

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езетрол 10 mg таблетки

Ezetrol 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20030634
Разрешение №	ВГ-ИАН- / 55784
Одобрение №	24.08.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 55 mg лактоза монохидрат.

Езетрол съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели таблетки с форма на капсула, с дебелина приблизително 2,60 mm и надпис „414“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична хиперхолестеролемия

Езетрол, приложен едновременно с HMG-CoA редуктазен инхибитор (статин), е показан като адювантна терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия, които не са добре контролирани само със статин.

Езетрол като монотерапия е показан като адювантна терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия, при които статинът не е подходящ или не се понася добре.

Профилактика на сърдечно-съдови събития

Езетрол е показан за понижаване на риска от сърдечно-съдови събития (вж. точка 5.1) при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), когато е добавен към текуща терапия със статин или започнат едновременно със статин.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

Езетрол, приложен заедно със статин, е показан като адювантна терапия към диетата при пациенти с ХоФХ. Пациентите могат да получават и други адювантни лечения (напр. LDL-афереза).



Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)

Езетрол е показан като адювантна терапия към диетата при пациенти с хомозиготна фамилна ситостеролемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентът трябва да спазва подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи да се придържа към нея по време на лечението с Езетрол.

Приложението е по перорален път. Препоръчителната доза е една таблетка Езетрол от 10 mg дневно. Езетрол може да се прилага по всяко време на деня със или без храна.

Когато Езетрол се добавя към статин, приложението на статина трябва да продължи или в обичайната начална доза за конкретния статин, или във вече утвърдена по-висока доза. В тази ситуация трябва да се вземат предвид инструкциите за дозиране на конкретния статин.

Употреба при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза на ОКС

За допълнително понижаване на сърдечно-съдово събитие при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС, Езетрол 10 mg може да се приложи със статин с доказана сърдечно-съдова полза.

Едновременно приложение със секвестранти на жлъчните киселини

Приемът на дозата Езетрол трябва да бъде или ≥ 2 часа преди или ≥ 4 часа след приложението на секвестранта на жлъчни киселини.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Започването на лечение, трябва да се направи под наблюдение на специалист.

Деца и юноши на възраст ≥ 6 години: Безопасността и ефикасността на езетимиб при деца на възраст от 6 до 17 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Когато Езетрол се прилага едновременно със статин, инструкциите за дозиране на статин при деца трябва да се вземат предвид.

Деца на възраст < 6 години: Безопасността и ефикасността на езетимиб при деца на възраст < 6 години не са установени. Липсват данни.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (скор по Child Pugh от 5 до 6). Лечение с Езетрол не се препоръчва при пациенти с умерена (скор по Child Pugh от 7 до 9) или тежка (скор по Child Pugh > 9) чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Когато Езетрол се прилага едновременно със статин, моля, обърнете се към кратката характеристика на конкретния лекарствен продукт.

Терапията с Езетрол в комбинация със статин е противопоказана по време на бременност и кърмене.

Комбинацията Езетрол и статин е противопоказана при пациенти с активно чернодробно заболяване или неясно персистиращо повишение на серумните трансминази.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Езетрол се прилага едновременно със статин, моля, обърнете се към кратката характеристика на конкретния лекарствен продукт.

Чернодробни ензими

В условията на контролирани изпитвания за съвместно приложение, при пациентите, получаващи Езетрол със статин, е наблюдавано последователно увеличение на трансминазите (≥ 3 пъти горната граница на нормата [ГГН]). В случаите на приложение на Езетрол в комбинация със статин, чернодробните функционални тестове трябва да се проведат в началото на лечението и съгласно препоръките за съответния статин (вж. точка 4.8).

В изпитването Подоброено Намаляване на Неблагоприятните Резултати: Международно изпитване върху Ефикасността на Vytorin (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, IMPROVE-IT), 18 144 пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС са рандомизирани да получават езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg дневно ($n = 9\ 067$) или симвастатин 40 mg дневно ($n = 9\ 077$). По време на проследяването с медиана на продължителност от 6,0 години, честотата на последващите повишения на стойностите на трансминазите ($\geq 3 \times$ ГГН) е 2,5% за езетимиб/симвастатин и 2,3% за симвастатин (вж. точка 4.8).

В контролирано клинично проучване, при което над 9 000 пациенти с хронично бъбречно заболяване са рандомизирани да получават Езетрол 10 mg, комбиниран със симвастатин 20 mg дневно ($n = 4\ 650$) или плацебо ($n = 4\ 620$) (медианен период на проследяване от 4,9 години), честотата на последващите повишения на стойностите на трансминазите (> 3 пъти ГГН) е 0,7% за Езетрол комбиниран със симвастатин и 0,6% за плацебо (вж. точка 4.8).

Скелетна мускулатура

При постмаркетингов опит с Езетрол са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, при които се е развила рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с Езетрол. Рабдомиолиза обаче е докладвана много рядко при монотерапия с Езетрол и много рядко при добавяне на Езетрол към други средства, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза. Ако има съмнения за миопатия, въз основа на симптоми от страна на мускулите или е потвърдена от нивото на креатин фосфокиназата (КФК) > 10 пъти ГГН, то Езетрол, всички статини и други средства, които пациентът приема едновременно, трябва незабавно да бъдат преустановени. Всички пациенти, които започват лечение с Езетрол, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия, както и да докладват незабавно всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост (вж. точка 4.8).



В IMPROVE-IT проучването, 18 144 пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС са рандомизирани да получават езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg дневно (n=9 067) или симвастатин 40 mg дневно (n=9 077). По време на проследяването с медиана на продължителност от 6,0 години, честотата на миопатия е 0,2% при пациенти, лекувани с езетимиб/симвастатин и 0,1% при пациенти, лекувани със симвастатин, където миопатията е дефинирана като необяснима мускулна слабост или болка със серумни нива на КК \geq 10 пъти ГГН или две последователни наблюдения на КК \geq 5 и < 10 пъти ГГН. Честотата на рабдомиолиза е 0,1% при пациенти, лекувани с езетимиб/симвастатин и 0,2% при пациенти, лекувани със симвастатин, където рабдомиолизата е дефинирана като необяснима мускулна слабост или болка със серумни нива на КК \geq 10 пъти ГГН с данни за бъбречно увреждане, КК \geq 5 пъти ГГН и < 10 пъти ГГН за два последователни случая с данни за бъбречно увреждане или КК \geq 10 000 IU/l без данни за бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

В клинично изпитване, при което над 9 000 пациенти с хронично бъбречно заболяване са рандомизирани да получават Езетрол 10 mg, комбиниран със симвастатин 20 mg дневно (n = 4 650) или плацебо (n = 4 620) (медианен период на проследяване от 4,9 години), честотата на миопатия/рабдомиолиза е 0,2% за Езетрол, комбиниран със симвастатин и 0,1% за плацебо (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Поради неизвестните ефекти от увеличената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, при тях не се препоръчва използване на Езетрол (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Езетрол при пациенти на възраст от 6 до 10 години, с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия са оценени в 12-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване. Ефектите на езетимиб за период на лечение > 12 седмици при тази възрастова група не са проучвани (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Езетрол не е проучван при пациенти на възраст под 6 години (вж. точки 4.2 и 4.8).

