

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ezetimibe Mylan, 10 mg, tabletki.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna

Każda tabletki zawiera 62 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub białawe tabletki w kształcie kapsułki o ściętej krawędzi, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie tabletki i „EE1” po drugiej stronie, o wymiarach około 8,2 mm długości i 4,1 mm szerokości.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Hipercholesterolemia pierwotna

Ezetimibe Mylan 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.

Ezetimibe Mylan 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.

#### Zapobieganie incydom sercowo-naczyniowym

Ezetimibe Mylan jest wskazany do stosowania jako lek uzupełniający dla trwającej terapii statyną lub jednocześnie ze statyną od początku terapii w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1) u pacjentów z chorobą wieńcową (*coronary heart disease*, CHD) oraz ostrym zespołem wieńcowym (*acute coronary syndrome*, ACS) w wywiadzie.

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Ezetimibe Mylan 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).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w okresie stosowania produktu leczniczego Ezetimibe Mylan.

Zalecana dawka to jedna tabletką Ezetimibe Mylan, 10 mg, raz na dobę.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezetimibe Mylan 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.

*Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową oraz incydem ostrego zespołu wieńcowego w wywiadzie*

W celu stopniowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową lub incydem ostrego zespołu wieńcowego w wywiadzie produkt leczniczy Ezetimibe Mylan, 10 mg, można stosować w skojarzeniu ze statyną w przypadku stwierdzonej korzyści o charakterze sercowo-naczyniowym.

*Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe*

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

*Osoby w podeszłym wieku*

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

*Zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5–6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest konieczne dostosowanie dawki leku. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (7–9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (>9 punktów wg skali Child-Pugh) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ezetimibe Mylan (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Zaburzenie czynności nerek*

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

*Dzieci i młodzież*

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza specjalisty.

Dzieci i młodzież w wieku 6 lat i powyżej: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Jeśli produkt leczniczy Ezetimibe Mylan jest podawany w skojarzeniu ze statyną, dawkowanie statyny u dzieci należy omówić z lekarzem.

Dzieci w wieku 6 lat i poniżej: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego. Produkt leczniczy Ezetimibe Mylan może być podawany o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyny w okresie ciąży i karmienia piersią.

Ezetymib 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 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 ezetymib i statynę, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz ( $\geq 3$  razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych) w kolejnych oznaczeniach. W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i statyny należy przeprowadzać testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz zgodnie z zaleceniami ChPL dotyczącymi danej statyny (patrz punkt 4.8).

W badaniu IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 18 144 pacjentom z chorobą wieńcową lub incydem ostrego zespołu wieńcowego w wywiadzie losowo (randomizacja) przydzielono leczenie skojarzone ezetymibem/symwastatyną w dawce 10/40 mg na dobę (n=9067) lub monoterapię symwastatyną w dawce 40 mg na dobę (n=9077). W trakcie obserwacji kontrolnej o medianie czasu wynoszącej 6,0 lat częstość występowania przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz ( $\geq 3$  razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych) w kolejnych oznaczeniach wyniosła 2,5% w przypadku stosowania skojarzenia ezetymib/symwastatyna oraz 2,3% w przypadku stosowania tylko symwastatyny (patrz punkt 4.8).

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących ezetymib w dawce 10 mg w połączeniu z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n = 4650) lub placebo (n = 4620) (mediana czasu obserwacji wynosząca 4,9 roku). Częstość występowania przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz ( $> 3 \times$  powyżej górnej granicy wartości prawidłowych) w kolejnych oznaczeniach wyniosła 0,7% dla ezetymibu w połączeniu z symwastatyną i 0,6% w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8).

##### Mięśnie szkieletowe

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rhabdomiolizy podczas stosowania ezetymibu. Większość pacjentów, u których doszło do rhabdomiolizy, przyjmowała statyny jednocześnie z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano również występowanie rhabdomiolizy w przypadku monoterapii oraz w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi produktami leczniczymi, których związek ze zwiększeniem ryzyka rhabdomiolizy jest znany. Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona poprzez zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) przekraczające 10 razy górną granicę wartości prawidłowych, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania ezetymibu, statyn oraz wszelkich innych produktów leczniczych równocześnie przyjmowanych przez pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie ezetymibem powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

W badaniu IMPROVE-IT 18 144 pacjentom z chorobą wieńcową lub incydem ostrego zespołu wieńcowego w wywiadzie losowo (randomizacja) przydzielono leczenie skojarzone ezetymibem/symwastatyną w dawce 10/40 mg na dobę (n=9067) lub monoterapię symwastatyną w dawce 40 mg na dobę (n=9077). W trakcie obserwacji kontrolnej o medianie czasu wynoszącej 6,0 lat częstość występowania miopatii wyniosła 0,2% w przypadku stosowania skojarzenia ezetymib/symwastatyna oraz 0,1% w przypadku stosowania tylko symwastatyny (patrz punkt 4.8). Miopatię definiowano jako niewyjaśnione osłabienie siły mięśni lub niewyjaśniony ból mięśni oraz stężenie CK w surowicy przekraczające co najmniej 10 razy górną granicę wartości prawidłowych bądź też przekraczające tę granicę w zakresie od co najmniej 5 razy do mniej niż 10 razy w dwóch następujących po sobie oznaczeniach. Częstość występowania rhabdomyolizy wyniosła 0,1% w przypadku stosowania skojarzenia ezetymib/symwastatyna oraz 0,2% w przypadku stosowania tylko symwastatyny. Rhabdomyolizę definiowano jako niewyjaśnione osłabienie siły mięśni lub niewyjaśniony ból mięśni oraz stężenie CK w surowicy przekraczające co najmniej 10 razy górną granicę wartości prawidłowych i stwierdzone uszkodzenie nerek; stężenie CK w surowicy przekraczające górną granicę wartości prawidłowych w zakresie od co najmniej 5 razy do mniej niż 10 razy w dwóch następujących po sobie oznaczeniach i uszkodzenie nerek bądź też stężenie CK wynoszące  $\geq 10\ 000$  IU/l bez objawów uszkodzenia nerek (patrz punkt 4.8).

