

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EZETROL® 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg.

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 55 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety bílé až téměř bílé barvy, ve tvaru tobolek, s vyraženou číslicí „414“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolémie

EZETROL podávaný spolu s inhibítozem reduktázy HMG-CoA (statinem) je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolémií, u kterých není odpověď na léčbu při podávání statinu samotného dostatečná.

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

Homozygotní familiární hypercholesterolémie (HoFH)

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

Homozygotní sitosterolémie (phytosterolemia)

EZETROL je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s homozygotní familiární sitosterolémií.

Příznivý vliv přípravku EZETROL na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl prokázán.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Přípravek se podává perorálně. Doporučená dávka je jedna tableta EZETROL 10 mg denně. EZETROL lze podávat v kteroukoli denní dobu, spolu s jídlem nebo bez něj.

® Registrovaná ochranná známka MSP Singapore Company, LLC.

Pokud je EZETROL přidán ke statinu, mělo by se pokračovat v podávání buď indikované obvyklé počáteční dávky konkrétního statinu nebo již stanovené vyšší dávky statinu. V tomto případě by měl být brán ohled na pokyny pro dávkování konkrétního statinu.

Podávání spolu se sekvestranty žlučových kyselin

EZETROL by měl být podáván buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantů žlučových kyselin.

Použití u starších osob

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

Použití u dětských pacientů

Léčbu je nutno zahájit pod dohledem specialisty.

Dospívající ≥ 10 let (pubertální status: chlapci: Tannerův stupeň II a vyšší; dívky: alespoň jeden rok po první menstruaci): úprava dávky není potřebná (viz bod 5.2). Klinické zkušenosti u dětských a dospívajících pacientů (ve věku 10 až 17 let) jsou však omezené.

Pokud se přípravek EZETROL podává se simvastatinem, je nutno se obeznámit s pokyny o dávkování simvastatinu u dospívajících.

Děti < 10 let: EZETROL se nedoporučuje pro použití u dětí ve věku pod 10 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 5.2).

Použití při poruše funkce jater

U pacientů s mírnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh skóre 5–6) není nutno dávku nijak upravovat. Léčba přípravkem EZETROL se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou (Child-Pugh skóre 7–9) nebo závažnou (skóre > 9 podle Child-Pugh) jaterní dysfunkcí (viz bod 4.4 a 5.2).

Použití při poruše funkce ledvin

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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

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

Podávání přípravku EZETROL spolu se statinem je kontraindikováno u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětleným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

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

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích společného podávání přípravků u pacientů, kteří dostávali EZETROL se statinem, bylo opakovaně pozorováno zvýšení transamináz (≥ 3 krát horní hranice normálu [upper limit of normal, ULN]). Pokud se EZETROL podává současně se statinem, je nutno provést při zahájení terapie jaterní testy a řídit se doporučeními pro daný statin (viz bod 4.8).

Kosterní sval

Po uvedení přípravku EZETROL na trh byly popsány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala spolu s přípravkem EZETROL i statin. Při monoterapii přípravkem EZETROL však byla velmi vzácně popisována rhabdomyolýza a tato byla velmi vzácně popisována i při přidání přípravku EZETROL k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) > 10násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno EZETROL, všechny statiny a veškeré tyto jiné léky, které pacient současně užívá, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem EZETROL, je nutno upozornit na riziko myopatie a požádat je, aby urychleně informovali lékaře o případné nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

Jaterní nedostatečnost

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou jaterní nedostatečností se EZETROL u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Dětsí pacienti (ve věku 10 až 17 let)

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

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

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

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

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

Fibráty

Bezpečnost a účinnost přípravku EZETROL podávaného spolu s fibráty nebyly stanoveny.

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

Cyklosporiny

Pokud jsou užívány cyklosporiny, je třeba dbát opatrnosti při zahájení podávání přípravku EZETROL. U pacientů užívajících EZETROL a cyklosporin je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

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

Pomocná látka

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktózy, deficeence Lapp-laktázy nebo syndrom malabsorpce glukózy-galaktózy nesmí tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

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

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

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

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

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

Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu přibližně 1,5krát a 1,7krát (v uvedeném pořadí), nicméně uvedená zvýšení nejsou považována za klinicky významná.