Ефикасността и безопасността на Езетрол, приложен едновременно със симвастатин при пациенти на възраст от 10 до 17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, са оценени в контролирано клинично изпитване при подрастващи момчета (Степен по Танер II или по-висока) и при момичета, при които е минала поне една година от първата менструация.

При това ограничено контролирано клинично проучване, като цяло няма доловим ефект върху растежа и сексуалното узряване при подрастващи момчета и момичета или някакъв ефект върху дължината на менструалния цикъл при момичета. Въпреки това, ефектите на езетимиб за период на лечение > 33 седмици върху растежа и сексуалното узряване не са проучвани (вж. точки 4.2 и 4.8).

Безопасността и ефикасността на Езетрол, едновременно приложен със симвастатин в дози над 40 mg дневно, не са проучени при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години.

Безопасността и ефикасността на Езетрол, едновременно приложен със симвастатин, не са проучени при пациенти на възраст < 10 години (вж. точки 4.2 и 4.8).



Дългосрочната ефикасност на лечението с Езетрол при пациенти на възраст под 17 години за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е проучена.

Фибрати

Безопасността и ефикасността на Езетрол, едновременно приложен с фибрати не са установени.

Ако има съмнения за холелитиаза при пациент, получаващ Езетрол и фенофибрат, се налага изследване на жлъчния мехур и прекратяване на лечението (вж. точки 4.5 и 4.8).

Циклоспорин

Повишено внимание е необходимо в случаите на започване на лечение с Езетрол в комбинация с циклоспорин. Концентрацията на циклоспорин трябва да бъде проследявана при пациенти, приемащи Езетрол и циклоспорин (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти

Ако Езетрол е прибавен към лечение с варфарин, други кумаринови антикоагуланти или флуиндион, интернационалното нормализирано отношение [International Normalized Ratio (INR)] трябва да бъде подходящо проследено (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Езетрол съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не води до индуциране на метаболизиращите ензими от групата на цитохром P450. Не са наблюдавани сигнификантни фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарствените продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

В клинични проучвания за оценка на лекарствените взаимодействия, езетимиб не оказва ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, перорални контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел), глилизид, толбутамид или мидазолам, при едновременното им приложение. Циметидин, приложен съвместно с езетимиб, не повлиява бионаличността на езетимиб.

Антиациди

Едновременното приложение на антиациди намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но не повлиява бионаличността на езетимиб. Това понижение на скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо.

Холестирамин

Едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (area under the curve - AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб-глюкуронид) приблизително с 55%. Нарастващата редукция на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), в резултат на добавянето на Езетрол към холестирамин, може да бъде понижена поради това взаимодействие (вж. точка 4.2).



Фибрати

Лекарите трябва да бъдат осведомени за възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур при пациенти, приемащи фенофибрат и Езетрол (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако има съмнения за холелитиаза при пациент, получаващ Езетрол и фенофибрат, се налага изследване на жлъчния мехур и терапията трябва да бъде прекратена (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил слабо увеличава общата концентрация на езетимиб (приблизително 1,5 и съответно 1,7 пъти).

Едновременната употреба на Езетрол с други фибрати не е проучвана.

Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което да доведе до холелитиаза. В проучванията при животни е наблюдавано, че езетимиб понякога води до повишаване на холестерола в жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на Езетрол, не може да бъде изключен.

Статини

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на езетимиб с аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или розувастатин.

Циклоспорин

При проучване с 8 пациенти след бъбречна трансплантация и креатининов клирънс > 50 ml/min на лечение с постоянна доза циклоспорин, прилагането на доза от 10 mg Езетрол еднократно води до 3,4 пъти (диапазон от 2,3 до 7,9 пъти) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със стойностите в контролната група от здрави индивиди, участващи в друго проучване ($n = 17$), които получават само езетимиб. В друго проучване с пациенти с бъбречна трансплантация и тежка степен на бъбречно увреждане, лекувани с циклоспорин и множество други лекарствени продукти, е установена 12 пъти по-висока експозиция на общ езетимиб в сравнение с контролите, получаващи само езетимиб. В едно двупериодично кръстосано проучване при 12 здрави участници, приложението на 20 mg дневно езетимиб в продължение на 8 дни, комбинирано с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на седмия ден, води средно до 15% увеличение на AUC за циклоспорин (диапазон от 10% намаление до 51% увеличение), в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин, приложен самостоятелно. Контролирано проучване за ефекта от едновременното приложение на езетимиб и циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с циклоспорин, не е провеждано. Трябва да се обърне специално внимание, когато се започва лечение с Езетрол при условия на съществуващо лечение с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи Езетрол и циклоспорин (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти

В проучване при 12 здрави възрастни мъже едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не оказва значителен ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Въпреки това в постмаркетингови изследвания са докладвани случаи на увеличено интернационално нормализирано отношение (INR) при пациенти, при които Езетрол е добавен към лечение с варфарин или флуиндион. Ако Езетрол се добави към лечение с варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, то е необходимо съответно проследяване на INR (вж. точка 4.4).



Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Приложението на Езетрол заедно със статин е противопоказано по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3), моля обърнете се към кратката характеристика на съответния статин.

Бременност

Езетрол следва да се назначава на бременни само при явна необходимост. Няма клинични данни за приложението на Езетрол по време на бременност. Проучванията при животни за монотерапия с езетимиб не представят доказателства за директни или индиректни вредни въздействия върху хода на бремеността, ембриофеталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Езетрол не трябва да се използва по време на кърмене. Изследванията при плъхове са установили, че езетимиб се отделя в кърмата. Не е известно дали езетимиб се отделя в кърмата и при хора.