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących ezetymib w dawce 10 mg w połączeniu z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n = 4650) lub placebo (n = 4620) (mediana czasu obserwacji wynosząca 4,9 roku). Częstość występowania miopatii/rhabdomyolizy wyniosła 0,2% w grupie stosującej ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną i 0,1% w grupie przyjmującej placebo (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 ezetymibu u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu u pacjentów w wieku od 6 do 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub nierodzinną oceniono w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z grupą kontrolną. W tej grupie wiekowej nie oceniano działania ezetymibu stosowanego przez okres ponad 12 tygodni (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Nie badano ezetymibu u pacjentów w wieku poniżej 6 lat (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniono w badaniu klinicznym z grupą kontrolną z udziałem dorastających chłopców (w skali Tannera, w fazie II i powyżej) oraz dziewcząt, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej 1 rok wcześniej.

W tym ograniczonym badaniu z grupą kontrolną ogólnie nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrost bądź dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub dziewcząt, ani na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt. Nie przeprowadzono jednak badań dotyczących wpływu stosowania ezetymibu przez okres  $>33$  tygodni na wzrost i proces dojrzewania płciowego (patrz punkty 4.2 oraz 4.8).

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w dawkach większych niż 40 mg na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat (patrz punkty 4.2 oraz 4.8).

Nie przeprowadzono oceny długotrwałej skuteczności ezetymibu u pacjentów w wieku poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

#### Fibraty

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami.

Jeśli u pacjentów przyjmujących ezetymib 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 ezetymibu u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Należy monitorować stężenia cyklosporyny u pacjentów przyjmujących ezetymib i cyklosporynę (patrz punkt 4.5).

#### Substancje przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania ezetymibu 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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

Jednoczesne przyjmowanie leków zubożniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, lecz nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za istotne 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 LDL po włączeniu leczenia ezetymibem do leczenia cholestyraminą może ulec osłabieniu w wyniku tej interakcji (patrz punkt 4.2).

#### Fibraty

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

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

Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje nieznaczne zwiększenie całkowitego stężenia ezetymibu (odpowiednio o 1,5 i 1,7 razy).

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

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniu na zwierzętach ezetymib niekiedy zwiększał stężenie cholesterolu w żółci zawartej w pęcherzyku żółciowym, lecz nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Ryzyko powstawania kamieni w pęcherzyku żółciowym związane z leczeniem ezetymibem nie może być wykluczone.

#### Statyny

Nie stwierdzono znaczących 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 ezetymibu stwierdzono zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu o 3,4 razy (zakres od 2,3 do 7,9 razy) w porównaniu z grupą osób zdrowych otrzymujących ezetymib w monoterapii w ramach innego badania (n = 17). W innym badaniu u pacjenta po zabiegu przeszczepienia nerki, u którego rozwinęła się ciężka niewydolność nerek i który przyjmował cyklosporynę oraz wiele innych leków, wykazano 12-krotne zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W badaniu skrzyżowanym składającym się z dwóch okresów, w którym uczestniczyło dwunastu zdrowych ochotników, stosowanie 20 mg ezetymibu na dobę przez 8 dni z podaniem pojedynczej dawki cyklosporyny 100 mg w 7. dniu badania spowodowało średnie zwiększenie wartości AUC cyklosporyny o 15 % (zakres wynosił od 10% zmniejszenia do 51% zwiększenia) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki cyklosporyny 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 ezetymibem w trakcie stosowania cyklosporyny. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie ezetymib 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 ezetymibem. W przypadku stosowania ezetymibu jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartość INR (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

#### Ciąża

Ezetymib można podawać kobietom w ciąży jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały żadnego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

Ezetymibu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany do mleka tych zwierząt. Nie wiadomo, czy ezetymib jest wydzielany do mleka kobiecego.

#### Płodność

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie wywiera wpływu na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych:

W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających maksymalnie 112 tygodni 2396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11308 pacjentom razem ze statyną oraz 185 pacjentom razem 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 przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych, była porównywalna w grupach przyjmujących ezetymib i placebo.

#### Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną:

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (n = 2396), które występowały z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n = 1159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem razem ze statyną (n = 11308), które występowały z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n = 9361). Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) i nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

#### **Ezetymib w monoterapii**

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		<ul style="list-style-type: none"><li>zmniejszenie apetytu</li></ul>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		<ul style="list-style-type: none"><li>nagle zaczerwienienie twarzy</li><li>nadciśnienie tętnicze</li></ul>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		<ul style="list-style-type: none"><li>kaszel</li></ul>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>ból brzucha</li><li>biegunka</li><li>wzdęcia z oddawaniem wiatrów</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>niestrawność</li><li>choroba refluksowa przełyku</li><li>nudności</li></ul>

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból stawów</li> <li>• kurcze mięśni</li> <li>• ból karku</li> </ul>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmęczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból w klatce piersiowej</li> <li>• ból</li> </ul>
<b>Badania diagnostyczne</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALT i (lub) AST)</li> <li>• zwiększenie aktywności CPK we krwi</li> <li>• zwiększenie aktywności gamma-glutamyltransferazy</li> <li>• nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby</li> </ul>

#### **Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu podawanego ze statyną**

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bóle głowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parestezje</li> </ul>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• suchość w ustach</li> <li>• zapalenie błony śluzowej żołądka</li> </ul>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• świąd</li> <li>• wysypka</li> <li>• pokrzywka</li> </ul>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból mięśni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból pleców</li> <li>• osłabienie siły mięśni</li> <li>• ból kończyn</li> </ul>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• osłabienie</li> <li>• obrzęki obwodowe</li> </ul>
<b>Badania diagnostyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie aktywności ALT i (lub) AST</li> </ul>	

