

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Ezoleta<sup>®</sup>, 10 mg, tableta

INN: ezetimib

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg ezetimiba.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bele tablete, oblika kapsule, sa zaobljenim ivicama.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Primarna hiperholesterolemija

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

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

##### Homozigotna familijarna hiperholesterolemija (HoFH)

Lek Ezoleta je, u kombinaciji sa statinom, indikovano kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom. Ovi pacijenti mogu da primaju i druge dodatne tretmane (na primer LDL aferezu).

Ispitivanje pozitivnog učinka terapije lekom Ezoleta na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet još uvek nije dokazano.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Pacijentu treba odrediti odgovarajuću dijetu za snižavanje lipida, takođe tokom terapije lekom Ezoleta pacijent treba da nastavi sa dijetetskim režimom ishrane.

Lek Ezoleta se primenjuje oralno.

Preporučena doza je jedna tableta leka Ezoleta od 10 mg dnevno. Lek Ezoleta može da se uzima u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje.

Kada se lek Ezoleta daje kao dodatna terapija uz statine, treba nastaviti sa indikovanom početnom dozom tog određenog statina ili sa već utvrđenom višom dozom statina. U tom slučaju treba da se slede uputstva za doziranje za dati statin.

*Istovremena primena sa sekvestrantima (odstranjivačima) žučnih kiselina*

Lek Ezoleta treba da se daje ili  $\geq 2$  sata pre ili  $\geq 4$  sata nakon primene sekvestranata žučnih kiselina.

#### *Primena kod starijih pacijenata*

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

#### *Primena kod dece*

Lečenje treba započeti uz nadzor lekara specijaliste.

Deca i adolescenti uzrasta  $\geq 6$ : Bezbednost i efikasnost ezetimiba kod dece uzrasta od 6-17 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u delovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ali još nije moguće dati preporuke za doziranje.

Kada se lek Ezoleta primenjuje sa statinom, treba da se slede uputstva za doziranje statina kod dece.

Deca uzrasta  $<6$  godina: Bezbednost i efikasnost ezetimiba kod dece uzrasta  $< 6$  godina još nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

#### *Primena kod pacijenata sa oštećenjem jetre*

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh skor 5 do 6) nije potrebno prilagođavanje doze. Ne preporučuje se primena leka Ezoleta kod pacijenata sa umerenom (Child-Pugh skor 7 do 9) ili teškom (Child-Pugh skor  $> 9$ ) insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2.).

#### *Primena kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega*

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

### **4.3. Kontraindikacije**

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

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

Primena leka Ezoleta tablete u kombinaciji sa statinom kontraindikovana je za vreme trudnoće i dojenja.

Istovremena primena leka Ezoleta tablete u kombinaciji sa statinom kontraindikovana je kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre ili kod pacijenata sa trajno povišenim transaminazama u serumu nepoznate etiologije.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Kada se ezetimib primenjuje istovremeno sa nekim statinom pročitati sažetak karakteristika leka za dati statin.

#### Enzimi jetre

U kontrolisanim ispitivanjima istovremene primene ezetimiba i statina kod pacijenata je uočeno povećanje nivoa transaminaza ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale). Kada se ezetimib daje istovremeno sa statinom, na početku terapije treba uraditi testove funkcije jetre, a u skladu sa preporukama za dati statin (videti odeljak 4.8).

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

#### Skeletni mišići

Nakon stavljanja leka u promet (postmarketinško praćenje) zabeleženi su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina pacijenata kod kojih je zabeležena rabdomioliza uzimala je statine istovremeno sa ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je veoma retko zabeležena kod pacijenata koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju

ili kao dodatnu terapiju uz druge lekove za koje se zna da povećavaju rizik za pojavu rabdomiolize. Ukoliko postoji sumnja na prisustvo miopatije na osnovu mišićnih simptoma ili ukoliko je miopatija potvrđena na osnovu porasta vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, potrebno je odmah obustaviti terapiju ezetimibom, ali i obustaviti primenu bilo kog statina i bilo kog drugog leka koji pacijent istovremeno uzima. Sve pacijente koji uzimaju ezetimib treba upozoriti na rizik za pojavu miopatije i uputiti ih da odmah prijave pojavu bilo kakvog neobjašnjivog bola u mišićima, ili pojavu slabosti ili osetljivosti u mišićima (videti odeljak 4.8).