Фертилитет

Липсват данни от клинични изпитвания за ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани изследвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при управление на превозни средства или работа с машини трябва да се има предвид, че е докладвана замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежелани реакции (клинични проучвания и постмаркетингов опит)

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, Езетрол 10 mg дневно е прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти, в комбинация със статин при 11 308 пациенти или с фенофибрат при 185 пациенти. Наблюдаваните нежелани реакции са обикновено леки и с преходен характер. Общата честота на нежеланите реакции при употреба на Езетрол е подобна на тази при плацебо. Честотата на случаите на прекъсване на лечението поради поява на нежелани събития също е сравнима между групите с Езетрол и плацебо.

Езетрол приложен самостоятелно или в комбинация със статин:

Следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Езетрол (n = 2 396) и с по-висока честота спрямо плацебо (n = 1 159) или при пациенти, лекувани с Езетрол, едновременно приложен със статин (n = 11 308), и с по-висока честота от статин, приложен самостоятелно (n = 9 361). Постмаркетинговите нежелани реакции произлизат от съобщения за самостоятелно или комбинирано приложение на Езетрол със статин. Нежеланите реакции, наблюдавани при клиничните проучвания на Езетрол (като монотерапия или едновременно приложен със статин) или съобщени от постмаркетинговата употреба на Езетрол, приложен самостоятелно или със статин, са изброени в Таблица 1. Тези реакции са представени по системо-органен клас и по честота.



Честотата на реакциите се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1
Нежелани реакции

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	свръхчувствителност; включително обрив; уртикария; анафилаксия и ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	понижен апетит
Психични нарушения	
С неизвестна честота	депресия
Нарушения на нервната система	
Чести	главоболие
Нечести	парестезия
С неизвестна честота	замайване
Съдови нарушения	
Нечести	горещи вълни; хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	кашлица
С неизвестна честота	диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	коремна болка; диария; флатуленция
Нечести	диспепсия; гастро-езофагеална рефуксна болест; гадене; сухота в устата; гастрит
С неизвестна честота	панкреатит; констипация
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	хепатит; холелитиаза; холецистит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	пруритус; обрив; уртикария
С неизвестна честота	еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	миалгия
Нечести	артралгия; мускулни спазми; болка във врата, болка в гърба; мускулна слабост; болка в крайниците
С неизвестна честота	миопатия/рабдомиолиза (вж. точка 4.4)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Нечести	болка в гърдите; болка; астения; периферен оток
Изследвания	
Чести	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ
Нечести	повишени нива на креатинфосфокиназата (КФК) в кръвта; повишаване на гама-глутамилтрансфераза; отклонения в показателите за чернодробно функциониране



Езетрол в комбинация с фенофибрат

Стомашно-чревни нарушения: болка в корема (чести)

В многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти със смесена хиперлипидемия 625 пациенти са лекувани за период до 12 седмици и 576 пациенти за период до 1 година. В това проучване 172 пациенти, лекувани с Езетрол и фенофибрат, завършват 12-седмичната терапия и 230 пациенти, лекувани с Езетрол и фенофибрат (включително 109, получавали Езетрол като самостоятелна терапия през първите 12 седмици), завършват 1 годишна терапия. Това проучване не е предназначено да сравнява лекуваните групи за събития с рядка честота. Честотата на случаите (95% CI) на клинично значими повишения (> 3 пъти ГГН, последователно) на серумните трансминази са 4,5% (1,9; 8,8) и 2,7% (1,2; 5,4) респективно за монотерапия с фенофибрат и Езетрол, приложен едновременно с фенофибрат, коригирани спрямо експозицията на лечение. Съответстващият процент на случаи на холецистектомия са 0,6% (0,0; 3,1) и съответно 1,7% (0,6; 4,0) за монотерапия с фенофибрат и Езетрол, приложен едновременно с фенофибрат (вж. точки 4.4 и 4.5).

Педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години)

При проучване, включващо педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 10 години) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия ($n = 138$), повишения на АЛАТ и/или АСАТ (≥ 3 пъти ГГН, последователно) са наблюдавани при 1,1% (1 пациент) от пациентите на езетимиб в сравнение с 0% в групата на плацебо. Няма увеличения на КФК (≥ 10 пъти ГГН). Не са съобщавани случаи на миопатия.

При отделно проучване, включващо подрастващи (на възраст от 10 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ($n = 248$), повишения на АЛАТ и/или АСАТ (≥ 3 пъти ГГН, последователно) са наблюдавани при 3% (4 пациента) от пациентите на езетимиб/симвастатин в сравнение с 2% (2 пациента) в групата на монотерапия със симвастатин; стойностите са съответно 2% (2 пациента) и 0% за увеличение на КФК (≥ 10 пъти ГГН). Не са съобщени случаи на миопатия.

Тези изпитвания не са предназначени за сравнение на редки нежелани лекарствени реакции.

Пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС

В IMPROVE-IT проучването (вж. точка 5.1), включващо 18 144 пациенти, лекувани или с езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg ($n = 9 067$; от които 6% са с титриране на дозата до езетимиб/симвастатин 10 mg/80 mg) или симвастатин 40 mg ($n = 9 077$; от които 27% са с титриране на дозата до симвастатин 80 mg), профилите на безопасност са сходни по време на периода на проследяване с медиана на продължителност от 6,0 години. Честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 10,6% при пациенти, лекувани с езетимиб/симвастатин и 10,1% при пациенти, лекувани със симвастатин. Честотата на миопатия е 0,2% при пациенти, лекувани с езетимиб/симвастатин и 0,1% при пациенти, лекувани със симвастатин, където миопатия е дефинирана като необяснима мускулна слабост или болка със серумни нива на КК ≥ 10 пъти ГГН или две последователни наблюдения на КК ≥ 5 пъти и < 10 пъти ГГН. Честотата на рабдомиолиза е 0,1% при пациенти, лекувани с езетимиб/симвастатин и 0,2% при пациенти, лекувани със симвастатин, където рабдомиолизата е дефинирана като необяснима мускулна слабост или болка със серумни нива на КК ≥ 10 пъти ГГН с данни за бъбречно увреждане, КК ≥ 5 пъти ГГН и < 10 пъти ГГН за два последователни случая с данни за бъбречно увреждане или КК $\geq 10 000$ IU/L без данни за бъбречно увреждане. Честотата на последователни повишения на стойностите на трансминазите (≥ 3 пъти ГГН) е 2,5% при пациенти, лекувани с езетимиб/симвастатин и 2,3% при пациенти, лекувани със симвастатин (вж. точка 4.4). Нежелани реакции, свързани с жлъчния мехур са съобщени при 3,1% спрямо 3,5% от пациентите.