#### **Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu (w skojarzeniu lub bez skojarzenia ze statyną)**

	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• małopłytkowość</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy</li> </ul>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• depresja</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawroty głowy</li> <li>• parestezje</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• duszność</li> </ul>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie trzustki</li> <li>• zaparcia</li> </ul>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie wątroby</li> <li>• kamica żółciowa</li> <li>• zapalenie pęcherzyka żółciowego</li> </ul>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rumień wielopostaciowy</li> </ul>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból mięśni</li> <li>• miopatia i (lub) rhabdomyoliza (patrz punkt 4.4)</li> </ul>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• astenia</li> </ul>

#### **Ezetymib w skojarzeniu z fenofibratem:**

	<b>Często</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból brzucha</li> </ul>



W wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą uczestniczyli pacjenci z mieszaną hiperlipidemią. 625 pacjentów leczonych było przez maksymalnie 12 tygodni, a 576 pacjentów przez 1 rok. W badaniu tym 172 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat ukończyło 12-tygodniowe leczenie, a 230 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat (w tym 109 przyjmujących ezetymib 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 istotnego zwiększenia (>3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, w kolejnych oznaczeniach) 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 ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem, skorygowany względem odpowiedzi na leczenie. Natomiast wskaźnik występowania przypadków usunięcia pęcherzyka żółciowego wynosił, odpowiednio, 0,6% (0,0; 3,1) dla fenofibratu stosowanego w monoterapii i 1,7% (0,6; 4,0) dla ezetymibu podawanego z fenofibratem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat)

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 10 lat) z rodzinną heterozygotyczną lub nierodzinną hipercholesterolemią (n = 138) zwiększenie aktywności ALT i (lub) AST ( $\geq 3$  razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych, w kolejnych oznaczeniach) było obserwowane u 1,1% (1 pacjenta) pacjenta otrzymującego ezetymib w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności CPK ( $\geq 10$  razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych). Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

W osobnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 248) u 3% pacjentów (4 pacjentów) leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną obserwowano podwyższenie aktywności ALT i (lub) AST ( $\geq 3$  razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych, w kolejnych oznaczeniach) w porównaniu z 2% osób (2 pacjentami) z grupy stosującej symwastatynę w monoterapii; podwyższenie stężenia CPK ( $\geq 10$  razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych) stwierdzono, odpowiednio, u 2% pacjentów (2 pacjentów) i 0% uczestników badania. Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

Badania te nie były dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych na lek.

#### Pacjenci z chorobą wieńcową i pacjenci z incydem ostrego zespołu wieńcowego w wywiadzie

W badaniu IMPROVE-IT (patrz punkt 5.1) z udziałem 18 144 pacjentów leczonych skojarzeniem ezetymib/symwastatyna w dawce 10/40 mg (n=9067; u 6% tych pacjentów dawkę ezetymibu/symwastatyny stopniowo zwiększono do 10/80 mg) lub symwastatyną w dawce 40 mg (n=9077; u 27% tych pacjentów dawkę symwastatyny stopniowo zwiększono do 80 mg) profile bezpieczeństwa były zbliżone w okresie obserwacji kontrolnej (mediana czasu trwania wyniosła 6,0 lat). Odsetki przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych wyniosły 10,6% wśród pacjentów leczonych skojarzeniem ezetymib/symwastatyna oraz 10,1% wśród pacjentów leczonych symwastatyną. Częstość występowania miopatii wyniosła 0,2% dla skojarzenia ezetymib/symwastatyna oraz 0,1% dla symwastatyny. Miopatię definiowano jako niewyjaśnione osłabienie siły mięśni lub niewyjaśniony ból mięśni oraz stężenie CK w surowicy przekraczające co najmniej 10 razy górną granicę wartości prawidłowych bądź też przekraczające tę granicę w zakresie od co najmniej 5 razy do mniej niż 10 razy w dwóch następujących po sobie oznaczeniach. Częstość występowania rhabdomyolizy wyniosła 0,1% w przypadku stosowania skojarzenia ezetymib/symwastatyna oraz 0,2% w przypadku stosowania tylko symwastatyny. Rhabdomyolizę definiowano jako niewyjaśnione osłabienie siły mięśni lub niewyjaśniony ból mięśni oraz stężenie CK w surowicy przekraczające co najmniej 10 razy górną granicę wartości prawidłowych i stwierdzone uszkodzenie nerek; stężenie CK w surowicy przekraczające górną granicę wartości prawidłowych w zakresie od co najmniej 5 razy do mniej niż 10 razy w dwóch następujących po sobie oznaczeniach i uszkodzenie nerek bądź też stężenie CK wynoszące  $\geq 10\ 000$  IU/l bez objawów uszkodzenia nerek.

Częstość występowania przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz ( $\geq 3$  razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych, w kolejnych oznaczeniach) wyniosła 2,5% w przypadku stosowania skojarzenia ezetymib/symwastatyna oraz 2,3% w przypadku stosowania tylko symwastatyny (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane dotyczące pęcherzyka żółciowego odnotowano u 3,1% w stosunku do 3,5% pacjentów, którym przydzielono leczenie, odpowiednio, skojarzeniem ezetymib/symwastatyna oraz symwastatyną. Częstość występowania przypadków hospitalizacji w celu usunięcia pęcherzyka żółciowego wyniosła 1,5% w obu grupach leczonych. Nowotwory złośliwe (definiowane jako wystąpienie nowego przypadku) rozpoznano u, odpowiednio, 9,4% w stosunku do 9,5% pacjentów.

#### Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

W badaniu dotyczącym ochrony serca i nerek SHARP (ang. Study of Heart and Renal Protection) (patrz punkt 5.1) z udziałem ponad 9000 pacjentów leczonych preparatem złożonym o stałej dawce 10 mg ezetymibu i 20 mg symwastatyny na dobę ( $n = 4650$ ) lub placebo ( $n = 4620$ ), profile bezpieczeństwa były porównywalne w okresie obserwacji o medianie czasu wynoszącej 4,9 roku. W badaniu tym rejestrowano tylko ciężkie działania niepożądane i przypadki przerwania leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Odsetki przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były porównywalne (10,4 % u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu z symwastatyną i 9,8% u pacjentów otrzymujących placebo). Częstość występowania miopatii i (lub) rhabdomyolizy wynosiła 0,2% u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu z symwastatyną i 0,1% u pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ( $>3$  razy powyżej górnej granicy wartości prawidłowych, w kolejnych oznaczeniach) wystąpiło u 0,7% pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu z symwastatyną w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu tym nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania wstępnie określonych działań niepożądanych, w tym przypadków raka (9,4% dla ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną i 9,5% w grupie placebo), zapalenia wątroby, cholelitystektomii lub powikłań kamicy żółciowej bądź też zapalenia trzustki.

#### Wpływ leku na parametry laboratoryjne

W badaniach z grupą kontrolną, w których lek był stosowany w monoterapii, częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ALT i/lub AST  $\geq 3$  razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, w kolejnych oznaczeniach) była podobna w grupie przyjmującej ezetymib (0,5 %) oraz w grupie otrzymującej placebo (0,3 %).

W badaniach, w których leki stosowano w skojarzeniu, częstość występowania przypadków wspomnianego uprzednio zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib 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 zgłoszono zwiększenie aktywności CK przewyższające 10 razy górną granicę wartości prawidłowych u 4 spośród 1647 (0,2%) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statynę w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statynę. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rhabdomyolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią kontrolą (placebo lub wyłącznie statyna) (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **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 mc. ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg mc. u psów.

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania ezetymibu; większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane nie miały ciężkiego nasilenia.

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10A X09

##### Mechanizm działania

Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib 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 trwającym 2 tygodnie badaniu z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54% w porównaniu z placebo.

##### Działanie farmakodynamiczne

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić, czy działanie ezetymibu hamujące absorpcję cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C<sub>14</sub>, nie miał natomiast wpływu na wchłanianie trójglicerydów, 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.

Stosowanie ezetymibu w skojarzeniu ze statyną skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową oraz incydentami ostrego zespołu wieńcowego w wywiadzie.

#### Skuteczność i bezpieczeństwo wykazane w badaniach klinicznych

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną stosowano ezetymib w monoterapii albo w skojarzeniu ze statyną. U pacjentów z hipercholesterolemią zastosowanie ezetymibu powodowało znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia lipoproteiny o małej gęstości (frakcji cholesterolu LDL), apolipoproteiny B (apo B) oraz trójglicerydów, jak również zwiększenie stężenia lipoproteiny o dużej gęstości (frakcji cholesterolu HDL).

#### Hipercholesterolemia pierwotna

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

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których w punkcie wyjścia nie stwierdzono docelowego stężenia cholesterolu LDL (około 82%) znacząco więcej pacjentów przyjmujących ezetymib uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL w punkcie końcowym badania niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo (odpowiednio 72% w porównaniu z 19%). Również analogiczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL było znacząco różne (25% w grupie przyjmujących ezetymib w porównaniu z 4% w grupie otrzymującej placebo). Ponadto dołączenie leczenia ezetymibem do aktualnie przyjmowanej statyny znacząco zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie apo B oraz stężenie trójglicerydów i zwiększało stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo. Ezetymib 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, randomizacją, grupą kontrolną otrzymującą placebo i okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, w których wzięło udział 1719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią. W grupie przyjmującej ezetymib w dawce 10 mg stwierdzono znacząco większą redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (o 13%), stężenia cholesterolu LDL (o 19%), stężenia apo B (o 14%) i trójglicerydów (o 8%) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (o 3%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na osoczowe stężenie 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.

W wielośrodkowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (ENHANCE), 720 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną losowo przydzielono do grup leczonych przez 2 lata ezetymibem w dawce wynoszącej 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce wynoszącej 80 mg (n = 357) lub symwastatyną w dawce wynoszącej 80 mg (n = 363). Głównym celem tego badania było sprawdzenie wpływu stosowania leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną na grubość błony wewnętrznej i środkowej (*intima-media thickness*, IMT) tętnicy szyjnej w porównaniu z monoterapią symwastatyną. W dalszym ciągu nie wykazano wpływu tego zastępczego markera na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, czyli zmiana średniej wartości IMT we wszystkich sześciu odcinkach tętnicy szyjnej mierzonej metodą ultrasonografii w projekcji B, nie różnił się istotnie (p = 0,29) w obu grupach leczonych. Po upływie 2 lat badania z zastosowaniem 10 mg ezetymibu w skojarzeniu z 80 mg symwastatyny lub samej symwastatyny w dawce 80 mg grubość błony

wewnętrznej i środkowej zwiększyła się, odpowiednio, o 0,0111 mm i 0,0058 mm (wyjściowa średnia wartość IMT tętnicy szyjnej wynosiła, odpowiednio, 0,68 mm i 0,69 mm).

Leczenie ezetymibem w dawce 10 mg w z symwastatyną w dawce 80 mg wiązało się z istotnie większym obniżeniem stężenia frakcji LDL, cholesterolu całkowitego, apo B, oraz trójglicerydów w porównaniu z leczeniem samą symwastatyną w dawce 80 mg. Procentowy wzrost stężenia frakcji HDL był podobny w obu grupach leczonych. Działania niepożądane zgłaszane w grupie leczonej ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 80 mg były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa takiej terapii.