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

#### Pacijenti sa oštećenjem jetre

Ne preporučuje se primena ezetimib kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre, jer nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene leka ezetimib kod pacijenata starosti od 6 do 10 godina sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom je procenjivana u placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je trajala 12 nedelja. Nije ispitivan uticaj ezetimiba u trajanju dužem od 12 nedelja, na ovoj starosnoj grupu (videti odeljke 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

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

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

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

Bezbednost i efikasnost ezetimiba primenjenog u kombinaciji sa simvastatinom u dozama višim od 40 mg na dan, nisu ispitivane kod pedijatrijskih pacijenata starosti od 10 do 17 godina.

Nisu sprovedena ispitivanja bezbednosti i efikasnosti ezetimiba primenjenog u kombinaciji sa simvastatinom kod pedijatrijskih pacijenata starosti < 10 godina (videti odeljke 4.2 i 4.8).

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

#### Fibrati

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

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

#### Ciklosporin

Kod pacijenata koji primaju ciklosporin potreban je oprez kada se započinje terapija ezetimibom. Kod pacijenata koji istovremeno primaju ezetimib i ciklosporin treba pratiti koncentracije ciklosporina (videti odeljak 4.5).

### Antikoagulansi

Ako se ezetimib primenjuje kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulans ili fluindion, treba pažljivo pratiti vrednosti Međunarodnog normalizovanog odnosa (*International Normalized Ratio* – INR) (videti odeljak 4.5).

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### **Studije interakcija su sprovedene samo na odraslim pacijentima.**

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

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

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

Holestiramin: Istovremena primena sa holestiraminom dovela je do smanjenja srednje vrednosti površine ispod krive (PIK) za ukupni ezetimib (ezetimib + ezetimib-glukuronid) za približno 55%. Postepeno smanjenje holesterola u lipoproteinu niske gustine (LDL-C) usled dodavanja ezetimiba holestiraminu može biti umanjen ovom interakcijom (videti odeljak 4.2).

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

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

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

Nisu sprovedena ispitivanja istovremene primene ezetimiba i drugih fibrata.

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

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

Ciklosporin: U ispitivanju na osam pacijenata nakon presađivanja bubrega koji su primali stalnu dozu ciklosporina i kod kojih je klirens kreatinina bio > 50 mL/min, jednokratna primena ezetimiba u dozi od 10 mg dovela je do povećanja srednje vrednosti PIK ukupnog ezetimiba 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u poređenju sa kontrolnom grupom u drugom ispitivanju u kojem su bili zdravi ispitanici koji su primali samo ezetimib (n=17). U jednom drugom ispitivanju jedan pacijent sa presađenim bubregom i teškom insuficijencijom bubrega koji je primao ciklosporin i više drugih lekova, imao je čak 12 puta veću koncentraciju ukupnog ezetimiba od istovremene kontrolne grupe u kojoj su ispitanici primali samo ezetimib. U unakrsnom ispitivanju sprovedenom kroz dva perioda kod 12 zdravih ispitanika, primena 20 mg ezetimiba dnevno tokom 8 dana sa jednokratnom dozom od 100 mg ciklosporina sedmog dana ispitivanja, rezultirala je srednjim povećanjem PIK-a ciklosporina od 15% (raspon 10% sniženja do 51% povećanja) u poređenju sa jednokratnom primenom 100 mg ciklosporina samog. Nije sprovedeno kontrolisano ispitivanje uticaja istovremeno primenjenog ezetimiba na koncentraciju ciklosporina kod pacijenata sa presađenim

bubregom. Potrebno je sprovesti mere opreza prilikom započinjanja terapije ezetimibom kod pacijenata koji primaju ciklosporin. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ezetimib i ciklosporin potrebno je da se prati koncentracija ciklosporina (videti odeljak 4.4).