разпределени да получават езетимиб/симвастатин и съответно симвастатин. Честотата на хоспитализации поради холецистектомия е 1,5% при двете терапевтични групи. Рак (дефиниран като всяко ново злокачествено заболяване) е диагностициран по време на изпитването при 9,4% спрямо 9,5% съответно.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В проучването, свързано с предпазване на сърцето и бъбреците (Study of Heart and Renal Protection, SHARP) (вж. точка 5.1), включващо над 9 000 пациенти, лекувани с фиксирана дозова комбинация от Езетрол 10 mg със симвастатин 20 mg дневно (n = 4 650) или с плацебо (n = 4 620), профилите на безопасност са сравними по време на медианен период на проследяване от 4,9 години. В това изпитване са записани само сериозни нежелани събития и случаи на прекратяване на лечението поради каквито и да е нежелани събития. Процентите на прекратяване на лечението поради нежелани реакции са сравними (10,4% при пациенти, лекувани с Езетрол, комбиниран със симвастатин, 9,8% при пациенти, лекувани с плацебо). Честотата на миопатия/рабдомиолиза е 0,2% при пациенти, лекувани с Езетрол, комбиниран със симвастатин и 0,1% при пациенти, лекувани с плацебо. Последователни повишения на трансаминазите (> 3 пъти ГГН) се наблюдават при 0,7% от пациентите, лекувани с Езетрол, комбиниран със симвастатин, в сравнение с 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4). В това изпитване не се наблюдават статистически значими повишения на честотата на предварително дефинирани нежелани събития, включително рак (9,4% за Езетрол комбиниран със симвастатин, 9,5% за плацебо), хепатит, холецистектомия или усложнения на камъни в жлъчката или панкреатит.

Лабораторни показатели:

В контролирани клинични проучвания с монотерапия, честотата на клинично значими покачвания на серумните трансаминази (АЛАТ и/или АСАТ \geq 3 пъти ГГН, последователно) е сходна между Езетрол (0,5%) и плацебо (0,3%). В изпитванията с едновременно приложение, честотата е 1,3% за пациенти, лекувани с Езетрол, приет едновременно със статин и 0,4% за пациенти, лекувани само със статин. Тези покачвания са като цяло асимптоматични, неасоциирани с холестаза и се възвръщат към изходните нива след прекъсване на терапията или при продължаване на терапията (вж. точка 4.4).

В клинични изпитвания КФК > 10 пъти ГГН е докладвана при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, получаващи само Езетрол, в сравнение с 1 от 786 (0,1%) пациенти, получаващи плацебо и при 1 от 917 (0,1%) пациенти, получаващи Езетрол и статин, в сравнение с 4 от 929 (0,4%) пациенти, получаващи само статин. Няма нарастване на случаите с миопатия и рабдомиолиза, свързани с прилагането на Езетрол, в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или статин самостоятелно) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

В клинични проучвания, приложението на езетимиб в доза 50 mg дневно при 15 здрави участници в продължение на 14 дни или 40 mg дневно при 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия в продължение на 56 дни, е като цяло добре поносимо. При животни не е установена токсичност след приложението на езетимиб в еднократна доза от 5 000 mg/kg на плъхове и мишки и 3 000 mg/kg на кучета.

Докладвани са само няколко случая на предозиране с Езетрол; повечето не са свързани с проява на нежелани реакции. Докладваните нежелани реакции не са сериозни. В случай на предозиране трябва да се приложат симптоматични и поддържащи средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други липидо-модифициращи агенти, АТС код: C10A X09

Механизъм на действие

Езетрол принадлежи към нов клас липидопонижаващи средства, които селективно инхибират интестиналната абсорбция на холестерола и близките до него стероли от растителен произход. Езетрол е перорално активен и механизмът му на действие се различава от този на другите липидопонижаващи средства (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителни станоли). Прицелното място на молекулно ниво на езетимиб е преносителят за стероли Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за обратното всмукване на холестерол и фитостероли в тънките черва.

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола като по този начин намалява доставянето на холестерол от тънките черва към черния дроб; статините понижават синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези различни механизми осигуряват допълващо се действие по отношение понижаването на холестерола. При 2-седмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемия, приложението на Езетрол води до инхибиране на чревната абсорбция на холестерола с 54% в сравнение с плацебо.

Фармакодинамични ефекти

Проведени са поредица от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб по отношение на инхибирането на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерол без да повлиява абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинил естрадиола или мастноразтворимите витамини А и D.

От епидемиологичните проучвания се установява, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират в право пропорционална зависимост от нивото на общия холестерол (total-C) и LDL-холестерола (LDL-C) и обратно пропорционално от нивото на HDL-холестерола (HDL-C). Приложението на Езетрол със статин е ефективно при намаляването на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС.

Клинична ефикасност и безопасност

В контролирани клинични проучвания лечението с Езетрол самостоятелно или в комбинация със статин води до значима редукция на общия холестерол (total-C), холестерола в липопротеините с



ниска плътност (LDL-C), аполипопротеин В (Аро В) и триглицеридите (TG); и до увеличение на HDL-холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия

При двойносляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване 769 пациенти с хиперхолестеролемия, вече получаващи монотерапия със статин, но без да достигнат прицелните, според Националната образователна програма за холестерол, стойности на LDL-холестерол (от 2,6 до 4,1 mmol/l [100 до 160 mg/dl], в зависимост от изходните данни), са рандомизирани да получават или Езетрол 10 mg, или плацебо като допълнение към текущата терапия със статин.

Сред пациентите, лекувани със статин, които не са постигнали прицелните стойности на LDL-холестерол в началото на проучването (~82%), достигането на прицелните му нива в края на проучването е наблюдавано при значително по-голям брой от пациентите, рандомизирани към групата с Езетрол, в сравнение с пациентите, включени в плацебо групата - 72% и съответно 19%. Съответстващите понижения на LDL-холестерола значимо се различават (25% и 4% за Езетрол спрямо плацебо, съответно). Освен това, с добавянето на Езетрол към провежданата терапия със статин е постигнато значимо понижение на total-C, Аро В, TG и повишаване на HDL-C, в сравнение с плацебо. С добавянето на Езетрол или плацебо към провежданото лечение със статин е постигнато понижение на средната стойност на С-реактивния протеин с 10% или съответно с 0% спрямо изходната стойност.

В две двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания с 1 719 пациенти с първична хиперхолестеролемия, Езетрол 10 mg значимо понижава total-C (13%), LDL-C (19%), Аро В (14%) и TG (8%), и повишава HDL-C (3%) в сравнение с плацебо. В допълнение Езетрол не повлиява плазмените концентрации на мастноразтворимите витамини А, D и Е; не повлиява протромбиновото време и подобно на другите липидопонижаващи средства не повлиява адренкортикалната стероидна хормонална продукция.

В многоцентрово, двойносляпо, контролирано клинично проучване (ENHANCE), 720 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са рандомизирани да получават езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg (n = 357) или симвастатин 80 mg (n = 363) за 2 години. Основната цел на това проучване е да изследва ефекта на комбинираната терапия езетимиб/симвастатин върху дебелината на интима-медия (intima-media thickness, IMT) на каротидната артерия спрямо монотерапия със симвастатин. Влиянието на този сурогатен маркер върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност все още не е доказано.

Първичната крайна точка и промяната в средната IMT на всичките шест каротидни сегмента, измерени чрез B-mode ултразвук, не се различават значително (p = 0,29) между двете лекувани групи. Дебелината на интима-медия се увеличава с 0,0111 mm след прилагане на комбинацията от езетимиб 10 mg и симвастатин 80 mg и съответно с 0,0058 mm след самостоятелно прилаган симвастатин 80 mg, в продължение на 2 годишното проучване (изходни стойности на средната IMT на каротидната артерия - 0,68 mm и 0,69 mm съответно).

Езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg значително понижава LDL-C, total-C, Аро В и TG в сравнение със симвастатин 80 mg. Процентът на увеличение на HDL-C е сходен при двете лекувани групи. Нежеланите реакции, съобщавани за езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg, съответстват на неговия известен профил на безопасност.

Педиатрична популация

При многоцентрово, двойносляпо, контролирано проучване, 138 пациенти (59 момчета и 79 момичета) на възраст от 6 до 10 години (средна възраст 8,3 години) с хетерозиготна фамилна



или нефамилна хиперхолестеролемиа (ХеФХ) с изходни нива на LDL-холестерола между 3,74 и 9,92 mmol/l са рандомизирани да получават или Езетрол 10 mg, или плацебо за период от 12 седмици.

На седмица 12, Езетрол значително понижава total-C (-21% спрямо 0 %) LDL-C (-28% спрямо -1%), Apo B (-22% спрямо -1%), и не-HDL-C (-26% спрямо 0%) в сравнение с плацебо. Резултатите за TG и HDL-C в двете лекувани групи са сходни (-6% спрямо +8% и +2% спрямо +1%, съответно).

При многоцентрово, двойносляпо, контролирано изпитване, 142 момчета (II и по-висока степен по скалата на Танер) и 106 момичета с менструация, на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,2 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (ХеФХ) с изходни нива на LDL-C между 4,1 и 10,4 mmol/l са рандомизирани да получават или Езетрол 10 mg, едновременно приложен със симвастатин (10, 20 или 40 mg) или симвастатин (10, 20 или 40 mg) самостоятелно за 6 седмици, Езетрол приложен едновременно с 40 mg симвастатин или 40 mg симвастатин самостоятелно за следващите 27 седмици и с отворена фаза - Езетрол едновременно със симвастатин (10 mg, 20 mg или 40 mg) за 20 седмици след това.

На седмица 6, Езетрол едновременно приложен със симвастатин (всички дози) значително намалява total-C (38% спрямо 26%), LDL-C (49% спрямо 34%), Apo B (39% спрямо 27%), и не-HDL-C (47% спрямо 33%) в сравнение със симвастатин (всички дози) самостоятелно. Резултатите за TG и HDL-C в двете лекувани групи са сходни (-17% спрямо -12% и +7% спрямо +6%, съответно). На седмица 33, резултатите са в съответствие с тези на седмица 6 и значително повече пациенти, получаващи Езетрол в комбинация с 40 mg симвастатин (62%) са постигнали идеалния резултат NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) за LDL-C, в сравнение с тези, получаващи 40 mg симвастатин (25%). На седмица 53, в края на удължената отворена фаза, ефектите върху липидните параметри се задържат.

Безопасността и ефикасността на Езетрол, приложен едновременно със симвастатин в дози над 40 mg дневно, не са проучвани при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години. Безопасността и ефикасността на Езетрол, приложен едновременно със симвастатин, не са проучвани при педиатрични пациенти на възраст < 10 години. Продължителната ефикасност на лечението с Езетрол при пациенти на възраст под 17 години за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е проучвана.

Профилактика на сърдечно-съдови събития

IMPROVE-IT е многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо проучване, контролирано с активно вещество, в което са включени 18 144 пациенти в рамките на 10 дни от хоспитализацията поради остър коронарен синдром (ОКС; или остър инфаркт на миокарда [ИМ] или нестабилна ангина [НА]). Пациентите, които са с LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) по време на ОКС в случай, че не са приемали липидо-понижаваща терапия, или ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) ако са получавали липидо-понижаваща терапия. Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg (n = 9 067) или симвастатин 40 mg (n = 9 077) и проследявани с медиана на продължителност от 6,0 години.

Средната възраст на пациентите е 63,6 години; като 76% са мъже, 84% са от европейската раса и 27% са диабетици. Средната стойност на LDL-C по време на определящото проучването събитие е 80 mg/dl (2,1 mmol/l) за тези на липидо-понижаваща терапия (n = 6 390) и 101 mg/dl (2,6 mmol/l) за тези, които са без предшестваща липидо-понижаваща терапия (n = 11 594). Преди хоспитализацията за определяне на ОКС, 34% от пациентите са били на терапия със статин първата година, средната стойност на LDL-C при пациенти, продължаващи терапията



(1,4 mmol/l) за групата на езетимиб/симвастатин и 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) за групата на монотерапия със симвастатин. Като цяло липидните стойности са получени от пациентите, които остават на проучваната терапия.

Първичната крайна точка е съставна, която включва сърдечно-съдова смърт, големи коронарни събития (ГКС; дефинирани като нефатален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация, или всякаква коронарна реваскуларизационна процедура, проявяваща се поне 30 дни след назначеното рандомизирано лечение) и нефатален инсулт. Проучването показва, че лечението с езетимиб, когато е добавено към симвастатин, предоставя нарастваща полза при понижаването на първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смърт, ГКС и нефатален инсулт в сравнение със симвастатин самостоятелно (намаление на относителния риск от 6,4%, $p = 0,016$). Първичната крайна точка се появява при 2 572 от 9 067 пациенти (7 годишна оценка по Каплан Майер [KM] 32,72%) в езетимиб/симвастатин групата и 2 742 от 9 077 пациенти (7 годишна оценка по KM 34,67%) в групата на монотерапия със симвастатин. (Вижте Фигура 1 и Таблица 2). Тази нарастваща полза се очаква да бъде сходна с едновременното приложение на други статини, показани за ефективни при понижаването на риска от сърдечно-съдови събития.

Общата смъртност е непроменена при тази високо-рискова група (вж. Таблица 2).

Има цялостна полза за всички видове инсулт; обаче има малко, незначително повишение на хеморагичния инсулт в групата на езетимиб/симвастатин в сравнение с групата на монотерапия със симвастатин (вж. Таблица 2). Рискът от хеморагичен инсулт за езетимиб, приложен едновременно със статини с по-висока потентност в проучвания за дългосрочни резултати, не е оценяван.

Терапевтичният ефект на езетимиб/симвастатин е като цяло в съответствие с общите резултати сред много подгрупи, включително пол, възраст, раса, анамнеза за захарен диабет, изходни нива на липидите, предшестваща терапия със статин, предишен инсулт и хипертония.



Фигура 1: Ефект от Езетимиб/Симвастатин върху първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смърт, големи коронарни събития или нефатален инсулт

СИМВАСТАТИН	2500	2422	2288	2352	2258	2508	2584	1822
ЕЗЕТИМИБ/СИМВАСТАТИН	2500	2322	2088	2352	2838	2584	2302	1808

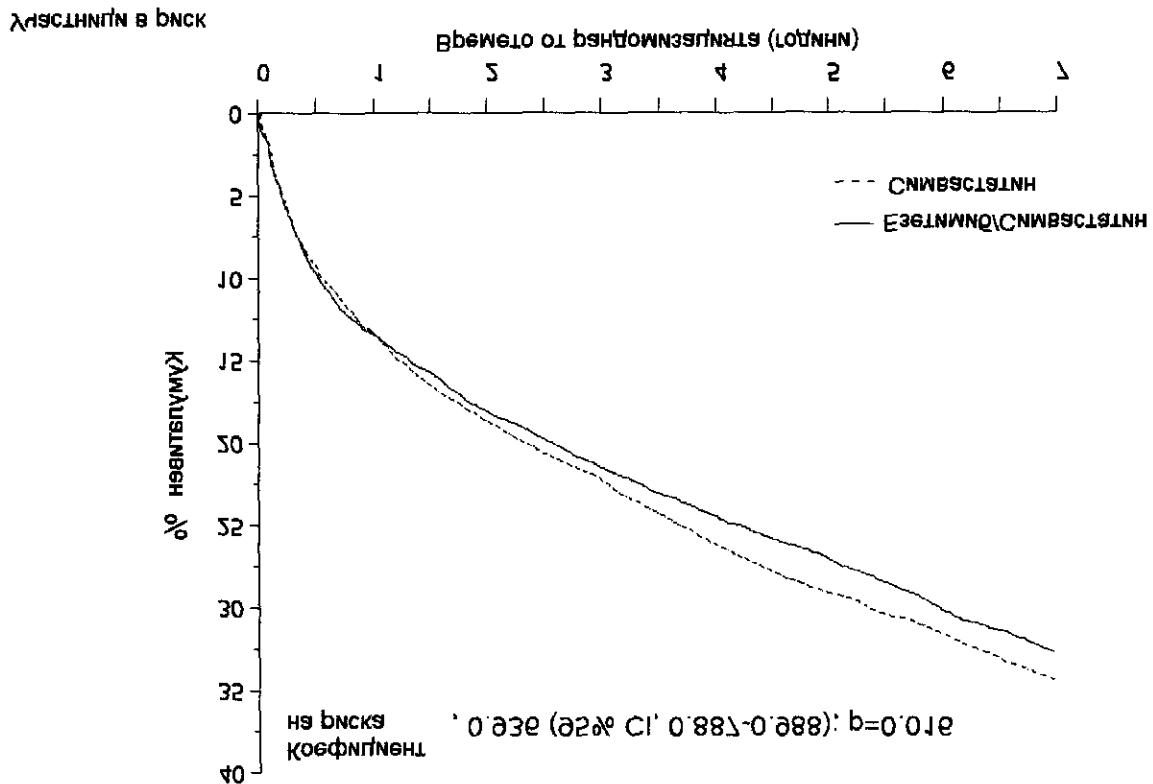


Таблица 2
Големи сърдечно-съдови събития по терапевтична група при всички рандомизирани пациенти в IMPROVE-IT

Резултат	Езетимиб/Симвастатин 10 mg/40 mg ^a (n=9 067)		Симвастатин 40 mg ^b (n=9 077)		Коефициент на риска (95% CI)	p- стойност
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Първична съставна крайна точка за ефикасност (СС смърт, големи коронарни събития и нефатален инсулт)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Вторични съставни крайни точки за ефикасност						
Смърт поради ИБС, нефатален ИМ, спешна коронарна реваскуларизация след 30 дни	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016



Резултат	Езетимиб/Симвастатин 10 mg/40 mg ^a (n=9 067)		Симвастатин 40 mg ^b (n=9 077)		Коефициент на риска (95% CI)	p- стойност
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
МСЕ, нефатален инсулт, смърт (поради всякакви причини)	3 089	38,65%	3 246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
СС смърт, нефатален ИМ, нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация, всяка реваascularизация, нефатален инсулт	2 716	34,49%	2 869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Компоненти на първична съставна крайна точка и избрани крайни точки за ефикасност (първи прояви на специфично събитие по всяко време)						
Сърдечно-съдова смърт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Голямо коронарно събитие:						
Нефатален ИМ	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Коронарна реvascularизация след 30 дни	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Нефатален инсулт	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Всякакъв ИМ (фатален и нефатален)	977	13,13%	1 118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Всякакъв инсулт (фатален и нефатален)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Нехеморагичен инсулт ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Хеморагичен инсулт	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Смърт поради всякаква причина	1 215	15,36%	1 231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a 6% са с титриране на дозата до езетимиб/симвастатин 10 mg/80 mg.

^b 27% са с титриране на дозата до симвастатин 80 mg.

^c Оценка по Каплан Майер за 7 години.

^d включва исхемичен инсулт или инсулт от неопределен тип.

Предотвратяване на големи съдови събития при хронична бъбречна недостатъчност (ХБН)
Проучването, свързано с предпазване на сърцето и бъбреците (Study of Heart and Renal Protection, SHARP) е многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойносляпо проучване проведено при 9 438 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, една трета от които в началото са на диализа. Общо 4 650 пациенти са разпределени да получават фиксирана доза комбинация от Езетрол 10 mg със симвастатин 20 mg, а 4 620 пациенти са на плацебо и са



проследени за медиана от 4,9 години. Средната възраст на пациентите е 62 години, като 63% са мъже, 72% от европейската раса, 23% са диабетици, а за тези, които не са на диализа, средната изчислена стойност на гломерулна филтрация (eGFR) е 26,5 ml/min/1,73 m². Няма критерии за влизане в изпитването по отношение на липидите. Средната стойност на LDL-C на изходно ниво е 108 mg/dl. След една година, включително и при пациенти, които вече не приемат проучваното лекарство, стойността на LDL-C е понижена с 26%, спрямо плацебо, чрез симвастатин 20 mg, приеман самостоятелно и с 38% чрез приложение на Езетрол 10 mg, комбиниран със симвастатин 20 mg.

Първичното сравнение, определено от протокола на SHARP, е анализ „намерение за лечение” на „големи съдови събития” (MVE; определени като нефатален инфаркт на миокарда или сърдечна смърт, инсулт, или всяка процедура на реваскуларизация) само при онези пациенти, които първоначално са рандомизирани в групата на Езетрол, комбиниран със симвастатин (n = 4 193) или плацебо (n = 4 191) групата. Вторичните анализи включват същата съвкупност, анализирана за пълната кохорта, рандомизирана (на изходното ниво на проучването или на година 1) на Езетрол, комбиниран със симвастатин (n = 4 650) или на плацебо (n = 4 620), както и компонентите на тази съвкупност.

Анализът на първичната крайна точка показва, че Езетрол комбиниран със симвастатин значително намалява риска от големи съдови събития (749 пациенти със събития в плацебо групата спрямо 639 в групата на Езетрол, комбиниран със симвастатин) с намаляване на относителния риск с 16% (p = 0,001).

Въпреки това, този дизайн на проучването не позволява разглеждане на отделния принос на монотерапията с езетимиб за ефикасността по отношение на значително понижение на риска от големи съдови събития при пациенти с ХБН.

В таблица 3 са представени отделните компоненти на MVE при всички рандомизирани пациенти. Езетрол комбиниран със симвастатин значително намалява риска от инсулт и всякакъв тип реваскуларизация, с незначителни числени разлики в полза на Езетрол, комбиниран със симвастатин по отношение на нефатален инфаркт на миокарда (ИМ) и сърдечна смърт.



Таблица 3

Големи съдови събития по терапевтична група при всички рандомизирани пациенти в SHARP^a

Резултат	Езетрол 10 mg комбиниран със симвастатин 20 mg (n = 4 650)	Плацебо (n = 4 620)	Коефициент на риска (95 % CI)	P- стойност
Големи съдови събития	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Нефатален ИМ	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Сърдечна смърт	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Всякакъв инсулт	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Нехеморагичен инсулт	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Хеморагичен инсулт	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Всякаква реваскуларизация	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Големи атеросклеротични събития (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Анализ „намерение за лечение“ на всички пациенти от проучване SHARP, рандомизирани да получават Езетрол, комбиниран със симвастатин или плацебо, или в началото, или на година 1

^b MAE, определен като комбинация от нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт, нехеморагичен инсулт или всякакъв тип реваскуларизация

Абсолютното понижаване на LDL холестерола, постигнато с Езетрол, комбиниран със симвастатин, е по-ниско сред пациенти с по-ниска изходна стойност на LDL-C (< 2,5 mmol/l) и пациенти на диализа в началото на лечението, отколкото при другите пациенти и съответните понижения на рисковете при тези две групи са по-слаби.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

В двойносляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване са включени 50 пациенти с клинични и/или генотипни данни за ХоФХ, получаващи аторвастатин или симвастатин (40 mg) със или без съпровождаща LDL афереза. Добавянето на Езетрол към аторвастатин (40 или 80 mg) или симвастатин (40 или 80 mg) понижава значително LDL-C - с 15%, в сравнение с повишаването единствено на дозата на симвастатина или аторвастатина (като монотерапия) от 40 на 80 mg.

Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)

В двойносляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 37 пациенти с хомозиготна ситостеролемия са рандомизирани да получават Езетрол 10 mg (n = 30) или плацебо (n = 7). Някои от пациентите получават други терапии (напр. статини, смоли). Езетрол значително понижава двата основни растителни стерола – ситостерол и кампестерол съответно с 21% и 24%.



изходните стойности. Не са известни ефектите от понижението на ситостерола върху заболяемостта и смъртността при тази популация.

Аортна стеноза

Проучването за Лечение на Аортна Стеноза със Симвастатин и Езетимиб (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS) е многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано с медиана на продължителност от 4,4 години, проведено при 1 873 пациенти с асимптомна аортна стеноза (АС), документирано чрез измерване на върховата скорост на аортния поток чрез Доплер тест в диапазона от 2,5 до 4,0 m/s. Включени са само пациенти, за които се смята, че не се нуждаят от лечение със статин за понижаване на риска от атеросклеротична сърдечно-съдова болест. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават плацебо или езетимиб 10 mg, приложен едновременно със симвастатин 40 mg дневно.

Първичната крайна точка е съвкупността от големи сърдечно-съдови събития (major cardiovascular events, MCE), включващи сърдечно-съдова смърт, операция за смяна на аортната клапа (aortic valve replacement, AVR), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) като резултат от прогресията на АС, нефатален миокарден инфаркт, присаждане на коронарно-артериален байпас (coronary artery bypass grafting, CABG), перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), хоспитализация поради нестабилна ангина и нехеморагичен инсулт. Ключовите вторични крайни точки са съвкупност от подгрупи на първични крайни точки.

В сравнение с плацебо, езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg не понижава значително риска от МСЕ. Основният резултат се появява при 333 пациенти (35,3%) в групата с езетимиб/симвастатин и при 355 пациенти (38,2%) в групата с плацебо (коефициент на риск 0,96 в групата с езетимиб/симвастатин; 95% доверителен интервал, 0,83 до 1,12; $p = 0,59$). Смяната на аортната клапа е извършена при 267 пациенти (28,3%) в групата с езетимиб/симвастатин и при 278 пациенти (29,9%) в групата с плацебо (коефициент на риск 1,00; 95% CI, 0,84 до 1,18; $p = 0,97$). В групата на езетимиб/симвастатин има по-малко пациенти ($n = 148$) с исхемични сърдечно-съдови инциденти, отколкото в групата на плацебо ($n = 187$) (коефициент на риск 0,78; 95% CI, 0,63 до 0,97; $p = 0,02$); основно поради по-малкия брой пациенти, претърпяли присаждане на коронарно-артериален байпас.

Рак се появява по-често в групата на езетимиб/симвастатин (105 спрямо 70, $p = 0,01$). Клиничната значимост на това наблюдение е неопределена, тъй като в по-обширното изпитване SHARP, общият брой на пациентите с някакъв вид рак (438 в групата на езетимиб/симвастатин спрямо 439 в групата на плацебо) не се различава. В допълнение, в IMPROVE-IT изпитването, общият брой на пациентите с някакво ново злокачествено заболяване (853 в групата на езетимиб/симвастатин спрямо 863 в групата на симвастатин) не се различава значително и следователно данните от изпитването SEAS не могат да се потвърдят от SHARP или от IMPROVE-IT.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием езетимиб се абсорбира бързо и в голяма степен се конюгира до фармакологично активен фенолов глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и за 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението е на практика неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.



Едновременният прием на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма въздействие върху пероралната бионаличност на езетимиб, когато той се дава под формата на Езетрол, таблетки от 10 mg. Езетрол може да се приема със или без храна.

Разпределение

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно в 99,7% и в 88 до 92% с плазмените протеини при хора.

Биотрансформация

Езетимиб се метаболизира главно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидно конюгиране (фаза II реакция) с последваща екскреция с жлъчката. Минимален оксидативен метаболизъм (фаза I реакция) е наблюдаван при всички изследвани биологични видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните, установени в плазмата, деривати на лекарствения продукт, които съставляват съответно приблизително от 10 до 20% и 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата, като е доказано, че участват в голяма степен в т. нар. ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране

След перорален прием на ¹⁴C-езетимиб (20 mg) от хора, приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата е в резултат на общия езетимиб. Приблизително 78% и 11% от приетата радиоактивност е установена съответно в изпражненията и урината, за период на 10-дневно събиране. След 48 часа не са установени доловими нива на радиоактивност в плазмата.

Специални групи пациенти

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на езетимиб е еднаква при деца ≥ 6 години и възрастни. Няма данни за фармакокинетиката при деца на възраст под 6 години. Клиничният опит при деца и подрастващи се свежда до наблюдения при пациентите с ХоФХ, ХеФХ или ситостеролемия.

Старческа възраст

Плазмените концентрации на общия езетимиб при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с тези при млади пациенти (от 18 до 45 години) са два пъти по-високи. Намалението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними при пациентите в старческа възраст и младите индивиди, които се лекуват с Езетрол. По тази причина не се налага коригиране на дозата при пациентите в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

След еднократна доза езетимиб от 10 mg, средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (скор по Child Pugh от 5 до 6) в сравнение със здравите индивиди. В 14-дневно проучване с многократно дозиране на лекарството (10 mg дневно) при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (скор по Child Pugh от 7 до 9), средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 4 пъти през ден 1 и ден 14 в сравнение със здравите индивиди. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Не се препоръчва лечение с Езетрол при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (скор по Child Pugh > 9), поради неизвестните ефекти от увеличената експозиция на езетимиб при тях (вж. точка 4.4).



Бъбречно увреждане

След еднократна доза езетимиб от 10 mg при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($n = 8$; среден креатининов клирънс, $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,5 пъти в сравнение със здравите индивиди ($n = 9$). Този резултат не се счита за клинично значим. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Един пациент, включен допълнително в това проучване (след бъбречна трансплантация и на лечение с множество лекарствени продукти, включително циклоспорин), има 12 пъти по-висока експозиция към общия езетимиб.

Пол

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените в сравнение с мъжете. Намалението на LDL-C и профилът на безопасност при мъже и жени, лекувани с Езетрол, са сравними. По тази причина не се налага коригиране на дозата според пола на пациента.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при животни относно хроничната токсичност на езетимиб не установяват прицелни органи на токсично въздействие. При кучета, лекувани с езетимиб за четири седмици ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/дневно}$), концентрацията на холестерола в жлъчния мехур нараства от 2,5 до 3,5 пъти. Независимо от това, по време на едногодишно проучване при кучета, които получават до 300 mg/kg/дневно езетимиб, не е установена повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хората не е известно. Литогенен риск, свързан с терапевтичното приложение на Езетрол, не може да се изключи.

В проучвания с едновременно приложение на езетимиб и статини, наблюдаваните токсични ефекти по същество са характерните за статините. Някои от токсичните ефекти са по-изразени в сравнение с наблюдаваните при самостоятелното използване на статини. Този резултат се отдава на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия при едновременното прилагане на лекарствените продукти. В клиничните проучвания не са наблюдавани такива взаимодействия. Миопатия при плъхове настъпва само след прилагане на дози, няколко пъти по-високи от терапевтичните за хората дози (приблизително 20 пъти стойността на AUC за статините и от 500 до 2 000 пъти стойността на AUC за активните метаболити).

В поредица *in vivo* и *in vitro* проби, езетимиб, приложен самостоятелно или съвместно със статини, не проявява генотоксичен потенциал. Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са негативни.

Езетимиб не повлиява фертилитета при мъжки и женски плъхове, нито е установен тератогенен ефект при плъхове и зайци, както и не повлиява пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера на бременни плъхове и зайци, получаващи многократни дози от 1 000 mg/kg/дневно. Едновременното приложение на езетимиб и статини не е тератогенно при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък процент деформитети в скелета (сливане на гръдните и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени). Едновременното приложение на езетимиб с ловастатин води до летални за ембрионите ефекти.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Повидон
Натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от прозрачен полихлоротрифлуороетилен/PVC запечатани към алуминиево фолио с винилово покритие в опаковки с 14 или 28 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20030634

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 октомври 2003 г.
Дата на последно подновяване: 28 юни 2016 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