Současné podávání přípravku EZETROL s jinými fibráty nebylo studováno.

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči, které vede k cholelitiáze. V předklinické studii prováděné u psů zvýšil ezetimib hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči (viz bod 5.3). Význam tohoto preklinického nálezu pro člověka není znám.

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

Cyklosporin: Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé 10mg dávky přípravku EZETROL ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3–7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n = 17). V odlišné studii, vedené u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou renální insuficiencí, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, se projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve studii se zkříženým uspořádáním (crossover) ve dvou obdobích, která se provedla se 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení plochy cyklosporinu pod křivkou (AUC) (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100 mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Při přidání přípravku EZETROL k terapii cyklosporinem je třeba dbát opatrnosti.

Koncentrace cyklosporinu musí být sledovány u pacientů užívajících EZETROL a cyklosporin (viz bod 4.4).

Antikoagulancia: Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný statisticky významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii se 12 zdravými muži. Po uvedení přípravku EZETROL na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících EZETROL přidáný k warfarinu nebo fluindionu. Pokud je EZETROL přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, musí být INR patřičně sledován (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

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

Těhotenství:

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

Kojení:

EZETROL nesmí být užíván během kojení. Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do mateřského mléka žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Pokud však řídíte vozidla nebo ovládáte stroje, měli byste brát v úvahu, že byla hlášena závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

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

EZETROL podávaný samostatně nebo společně se statinem:

U pacientů užívajících EZETROL samostatně (n = 2 396) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u placebo nebo u pacientů užívajících přípravky EZETROL společně se statinem (n = 11 308) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u statinu podávaného samostatně:

Četnosti výskytu byly definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Monoterapie přípravkem Ezetrol		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST; zvýšení krevní CPK; zvýšení gamma-glutamyltransferázy; abnormální hodnoty testu jaterních funkcí	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální	kašel	Méně časté

poruchy		
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha; průjem; flatulence	Časté
	dyspepsie; gastroezofageální refluxní nemoc; nevolnost	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie; svalové spasmy; bolest krku	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	Méně časté
Cévní poruchy	návaly horka; hypertenze	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	Časté
	bolest na hrudi; bolest	Méně časté
Další nežádoucí účinky při užívání přípravku Ezetrol současně se statinem		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST	Časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	Časté
	parestezie	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech; gastritida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	pruritus; vyrážka; kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie	Časté
	bolest zad; svalová slabost; bolest končetin	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie; periferní edém	Méně časté

EZETROL podávaný společně s fibrátem:

Gastrointestinální poruchy: bolest břicha (časté)

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů se smíšenou hyperlipidémií se léčilo 625 pacientů po dobu až 12 týdnů a 576 pacientů po dobu až jednoho roku. V této studii 172 pacientů léčených přípravkem EZETROL a fenofibrátem dokončilo 12 týdnů léčby a 230 pacientů léčených přípravkem EZETROL a fenofibrátem (včetně 109 pacientů, kteří dostávali EZETROL samostatně prvních 12 týdnů) dokončilo 1 rok léčby. Tato studie nebyla provedena ke srovnávání léčebných skupin z hlediska málo často se vyskytujících příhod. Výskyt (95% CI) klinicky významných zvýšení ($> 3x$ ULN, vyskytující se po sobě) sérových transamináz dosáhl po korekci na expozici léčbě při monoterapii fenofibrátem 4,5 % (1,9-8,8) a při podávání přípravku EZETROL spolu s fenofibrátem 2,7 % (1,2-5,4). Odpovídající výskyt po cholecystektomii dosáhl při monoterapii fenofibrátem 0,6 % (0,0-3,1) a při podávání přípravku EZETROL spolu s fenofibrátem 1,7 % (0,6-4,0) (viz bod 4.4 a 4.5).

Dětsí pacienti (ve věku 10 až 17 let)

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

Toto hodnocení nebylo uspořádáno k porovnávání vzácných nežádoucích účinků.