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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

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

##### Trudnoća:

Lek Ezoleta trudnicama treba davati samo u slučajevima kada je to apsolutno neophodno. Nema raspoloživih kliničkih podataka o primeni ezetimiba tokom trudnoće. Ispitivanja ezetimiba datog u monoterapiji životinjama nisu pokazala direktan ili indirektan štetni uticaj na trudnoću, razvoj embriona i fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

##### Dojenje:

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

##### Plodnost

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

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija (klinička ispitivanja i postmarketinško iskustvo)

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

Ezetimib kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom:

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene češće kod pacijenata koji su dobijali ezetimib (2396) kao monoterapiju, nego pacijenti koji su dobijali placebo (n=1159), odnosno kod pacijenata koji su primali lek ezetimib u kombinaciji sa statinom (n=11308), nego kod pacijenata koji su dobijali samo statin (n=9361)

Reakcije po učestalosti definišu se kao: veoma česte ( $\geq 1/10$ ), česte (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), retke (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), veoma retke ( $< 1/10.000$ ) i nepoznate (ne može se odrediti na osnovu raspoloživih podataka).

<b>Monoterapija ezetimibom</b>		
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>
Laboratorijska ispitivanja	povišen ALT i/ili AST; povišene vrednosti CPK u krvi; povišene vrednosti gama-glutamyltransferaze; promene u testovima funkcije jetre	povremena
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	povremena
Gastrointestinalni poremećaji	abdominalni bol; dijareja; flatulencija	česta
	dispepsija; gastroezofagealna refluksna bolest; mučnina	povremena
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	artralgija; mišićni spazmi; bol u vratu	povremena
Poremećaji metabolizma i ishrane	smanjen apetit	povremena
Vaskularni poremećaji	naleti vrućine; hipertenzija	povremena
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	malaksalost	česta
	bol u grudima, bol	povremena

<b>Dodatna neželjena dejstva prilikom primene ezetimiba u kombinaciji sa statinom:</b>		
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>
Laboratorijska ispitivanja	povišen ALT i/ili AST	česta
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	česta
	parestezija	povremena
Gastrointestinalni poremećaji	suva usta; gastritis	povremena
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	svrab; osip; urtikarija	povremena
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	mialgija	česta
	bol u leđima; slabost mišića; bol u ekstremitetima	povremena
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija; periferni edem	povremena

<b>Neželjena dejstva zabeležena nakon stavljanja leka u promet (sa ili bez statina)</b>		
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	trombocitopenija	nepoznata
Poremećaji nervnog sistema	vertoglavica, parestezija	nepoznata
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja	nepoznata
Gastrointestinalni poremećaji	pankreatitis, konstipacija	nepoznata
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Eritema multiforme	nepoznata
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	mialgija, miopatija/rabdomioliza (videti odeljak 4.4)	nepoznata
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija	nepoznata
Imunološki poremećaji	preosetljivost uključujući osip, urtikarija, anafilaksu i angioedem.	nepoznata
Hepatobilijarni poremećaji	hepatitis, holelitijaza, holecistitis	nepoznata
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznata

**Ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom:**

Gastrointestinalni poremećaji: abdominalni bol (česta).

U multicentričnom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa mešovitom hiperlipidemijom, 625 pacijenata je lečeno u trajanju do 12 nedelja, a 576 pacijenata u trajanju do jedne godine. U ovom ispitivanju 172 pacijenta koji su primali ezetimib i fenofibrat završili su 12-nedeljnu terapiju, a 230 pacijenata koji su primali ezetimib i fenofibrat (uključujući 109 pacijenata koji su prvih 12 nedelja primali samo ezetimib) su završili 1-godišnju terapiju. Ovo ispitivanje nije bilo osmišljeno da između ispitivanih grupa upoređi događaje koji nisu bili česti. Učestalost (95% CI) klinički značajnog porasta vrednosti transaminaza u serumu ( $> 3$  puta iznad gornje granice fizioloških vrednosti, uzastopno) bila je 4,5% (1,9; 8,8) kod pacijenata koji su primali fenofibrat kao monoterapiju i 2,7% (1,2; 5,4) kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom, prilagođeno dužini trajanja terapije. Odgovarajuća učestalost holecistektomije bila je 0,6% (0,0; 3,1) kod pacijenata koji su primali fenofibrat kao monoterapiju i 1,7% (0,6; 4,0) kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom (videti delove 4.4 i 4.5).