### Dzieci i młodzież

W wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą 138 pacjentów (59 chłopców i 79 dziewcząt), w wieku od 6 do 10 lat (średnia wieku 8,3 lat), z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią (HeFH) i początkowym stężeniem frakcji LDL pomiędzy 3,74 i 9,92 mmol/l, przydzielono losowo do grupy stosującej przez 12 tygodni ezetymib w dawce 10 mg lub placebo.

W 12. tygodniu wykazano, że ezetymib w porównaniu z placebo znacząco obniżał stężenie cholesterolu całkowitego (-21% w porównaniu z 0%), frakcji LDL (-28% w porównaniu z 1%), apo B (-22% w porównaniu z 1%) i frakcji innej niż HDL (-26% w porównaniu z 0%). W odniesieniu do stężenia trójglicerydów i frakcji HDL wyniki otrzymane w obu grupach leczonych były zbliżone (odpowiednio -6% w porównaniu z +8% oraz +2% w porównaniu z +1%).

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną 142 chłopców (w fazie rozwoju wg skali Tannera: II i powyżej) oraz 106 dziewcząt, u których wystąpiła już pierwsza miesiącza, w wieku od 10 do 17 lat (średnia wieku 14,2 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i stężeniem wyjściowym frakcji LDL pomiędzy 4,1 i 10,4 mmol/l, przydzielono losowo do grupy przyjmującej ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) lub do grupy otrzymującej wyłącznie symwastatynę (10, 20 lub 40 mg) przez okres 6 tygodni, ezetymib podawany w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg lub symwastatynę w monoterapii w dawce 40 mg przez okres kolejnych 27 tygodni, a następnie metodą otwartej próby ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) przez kolejne 20 tygodni.

W 6. tygodniu wykazano, że ezetymib stosowany w skojarzeniu z symwastatyną (we wszystkich dawkach) znacząco obniżał stężenie cholesterolu całkowitego (38% w porównaniu z 26%), frakcji LDL (49% w porównaniu z 34%), apo B (39% w porównaniu z 27%) i frakcji innej niż HDL (47% w porównaniu z 33%) w porównaniu z symwastatyną w monoterapii (we wszystkich dawkach). W odniesieniu do stężenia trójglicerydów (TG) i frakcji HDL wyniki otrzymane w obu grupach leczonych były zbliżone (odpowiednio -17% w porównaniu z -12% oraz +7% w porównaniu z +6%). W 33. tygodniu uzyskane wyniki były zgodne z otrzymanymi w 6. tygodniu i znacząco większa liczba pacjentów otrzymujących ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg (62%) osiągnęła idealną docelową wartość stężenia LDL według kryteriów NCEP AAP ( $\leq 2,8$  mmol/l [110 mg/dl]) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie symwastatynę w dawce 40 mg (25%). W 53. tygodniu, pod koniec fazy przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby, utrzymywały się wyniki leczenia w zakresie parametrów lipidowych.

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną w dawkach większych niż 40 mg na dobę u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną nie były badane u dzieci w wieku  $<10$  lat.

Nie przeprowadzono oceny długoterminowej skuteczności leczenia ezetymibem u pacjentów poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

### Zapobieganie incyidentom sercowo-naczyniowym

Badanie IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, z udziałem 18 144 pacjentów włączonych do badania w okresie 10 dni od daty przyjęcia do szpitala w związku z wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego (ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej). W czasie wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego poziom frakcji LDL wynosił  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l) u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących leków obniżających stężenie lipidów oraz  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/l) u pacjentów wcześniej stosujących takie leczenie. Wszystkim pacjentom przydzielono (w stosunku liczbowym 1:1) leczenie skojarzone ezetymibem/symwastatyną w dawce 10/40 mg (n=9067) lub leczenie symwastatyną w dawce 40 mg (n=9077). Pacjentów poddano obserwacji przez okres o medianie czasu wynoszącej 6,0 lat.

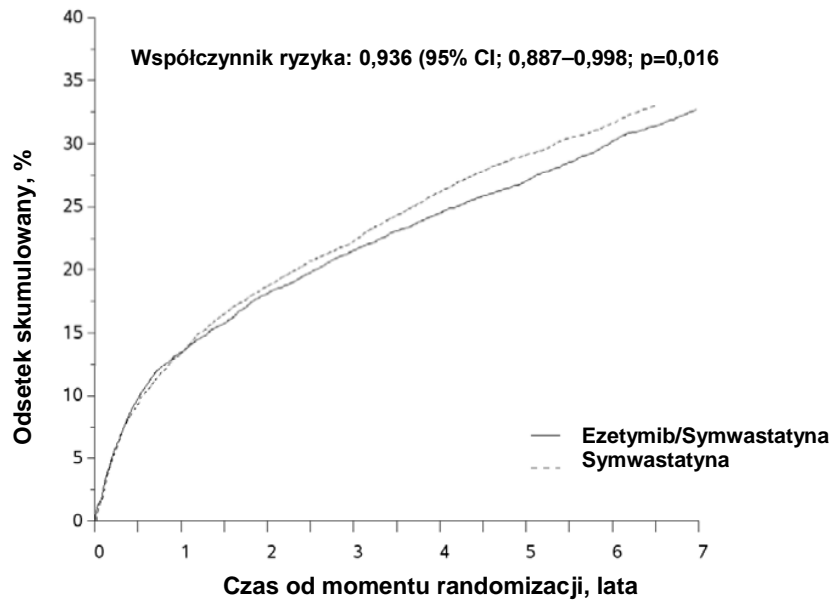
Średni wiek pacjentów wynosił 63,6 lat (76% mężczyzn, 84% osób rasy białej; 27% pacjentów chorujących na cukrzycę). Średni poziom frakcji LDL w chwili wystąpienia incydentu kwalifikującego do udziału w badaniu wynosił 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u pacjentów przyjmujących leki obniżające stężenie lipidów (n=6390) oraz 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u pacjentów niestosujących wcześniej takiej terapii (n=11 594). Przed hospitalizacją w związku z incydentem ostrego zespołu wieńcowego kwalifikującym do udziału w badaniu 34% pacjentów przyjmowało statyny. Po upływie jednego roku średni poziom frakcji LDL u pacjentów kontynuujących terapię wynosił 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) w grupie przyjmującej ezetymib/symwastatynę oraz 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) w grupie przyjmującej symwastatynę w monoterapii. Wartości stężenia lipidów uzyskano ogólnie od pacjentów kontynuujących leczenie przewidziane w badaniu.

Pierwszorządowy punkt końcowy miał charakter złożony: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie poważnych incydentów wieńcowych (*major coronary event*, MCE; definiowanych jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, stwierdzona niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub przeprowadzenie jakiegokolwiek zabiegu rewaskularyzacji naczyń wieńcowych w okresie co najmniej 30 dni po przydzieleniu leczenia drogą randomizacji) oraz udar mózgu niezakończony zgonem. W badaniu wykazano, że w porównaniu z monoterapią symwastatyną leczenie skojarzone ezetymibem i symwastatyną przynosiło stopniową korzyść w postaci zmniejszenia liczby przypadków wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, czyli przypadków zgonu, MCE i udaru niezakończonego zgonem (zmniejszenie współczynnika ryzyka o 6,4%; p=0,016). Pierwszy punkt końcowy wystąpił u 2572 spośród 9067 pacjentów (32,72% według 7-letniej estymacji metodą Kaplana-Meiera) w grupie przyjmującej ezetymib/symwastatynę oraz u 2742 spośród 9077 pacjentów (34,67% według 7-letniej estymacji metodą Kaplana-Meiera) w grupie otrzymującej symwastatynę w monoterapii (patrz rycina 1 oraz tabela 1). Przewiduje się podobną stopniową korzyść w przypadku równoczesnego stosowania innych statyn o stwierdzonej skuteczności w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W tej grupie obciążonej wysokim ryzykiem śmiertelność całkowita nie uległa zmianie (patrz tabela 1).

We wszystkich przypadkach udaru stwierdzono ogólną korzyść z leczenia, jednak w porównaniu z grupą otrzymującą symwastatynę w monoterapii, wśród pacjentów przyjmujących skojarzenie ezetymib/symwastatyna stwierdzono niewielki wzrost liczby przypadków udaru krwotocznego (patrz tabela 1). Nie oceniano ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego podczas równoczesnego stosowania ezetymibu i silniej działających statyn w ramach długoterminowych badań obserwacyjnych.

Efekty terapeutyczne leczenia skojarzonego ezetymibem/symwastatyną były na ogół spójne z ogólnymi wynikami uzyskanymi w wielu podgrupach wyodrębnionych ze względu na: płeć, wiek, rasę, cukrzycę w wywiadzie, poziom lipidów w punkcie wyjścia, wcześniejsze leczenie statynami oraz nadciśnienie tętnicze.

**Rycina 1: Wpływ leczenia skojarzonego ezetymibem /symwastatyną na pierwszorządowy złożony punkt końcowy: zgon, poważny incydent sercowo-naczyniowy oraz udar niezakończony zgonem.**



Pacjenci w grupie ryzyka	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetymib/Symwastatyna	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Symwastatyna	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

**Tabela 1: Poważne incydenty sercowo-naczyniowe według grup leczonych odnotowane wśród wszystkich randomizowanych pacjentów w ramach badania IMPROVE-IT.**

Parametr oceny	Ezetymib/ Symwastatyna 10/40 mg <sup>a</sup> (N=9067)		Symwastatyna 40 mg <sup>b</sup> (N=9077)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
	n	K-M% <sup>c</sup>	n	K-M% <sup>c</sup>		
<b>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący skuteczności</b>						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne incydenty sercowo-naczyniowe oraz udar niezakończony zgonem	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
<b>Drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący skuteczności</b>						
Zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, pilna rewaskularyzacja naczyń wieńcowych po upływie 30 dni	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
MCE, udar niezakończony zgonem, zgon (z wszystkich przyczyn)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, jakiegokolwiek zabieg rewaskularyzacji, udar niezakończony zgonem	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
<b>Komponenty pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego i wybrane punkty końcowe dotyczące skuteczności (wystąpienie określonych zdarzeń po raz pierwszy w każdym czasie)</b>						

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Poważny incydent wieńcowy:						
Zawał serca mięśniowego niezakończony zgonem	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych po upływie 30 dni	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Udar niezakończony zgonem	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Wszystkie przypadki zawału mięśnia sercowego (zakończone i niezakończone zgonem)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Wszystkie przypadki udaru (zakończone i niezakończone zgonem)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Udar inny niż krwotoczny <sup>d</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Udar krwotoczny	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Zgon z każdej przyczyny	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

<sup>a</sup> U 6% pacjentów dawkę skojarzenia ezetymib/symwastatyny stopniowo zwiększono do 10/80 mg.

<sup>b</sup> U 27% pacjentów dawkę symwastatyny stopniowo zwiększono do 80 mg.

<sup>c</sup> 7-letnia estymacja metodą Kaplana-Meiera.

<sup>d</sup> Dotyczy udaru niedokrwiennego oraz udaru o nieokreślonym rodzaju.

### Zapobieganie ciężkim zdarzeniom niepożądanym naczyniowym w przewlekłej chorobie nerek (*chronic kidney disease, CKD*)

Badanie dotyczące ochrony serca i nerek SHARP (Study of Heart and Renal Protection) było wielonarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 9438 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z których jedna trzecia wyjściowo była dializowana. Łącznie 4650 pacjentów przydzielono do grupy leczonej preparatem złożonym o stałej dawce 10 mg ezetymibu i 20 mg symwastatyny, a 4620 pacjentów do grupy stosującej placebo, z czasem obserwacji o medianie wynoszącej 4,9 roku. Średni wiek pacjentów wynosił 62 lata, 63% stanowili mężczyźni, 73% rasy białej, 23% z cukrzycą, a wśród pacjentów niedializowanych średni wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) był szacowany na wartość 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nie określono początkowych kryteriów lipidowych. Średnie wyjściowe stężenie frakcji LDL wynosiło 108 mg/dl. Po roku, włączając pacjentów już niestosujących badanych leków, stężenie frakcji LDL zmniejszyło się o 26% w porównaniu z placebo w grupie leczonej symwastatyną w dawce 20 mg w monoterapii oraz o 38% w grupie leczonej ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg.

W protokole badania SHARP jako główne porównanie określono analizę zgodną z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat, ITT*) „poważnych incydentów naczyniowych” (*major vascular event, MVE*) (zdefiniowanych jako zawał serca niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn kardiologicznych, udar mózgu lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacyjna) wyłącznie u pacjentów randomizowanych na początku do grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną (n = 4193) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 4191). Analizy drugorzędowe obejmowały tę samą składową analizowaną dla pełnej kohorty randomizowanej (w punkcie wyjścia lub po 1 roku badania) do grupy leczonej ezetymibem z symwastatyną (n = 4650) lub placebo (n = 4620), a także jako komponenty niniejszej składowej.

W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego wykazano, że ezetymib z symwastatyną znacznie zmniejszył ryzyko wystąpienia poważnych incydentów naczyniowych (749 pacjentów ze zdarzeniami w grupie placebo w porównaniu z 639 pacjentami w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną) ze zmniejszeniem względnego ryzyka o 16% (p=0,001).



Niemniej jednak plan badania nie pozwolił na oddzielenie wpływu ezetymibu jako pojedynczego komponentu na skuteczność w postaci znaczącego zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych incydentów naczyniowych u pacjentów z CKD.

Indywidualne komponenty MVE wśród wszystkich randomizowanych pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną powodował znaczące zmniejszenie ryzyka udaru oraz jakiegokolwiek zabiegu rewaskularyzacji. Nie wykazano znaczących różnic liczbowych na korzyść ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w odniesieniu do przypadków zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz zgonu z przyczyn kardiologicznych.

**Tabela 2: Poważne incydenty naczyniowe według grup leczonych odnotowane wśród wszystkich randomizowanych pacjentów w ramach badania SHARP<sup>a</sup>**

<u>Parametr oceny</u>	Ezetymib 10 mg w połączeniu z symwastatyną 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	<u>Współczynnik ryzyka (95% CI)</u>	<u>Wartość p</u>
Poważne incydenty naczyniowe	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Zawał serca niezakończony zgonem	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Zgon z przyczyn kardiologicznych	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Udar (jakikolwiek)	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Udar inny niż krwotoczny	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Udar krwotoczny	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Rewaskularyzacja	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Poważny incydent miażdżycowy ( <i>major atherosclerotic event, MAE</i> ) <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup> Analiza ITT obejmująca wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu SHARP, randomizowanych do grup leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną lub placebo w punkcie wyjścia lub po 1 roku.

<sup>b</sup> MAE; zdefiniowany jako zawał serca niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn kardiologicznych, udar mózgu lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacyjna.

Całkowite zmniejszenie stężenia frakcji cholesterolu LDL osiągnięte przy zastosowaniu ezetymibu z symwastatyną było niższe u pacjentów z wyjściowym niższym stężeniem LDL (<2,5 mmol /l) oraz u pacjentów dializowanych na początku badania niż u innych pacjentów, a analogiczne zmniejszenie ryzyka w tych dwóch grupach uległo osłabieniu.

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do trwającego 12 tygodni randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą włączono 50 pacjentów z rozpoznaniem homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie objawów klinicznych i (lub) genotypu, którzy stosowali atorwastatynę lub symwastatynę (40 mg) jednocześnie z aferzą LDL lub bez aferzy LDL. Ezetymib podawany w skojarzeniu z atorwastatyną (40 mg lub 80 mg) bądź symwastatyną (40 mg lub 80 mg) powodował znaczące obniżenie stężenia frakcji LDL o 15% w stosunku do metody leczenia polegającej na zwiększeniu dawki symwastatyny lub atorwastatyny w monoterapii z 40 mg do 80 mg.

#### Sitosterolemia homozygotyczna (fitosterolemia)

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą oraz z okresem obserwacji wynoszącym 8 tygodni wzięło udział 37 pacjentów z sitosterolemią homozygotyczną. Przydzielono ich losowo do grup przyjmujących ezetymib w dawce 10 mg (n = 30) lub placebo (n = 7). Niektórzy pacjenci przyjmowali także inne leki (np. statyny, żywice). Ezetymib znacząco zmniejszał stężenia dwóch najważniejszych steroli roślinnych, czyli sitosterolu i kampesterolu, odpowiednio o 21% i o 24%

w stosunku do wartości wyjściowych. Nie jest znany wpływ zmniejszenia stężenia sitosterolu na chorobowość i umieralność w tej populacji pacjentów.

### Stenoza aortalna

Badanie SEAS dotyczące stosowania symwastatyny i ezetymibu w leczeniu stenozy aortalnej ( Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) było wielośrodkowym badaniem z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo (mediana czasu trwania: 4,4 roku) prowadzonym z udziałem 1873 pacjentów z bezobjawową stenozą aortalną udokumentowaną na podstawie mierzonej metodą Dopplera wartości szczytowej prędkości przepływu w aorcie mieszczącej się w zakresie od 2,5 do 4,0 m/s. Do badania włączono jedynie pacjentów, w przypadku których stwierdzono brak konieczności stosowania statyn w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju miażdżycy układu sercowo-naczyniowego. Pacjentów randomizowano w stosunku liczbowym 1 : 1 do grupy przyjmującej placebo lub do grupy leczonej ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był punkt złożony w postaci poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (*major cardiovascular event*, MCE), czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, operacji wymiany zastawki serca, zastoinowej niewydolności serca w następstwie progresji stenozy aortalnej, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, operacji wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych, przezskórnej interwencji wieńcowej, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej oraz niekrwotocznego udaru mózgu. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe stanowiły zestawienia podzbiorów określonych kategorii zdarzeń z pierwszorzędowego punktu końcowego.

W porównaniu z placebo leczenie skojarzone ezetymibem z symwastatyną w dawce 10/40 mg nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia MCE. Wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego stwierdzono u 333 pacjentów (35,3%) z grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną oraz u 355 pacjentów (38,2%) z grupy placebo (współczynnik ryzyka w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną, 0,96; 95-procentowy przedział ufności: 0,83–1,12;  $p = 0,59$ ). Operację wymiany zastawki serca przeprowadzono u 267 pacjentów (28,3%) z grupy leczonej ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną i u 278 pacjentów (29,9%) z grupy otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka, 1,00; 95-procentowy przedział ufności: 0,84–1,18;  $p = 0,97$ ). Wystąpienie niedokrwienych incydentów sercowo-naczyniowych odnotowano u mniejszej liczby pacjentów z grupy leczonej ezetymibem z symwastatyną ( $n = 148$ ) niż z grupy placebo ( $n = 187$ ) (współczynnik ryzyka, 0,78; 95-procentowy przedział ufności: 0,63–0,97;  $p = 0,02$ ), głównie ze względu na mniejszą liczbę osób po operacji wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych.

Nowotwory stwierdzano częściej w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną (105 w porównaniu z 70,  $p = 0,01$ ). Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne, ponieważ w większym badaniu SHARP całkowita liczba pacjentów, u których wystąpił jakikolwiek nowotwór złośliwy (438 pacjentów w grupie przyjmującej ezetymib/symwastatynę i 439 pacjentów w grupie otrzymującej placebo), nie stanowiła różnicy. Ponadto w badaniu IMPROVE-IT całkowita liczba pacjentów z jakimkolwiek nowym przypadkiem raka (853 pacjentów w grupie przyjmującej ezetymib/symwastatynę i 863 pacjentów w grupie przyjmującej symwastatynę) nie stanowiła znaczącej różnicy. W związku z tym wyniki badania SEAS nie mogą być potwierdzone przez wyniki badań SHARP oraz IMPROVE-IT.

## **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 tłuszczów) nie ma wpływu na biodostępność ezetymibu po podaniu doustnym podczas stosowania go w postaci tabletek 10 mg. Ezetymib można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

#### Dystrybucja

Ezetymib i glukuronian ezetymibu wiążą się z białkami ludzkiego osocza, odpowiednio w 99,7% oraz 88–92%.

#### Metabolizm

Ezetymib jest metabolizowany przede wszystkim w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzężanie 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, około 10–20% oraz 80–90% całkowitego stężenia leku w osoczu krwi. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli eliminowane z osocza. Stwierdzono znaczne krążenie jelitowo-wątrobowe tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

#### Eliminacja

Po podaniu doustnym ezetymibu znakowanego izotopem węgla C<sub>14</sub> 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.

#### *Szczególne grupy pacjentów:*

##### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ezetymibu jest podobna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat oraz u dorosłych pacjentów. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży obejmuje pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz sitosterolemią.

##### Osoby w podeszłym wieku

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

##### Niewydolność wątroby

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnia wartość AUC dla całkowitego ezetymibu była zwiększona około 1,7-krotnie 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 około 4-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla całkowitego ezetymibu w 1. oraz w 14. dniu 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 ezetymibu 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  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średnia wartość AUC dla całkowitego ezetymibu zwiększyła się około 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi (n = 9). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie istotny. 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 (o 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 ezetymibem, 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 mc. na dobę), stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o 2,5 do 3,5 razy. 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 ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

W badaniach nad jednoczesnym stosowaniem ezetymibu i statyn stwierdzono, że działania toksyczne były zasadniczo takie same jak działania 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 leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatia występowała u szczurów dopiero po podaniu dawek wielokrotnie większych od dawek terapeutycznych u ludzi (około 20 razy większa wartość AUC w odniesieniu do statyn oraz 500–2000 razy większa wartość AUC w odniesieniu do aktywnych metabolitów ezetymibu).

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

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów. Nie wykazywał także działania teratogennego w badaniach na szczurach lub królikach, jak również nie miał wpływu na rozwój płodu i noworodka. Ezetymib przenikał barierę łożyskową u ciężarnych samic szczura i królika podczas podawania go w wielokrotnych dawkach wynoszących 1000 mg/kg mc. na dobę. W przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu i statyn nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów. Zaobserwowano niewielką liczbę zaburzeń rozwoju układu kostnego płodów (połączenia trzonów kręgowych piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgowych 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  
Sodu laurylosiarczan (E487)  
Kroskarmeloza sodowa  
Hypromeloza (E464)  
Krospowidon (Typ B)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Butelki: Należy zużyć w ciągu 100 dni od pierwszego otwarcia.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt jest dostępny w następujących opakowaniach:

- Bezbarwne/przezroczyste blistry z PCV-Aclar-folii aluminiowej w pudełkach tekturowych zawierających 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 i 100 tabletek, opakowania kalendarzowe zawierające 28 i 30 tabletek oraz perforowane blistry jednostkowe zawierające 30 x 1, 50 x 1 i 90 x 1 tabletek.
- Bezbarwne/przezroczyste blistry z PCV-PVdC-folii aluminiowej w pudełkach tekturowych zawierających 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 i 100 tabletek oraz perforowane blistry jednostkowe zawierające 30 x 1, 50 x 1 i 90 x 1 tabletek.
- Butelki HDPE z nakrętką z polipropylenu (PP), z wkładką uszczelniającą i bawełnianym absorbentem, zawierające 14, 28, 50, 56, 84, 100 tabletek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22040

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 sierpnia 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2017