Laboratorní hodnoty:

V kontrolovaných klinických studiích monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST ≥ 3 krát ULN, opakovaně) podobná u přípravku EZETROL (0,5 %) i placebo (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených přípravkem EZETROL spolu se statinem, a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou, a vrátila se po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k normálu (viz bod 4.4).

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

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující dodatečné nežádoucí účinky. Protože tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ze spontánních hlášení, jejich skutečná frekvence není známa a nelze ji z dostupných údajů určit.

Poruchy krve a lymfatického systému: trombocytopenie

Poruchy nervového systému: závrať, parestezie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy: pankreatitida; zácpa

Poruchy kůže a podkožní tkáň: erythema multiforme

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň: myalgie; myopatie/rhabdomyolýza (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: astenie

Poruchy imunitního systému: přecitlivělost, včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému

Poruchy jater a žlučových cest: hepatitida, cholelitiáza, cholecystitida

Psychiatrické poruchy: deprese

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: další léky redukující hladiny cholesterolu a triglyceridů, ATC kód: C10A X09

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

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a dohromady tyto rozdílné mechanismy zajišťují vzájemně se doplňující snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval EZETROL intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

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

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C, a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C. Příznivý vliv přípravku EZETROL na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl prokázán.

KLINICKÉ STUDIE

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

Primární hypercholesterolémie

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

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

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

Klinické studie u dětských pacientů (ve věku 10 až 17 let)

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

V 6. týdnu přípravek EZETROL v kombinaci se simvastatinem (všechny dávky) v porovnání se simvastatinem (všechny dávky) samotným významně snižoval celkový cholesterol (38 % vs 26 %), LDL-C (49 % vs 34 %), Apo B (39 % vs 27 %) a non-HDL-C (47 % vs 33 %). Výsledky byly ohledně

TG a HDL-C (-17 % vs -12 % a +7 % vs +6 %, v uvedeném pořadí) u obou skupin podobné. Ve 33. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky v 6. týdnu, přičemž významně více pacientů léčených kombinací EZETROL a 40 mg simvastatinu (62 %) dosáhlo ideálního cíle NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) ohledně LDL-C v porovnání s pacienty léčenými 40 mg simvastatinu (25 %). V 53. týdnu, což je konec otevřeného prodloužení studie, byly účinky na parametry lipidů zachovány.

Účinnost a bezpečnost přípravku EZETROL podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyla u dětských pacientů ve věku 10 až 17 let hodnocena. Dlouhodobá účinnost léčby přípravkem EZETROL u pacientů mladších 17 let ohledně snižování morbiditu a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

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

Homozygotní sitosterolemie (phytosterolaemia)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Speciální populace:

Dětsí pacienti

Vstřebávání a metabolismus ezetimibu jsou u dětí a dospívajících (10 až 18 let) i u dospělých podobné. Soudě podle hodnot celkového ezetimibu nejsou mezi dospívajícími a dospělými žádné rozdíly ve farmakokinetice. Farmakokinetické údaje pro dětskou populaci < 10 let věku nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u dětských a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH nebo HeFH nebo sitosterolémií.

Starší pacienti

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených přípravkem EZETROL jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.

Jaterní nedostatečnost

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

Renální nedostatečnost

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

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

Pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

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

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatalní a postnatalní vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních žeber, zmenšený počet kaudálních žeber). Podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Povidon (K29-32)
Natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jednodávkové odleповací blistry (peelable blisters) z čirého polychlorotrifluorethylenu/PVC, zataveného do vinylem potaženého hliníku podloženého papírem a polyesterem v baleních po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 nebo 300 tabletách.

Protlačovací blistry (push-through blisters) z čirého polychlorotrifluorethylenu/PVC, zataveného do vinylem potaženého hliníku v baleních po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 nebo 300 tabletách.

Jednodávkové protlačovací blistry z čirého polychlorotrifluorethylenu/PVC, potaženého hliníkem v baleních po 50, 100 nebo 300 tabletách.

HDPE lahvičky s polypropylenovým víčkem, obsahující 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

31/267/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.4.2005/23.4.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU: 12/05/2010