#### Pedijatrijska populacija (uzrasta 6 do 17 godina)

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

U posebnom ispitivanju koje je sprovedeno kod pacijenata u adolescenciji (uzrasta 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (n=248), primećeno je povećanje vrednosti ALT i/ili AST ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice fizioloških vrednosti, uzastopno) kod 3% pacijenata (4 pacijenata) koji su uzimali simvastatin/ezetimib u poređenju sa 2% (2 pacijenta) pacijenata koji su uzimali samo simvastatin; vrednosti CPK su bile povišene ( $\geq 10$  x iznad gornje granice fizioloških vrednosti) kod 2% (2 pacijenta) u prvoj grupi i 0% u drugoj grupi. Nisu zabeleženi slučajevi miopatije.

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

#### ***Pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom***

U SHARP studiji (Study of Heart and Renal Protection) (videti odeljak 5.1), koja je obuhvatala preko 9000 pacijenata lečenih ezetimibom u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 20 mg dnevno (fiksna kombinacija) (n=4650) ili placebo (n=4620), bezbednosni profili su bili komparabilni tokom medijane perioda praćenja od 4,9 godine. U ovom ispitivanju zabeležene su samo ozbiljne neželjene reakcije i prekidi terapije zbog neželjenih reakcija. Stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija je bio komparabilan (10,4% kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom, 9,8% kod pacijenata koji su primali placebo). Učestalost miopatije/rabdomiolize iznosila je 0,2% kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom i 0,1% kod pacijenata koji su primali placebo. Uzastopno povišene vrednosti transaminaza ( $>3$  puta iznad gornje granice fizioloških vrednosti) dogodio se kod 0,7% pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom u poređenju sa 0,6% pacijenata koji su primali placebo. U ovom ispitivanju nije zabeležen statistički značajan porast broja prethodno ustanovljenih neželjenih reakcija, uključujući kancer (9,4% za lek ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom, 9,5% za placebo), hepatitis, holecistektomiju, ili komplikacije sa kamenom u žuči ili pankreatitis.

#### Vrednosti laboratorijskih testova:

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima monoterapije, učestalost klinički značajnih povećanja nivoa transaminaza u serumu (ALT i/ili AST  $\geq 3$  puta iznad gornje granice fizioloških vrednosti, uzastopno) bila je slična među grupama koje su primale ezetimib (0,5%), odnosno placebo (0,3%). U ispitivanjima kombinovane terapije, učestalost povećanja nivoa transaminaza kod pacijenata koji su uz ezetimib primali neki statin bila je 1,3%, dok je kod pacijenata koji su primali samo statin ta učestalost bila 0,4%. Ova povišenja vrednosti su uglavnom bila bez simptoma i nisu bila povezana sa holestazom, a vrednosti su se vratile na početnu vrednost nakon prekida lečenja ili nakon nastavka lečenja (videti odeljak 4.4).

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

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

#### **4.9. Predoziranje**

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

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

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali lekovi koji snižavaju nivo lipida u krvi

**ATC šifra:** C10AX09

#### Mehanizam dejstva

Lek Ezoleta pripada novoj klasi lekova koji snižavaju nivo lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola u crevima. Ezetimib je lek za oralnu primenu, a njegov mehanizam dejstva se razlikuje od mehanizma dejstva drugih klasa lekova koji snižavaju nivo holesterola (kao što su to statini, sekvestranti žučnih kiselina (smole), derivati fibrinske kiseline i biljni stanoli). Na molekularnom nivou ovaj lek deluje na nosač sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) koji je odgovoran za preuzimanje holesterola i fitosterola iz creva.

Ezetimib se vezuje za resice tankog creva i inhibira apsorpciju holesterola što dovodi do smanjenog prenosa holesterola iz creva u jetru. Statini smanjuju sintezu holesterola u jetri tako da zajedno, različitim mehanizmima dejstva i komplementarnim efektom, ova kombinacija dovodi do snižavanja nivoa holesterola. U dvonedeljnom kliničkom ispitivanju na 18 pacijenata sa hiperholesterolemijom ezetimib je, u odnosu na placebo, inhibirao apsorpciju holesterola iz creva za 54%.

#### Farmakodinamski efekti

Urađen je i niz prekliničkih ispitivanja sa ciljem da se ustanovi selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju holesterola označenog radioaktivnim izotopom <sup>14</sup>C a



da pri tome nije uticao na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola ili vitamina rastvorljivim u mastima A i D.

Epidemiološka istraživanja utvrdila su da mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti varira u zavisnosti od nivoa ukupnog holesterola i holesterola u lipoproteinima niske gustine (LDL) i da su obrnuto proporcionalni nivou holesterola u lipoproteinima visoke gustine (HDL). Povoljan efekat leka ezetimib na morbiditet i mortalitet usled kardiovaskularnih bolesti još nije dokazan.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

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

#### Primarna hiperholesterolemija

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

Kod pacijenata lečenih statinom koji na početku ispitivanja nisu imali ciljne vrednosti LDL-C (približno 82% pacijenata), značajno veći broj njih koji su randomizovano priključeni grupi koja je dodatno primala ezetimib postigli su svoju ciljnu vrednost LDL-C (72%) na kraju ispitivanja, dok je u grupi pacijenata koji su dodatno primali placebo taj procenat iznosio 19%. Odgovarajuće sniženje nivoa LDL-C bilo je značajno različito među ovim grupama (25% u grupi koja je primala ezetimib u odnosu na 4% u grupi koja je dobijala placebo). Pored toga, ezetimib, kao dodatak postojećoj terapiji statinom, u poređenju sa placebom, doveo je do značajnog sniženja nivoa ukupnog holesterola (TC), apolipoproteina B (Apo B) i triglicerida (TG) i značajnog povećanja nivoa HDL-C. Ezetimib je kao dodatna terapija uz statin postigao 10%-no srednje sniženje C-reaktivnog proteina dok placebo nije ostvario smanjenje u odnosu na početnu vrednost (0%).

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

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji (ENHANCE), 720 pacijenata sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom je randomizovano priključeno grupi koja primaja ezetimib u dozi 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi 80 mg (n=357) ili grupi koja prima samo simvastatin u dozi 80 mg (n=363) u periodu od 2 godine. Primarni cilj studije je bio da se ispita uticaj kombinovane primene ezetimiba i simvastatina na zadebljanje intime medie kod karotidne arterije (IMT) u poređenju sa monoterapijom simvastatinom. Još uvek nije pokan uticaj ovog surogat markera na morbiditet i mortalitet kod kardiovaskularnih oboljenja.

Primarni cilj, promena u srednjem IMT kod svih šest karotidnih segmenata, nije se značajno razlikovao (p=0.29) između dve ispitivane grupe, mereno ultrazvukom B-režima rada. Sa primenom ezetimiba u dozi 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi 80 mg ili primenom samo simvastatina u dozi 80 mg, zadebljanje intime medie se povećalo za 0.0111 mm, odnosno 0.0058 mm, tokom ispitivanja koje je trajalo 2 godine (osnovni srednji karotidni IMT je 0.68 mm, odnosno 0.69 mm).

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

### Pedijatrijska populacija

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji, 138 pacijenata (59 dečaka i 79 devojčica) starosti od 6 do 10 godina (srednja vrednost 8,3 godina) sa familijarnom i nefamilijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom (HeFH) sa početnom koncentracijom LDL-C između 3,74 i 9,92 mmol/L su randomizovani u grupe koje primaju lek ezetimib 10 mg ili placebo u periodu od 12 nedelja.

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

U multicentričnom, dvostruko slepom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju, 142 dečaka (Taner stadijum II i viši) i 106 devojčica u postmenarhnom periodu, uzrasta od 10 do 17 godina (prosečna starost 14.2 godine) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom (HoFH) sa osnovnom koncentracijom LDL-C između 4.1 i 10.4 mmol/L su randomizovani u grupe koje primaju ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom (10, 20 ili 40 mg) ili samo simvastatin (10, 20 ili 40 mg) u trajanju od 6 nedelja, kombinaciju ezetimiba i 40 mg simvastatina ili samo 40 mg simvastatin u trajanju od sledećih 27 nedelja, i nakon toga u otvorenom delu studije kombinaciju ezetimiba i simvastatina (10, 20 ili 40 mg) u trajanju od 20 nedelja.

U 6. nedelji, primena leka ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom (bez obzira na dozu) dovela je do značajnog sniženja koncentracije ukupnog holesterola (38% naspram 26%), LDL-C (49% naspram 34%), Apo B (39% naspram 27%) i non-HDL-C (47% naspram 33%) u poređenju sa primenom samo simvastatina (bez obzira na dozu). Rezultati za obe ispitivane grupe su bili slični za TG i HDL-C (-17% naspram -12%, odnosno +7% naspram +6%). U 33. nedelji, rezultati su bili u skladu sa rezultatima u 6. nedelji i značajno veći broj pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom 40mg (62%) je postigao idealni ishod prema NCEP (National Cholesterol Education Program) i AAP (American Academy of Pediatrics) (< 2.8 mmol/L [110 mg/dL]) za LDL-C u poređenju sa pacijentima koji su primali 40 mg simvastatina (25%). U 53. nedelji, na kraju otvorenog dela studije, uticaj na lipidne parametre je zadržan.

Bezbednost i efikasnost primene ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom u dozama većim od 40 mg dnevno nisu ispitivane u pedijatrijskoj populaciji, starosti 10 do 17 godina.

Bezbednost i efikasnost ezetimiba primenjenog u kombinaciji sa simvastatinom nisu ispitivane kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod 10 godina. Dugoročna efikasnost terapije ezetimibom u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta u kasnijem životnom dobu nije ispitivana kod pacijenata mlađih od 17 godina.

### *Familijarna homozigotna hiperholesterolemija (HoFH)*

Dvostruko slepo, randomizovano ispitivanje u trajanju od 12 nedelja sprovedeno je kod 50 pacijenata sa kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom familijarne homozigotne hiperholesterolemije koji su već primali atorvastatin ili simvastatin (40 mg) uz LDL aferezu ili bez nje. Ezetimib u kombinaciji sa atorvastatinom (40 mg ili 80 mg) ili simvastatinom (40mg ili 80mg) značajno je snizio nivo LDL-C za 15% u odnosu na povišenu dozu monoterapije simvastatinom ili atorvastatinom sa 40 na 80 mg.

### *Prevenција ozbiljnih vaskularnih događaja kod hronične bubrežne insuficijencije (HBI)*

SHARP studija (Study of Heart and Renal Protection) bila je multinacionalna, randomizovana, placebo-kontrolisana, dvostruko slepa studija, sprovedena kod 9438 pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, od kojih je na početku ispitivanja trećina bila na dijalizi. Ukupno 4650 pacijenata je primalo fiksnu kombinaciju ezetimiba u dozi od 10 mg i simvastatina u dozi 20 mg, a njih 4620 placebo, a

medijana perioda praćenja bila je 4,9 godina. Pacijenti su bili prosečne starosti 62 godine i 63% pacijenata su bili muškarci, 72% belci, 23% dijabetičari i, za one koji nisu na dijalizi, srednja vrednost brzine glomerularne filtracije (eGFR) bila je 26,5mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Nije bilo kriterijuma za unos lipida. Na početku, prosečna koncentracija LDL holesterola bila je 108 mg/dL. Nakon jedne godine, uključujući pacijente koji više ne uzimaju ispitivani lek, primenom samo simvastatina u dozi od 20 mg, koncentracija LDL holesterola je smanjena za 26% u odnosu na placebo i 38% primenom kombinacije ezetimiba u dozi od 10 mg i simvastatina u dozi 20 mg.

Osnovno poređenje definisano SHARP protokolom bila je analiza tretmana „ozbiljnih vaskularnih događaja“ (MVE; definisanih kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili srčana smrt, moždani udar, ili bilo koja revaskularizaciona procedura) samo kod onih pacijenata koji su inicijalno randomizovani u grupu koja prima ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom (n=4193) ili placebo grupu (n=4191). Sekundarna analiza je obuhvatila istu kombinaciju koja je bila analizirana u okviru kohortne studije, pri čemu je randomizacija (na početku studije ili nakon prve godine) izvršena na grupe koje su primale ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom (n=4650) ili placebo (n=4620), kao i na komponente ove kombinacije.

Analiza primarnog ishoda je pokazala da ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom značajno smanjuje rizik za nastanak ozbiljnih vaskularnih događaja (749 pacijenata sa ozbiljnim vaskularnim događajima u placebo grupi naspram 639 u grupi koja je dobijala Ezetrol/simvastatin) sa relativnim smanjenjem rizika za 16% (p=0,001).

Ipak, dizajn ove studije nije omogućio procenu posebnog uticaja monokomponente ezetimiba na efikasnost kod smanjenja rizika od nastanka ozbiljnih vaskularnih događaja kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Pojedinačne komponente ozbiljnih vaskularnih događaja kod svih randomizovanih pacijenata prikazane su u Tabeli 1. Fiksna kombinacija ezetimiba i simvastatina značajno smanjuje rizik od moždanog udara i bilo koje revaskularizacije, s tim da nije bilo značajne brojčane razlike u korist ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom za infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i srčane smrti.

Tabela 1.

Ozbiljni vaskularni događaji u terapijskoj grupi kod svih randomizovanih pacijenata u SHARP<sup>a</sup>

Ishod	Ezetimib u dozi 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Stepen rizika (95% CI)	P-vrednost
Ozbiljni vaskularni događaji	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Srčana smrt	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Sve vrste moždanog udara	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragijski moždani udar	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragijski moždani udar	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Sve vrste revaskularizacije	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004

Ozbiljni aterosklerotski događaji (MAE) <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002
------------------------------------------------------	-------------	-------------	------------------	-------

<sup>a</sup>ITT (Intention to treat) analiza kod svih SHARP pacijenata randomizovanih na fiksnu kombinaciju ezetimiba i simvastatina ili placebo bilo na početku ili prvoj godini.

<sup>b</sup>MAE; definisano kao kombinacija infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, koronarne smrti, nehemoragijskog moždanog udara, ili bilo koje revaskularizacije.

Apsolutno smanjenje koncentracije LDL holesterola koje se postiglo ezetimibom u kombinaciji sa simvastatinom bilo je niže kod pacijenata sa nižom početnom koncentracijom LDL-holesterola (<2,5 mmol/L) i pacijenata koji su na početku ispitivanja bili na dijalizi nego kod drugih pacijenata, a odgovarajuće smanjenje rizika u te dve grupe bilo je slabije.

### Aortna stenoza

Studija o primeni simvastatina i leka ezetimib u terapiji aortne stenozе (SEAS) je bila multicentrična, dvostrukoslepa, placebom kontrolisana studija sa srednjim vremenom trajanja od 4,4 godine, koja je sprovedena na 1873 pacijenta sa asimptomatskom aortnom stenozom (AS), koja je potvrđena vrednošću aortnog pika brzine protoka u opsegu 2,5 do 4,0 m/s, mereno dopler metodom. U studiju su bili uključeni samo pacijenti za koje se smatralo da ne zahtevaju terapiju statinima u cilju smanjenja rizika od ateroskleroznog kardiovaskularnog oboljenja. Pacijenti su bili randomizovani 1:1 u grupe koje primaju placebo, odnosno ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 40 mg, dnevno.

Primarni ishod studije je bio kombinacija glavnih kardiovaskularnih događaja (MCE) u koje spadaju kardiovaskularna smrt, operacija zamene srčanog zalistka (AVR), kongestivna srčana insuficijencija (CHF) kao posledica progresije aortne stenozе (AS), infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, ugradnja koronarnog bypass grafta (CABG), perkutana koronarna intervencija (PCI), hospitalizacija zbog nestabilne angine, i nehemoragijski moždani udar. Ključni sekundarni ishodi studije su predstavljali kombinaciju podgrupa koje pripadaju kategorijama događaja primarnog ishoda.

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

Kancer se češće javljao u ezetimib/simvastatin grupi (105 naspram 70, p=0,01). Klinički značaj ovog nalaza nije izvestan jer se u obimnijoj SHARP studiji ukupan broj pacijenata sa incidencom kancera (438 u grupi tretiranoj fiksnom kombinacijom ezetimiba i simvastatina naspram 439 u grupi koja je primala placebo) ne razlikuje, pa se zaključak SEAS studije ne može potvrditi SHARP studijom.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

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

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

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

**Biotransformacija:** Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crevu i jetri konjugacijom sa glukuronskom kiselinom (reakcija II faze), a zatim se izlučuje u žuči. Kod svih ispitivanih vrsta uočen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcija I faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid su predstavljaju glavna jedinjenja leka uočena u plazmi. Ezetimib čini približno 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnog leka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid se sporo eliminišu iz plazme uz značajnu enterohepatičku cirkulaciju. Poluvreme eliminacije ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi oko 22 sata.

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

### Posebne grupe pacijenata

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika ezetimiba kod dece  $\geq 6$  godina i odraslih pacijenata je slična. Nema podataka o farmakokinetici leka kod dece mlađe od 6 godina. Kliničko iskustvo u pedijatriji je ograničeno na pacijente sa familijarnom homozigotnom ili heterozigotnom hiperholesterolemijom.

#### *Stariji pacijenti*

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi kod starijih pacijenata ( $\geq 65$  godina) otprilike su dva puta veće nego kod mlađih pacijenata (od 18 do 45 godina). Smanjenje nivoa LDL-C i bezbednosni profil uporedivi su između starijih i mlađih pacijenata koji su lečeni lekom Ezetrol. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon pojedinačne doze od 10 mg ezetimiba, srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh skor 5 ili 6) povećala se oko 1,7 puta u odnosu na zdrave dobrovoljce. Prvog i četrnaestog dana 14-dnevnog ispitivanja sa višekratnim dozama ezetimiba (10 mg dnevno) kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor 7 do 9) srednja vrednost PIK ukupnog ezetimiba bila je oko 4 puta veća nego kod zdravih dobrovoljaca. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenom ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor  $>9$ ) ne preporučuje se davanje ezetimiba ovim pacijentima (videti odeljak 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon pojedinačne doze ezetimiba od 10 mg kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega ( $n=8$ , srednja vrednost klirensa kreatinina  $\leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib povećala se oko 1,5 puta u odnosu na zdrave dobrovoljce ( $n=9$ ). Ovaj rezultat se ne smatra klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

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

#### *Pol*

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su više kod žena (oko 20%) nego kod muškaraca. Ipak, smanjenje nivoa LDL-C i profil bezbednosti ezetimiba isti su kod pripadnika oba pola. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu leka u odnosu na pol pacijenta.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Ispitivanja hronične toksičnosti ezetimiba na životinjama nisu utvrdila postojanje ciljnog organa za toksične efekte. Kod pasa koji su ezetimib primali 4 nedelje (u dozi od  $\geq 0,03 \text{ mg/kg}$  dnevno), koncentracija holesterola u žuči u žučnoj kesi porasla je sa 2,5 na 3,5. Međutim, jednogodišnje ispitivanje sa dozama ezetimiba i do 300 mg/kg dnevno kod pasa nije pokazalo povećanu učestalost holelitijaze ili drugih efekata

na jetru i žuč. Nije poznato kakav je značaj ovih podataka za ljude. Ipak, ne može se isključiti postojanje rizika za stvaranje žučnih kamenaca povezanog sa davanjem leka ezetimib u terapijskim dozama.

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

U nekoliko *in vivo* i *in vitro* istraživanja ezetimib je primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim od statina. Ezetimib nije ispoljio genotoksični potencijal. Nalazi testova na dugoročnu kancerogenost ezetimiba bili su negativni.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

natrijum-laurilsulfat

povidon K30

manitol (E421)

kroskarmeloza-natrijum (E468)

celuloza mikrokristalna (E460)

natrijum-stearilfumarat

### **6.2. Inkompatibilnost**

Inkompatibilije nisu poznate.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: Blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvom za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD,

Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03929-16-001

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

Datum prve dozvole: 05.01.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.06.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

**Jun, 2017.**