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min/1,73 m²), średnie AUC całkowitego ezetymibu zwiększyło się około 1,5 razy w porównaniu z osobami zdrowymi ($n = 9$). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie znamienny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

U dodatkowego pacjenta uczestniczącego w powyższym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki, otrzymującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stężenie ezetymibu całkowitego wzrosło 12-krotnie.

Płeć

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20 %) stężenia całkowitego ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i profilu bezpieczeństwa u mężczyzn i kobiet leczonych preparatem Ezetrol, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od płci pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące przewlekłego działania toksycznego nie wykazały istnienia narządów szczególnie zagrożonych takim działaniem. U psów, którym podawano ezetymib przez okres czterech tygodni ($\geq 0,03$ mg/kg na dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o 2,5 do 3,5 razy. Niemniej jednak w badaniu, w którym psom podawano lek w dawkach do 300 mg/kg mc. na dobę przez okres jednego roku, nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na kamice żółciową, ani innego oddziaływania na wątrobę.

i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają jakieś odniesienie do ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania preparatu Ezetrol w dawkach terapeutycznych.

W badaniach nad jednoczesnym stosowaniem ezetymibu i statyn stwierdzono, że działania toksyczne były zasadniczo takie, jakie są związane ze stosowaniem statyn. Niektóre z tych działań były bardziej widoczne podczas jednoczesnego stosowania leków niż obserwowane podczas stosowania statyn w monoterapii. Można to przypisać interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym podczas stosowania skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatia występowała u szczurów dopiero po dawkach wielokrotnie większych od dawek leczniczych u ludzi (około 20 razy większe AUC w odniesieniu do statyn oraz 500 - 2000 razy większe AUC w odniesieniu do aktywnych metabolitów ezetymibu).

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

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów. Nie miał działania teratogenne w badaniach na szczurach lub królikach, nie miał także wpływu na rozwój przedurodzeniowy i pourodzeniowy. Ezetymib przenikał barierę łożyskową u ciężarnych samic szczura i królika podczas podawania go w wielokrotnych dawkach po 1000 mg/kg na dobę.

W przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu i statyn nie stwierdzono działania teratogenne u szczurów. Zaobserwowano niewielką liczbę zaburzeń rozwoju kośćca (połączenia trzonów kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych) u ciężarnych samic szczura.

W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i lowastatyny stwierdzono działanie letalne na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

laktoza jednowodna
celuloza mikrokryształiczna
powidon (K29-32)
kroskarmeloza sodowa
sodu laurylosiarczan
magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Blistry przechowywać w opakowaniu oryginalnym.
Butelki przechowywać szczelnie zamknięte.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie jednostkowe: blistry z odrywaną pokrywą z przezroczystego polichlorotrifluoroetyleny

i polichlorku winylu przymocowanego do aluminium pokrytego winylem, z tylną warstwą z papieru i poliestru, w opakowaniach po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 lub 300 tabletek.

Blistry do wyciskania tabletki z przezroczystego polichlorotrifluoroetyleny i polichlorku winylu, przymocowanego do aluminium pokrytego winylem, w opakowaniach po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 lub 300 tabletek.

Opakowania jednostkowe: blistry do wyciskania z przezroczystego polichlorotrifluoroetyleny i polichlorku winylu pokryte aluminium w opakowaniach po 50, 100 lub 300 tabletek.

Butelka z tworzywa HDPE z polipropylenową nakrętką, zawierająca 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSD-SP Limited
Hertford Road
Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11476

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

29.04.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO