КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20130226
Разрешение № BG/MA/MP-42053
Одобрение № 27-07-2018

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езен 10 mg таблетки

Ezen 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка съдържа 79,00 mg лактоза монохидрат и 0.64 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.
Бели, продълговати таблетки с приблизителна дължина 8,10 mm и ширина приблизително 4,10 mm, гладки от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

Езен 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
Езен е показан за понижаване на риска от сърдечно-съдови събитя (виж 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 статини или започнат едновременно със статин

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия
Езен, приложен заедно със статин, е показан като адювантна терапия към диетата при тези пациенти. Пациентите могат да ползват и други адювантни терапевтични средства/методи (напр. LDL-афереза).

Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)
Езен е показан като адювантна терапия към диетата при пациенти с хомозиготна фамилна ситостеролемия.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Пациентът трябва да спазва и да се придържа към подходяща липид- редуцираща диета по време на лечението с Езен.

Дозировка

Препоръчителната дозировка е една таблетка Езен 10 mg дневно.

Когато Езен се добавя към статин, лечението със статин трябва да продължи в обичайната начална доза за конкретния лекарствен продукт, или в утвърдена по-висока доза. В този случай трябва да се имат предвид инструкциите за конкретния статин.

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

Едновременно прилагане със секвестранти на жлъчни киселини
Взимането на дозата Езен трябва да бъде или ≥ 2 часа преди или ≥ 4 часа след прием на секвестранти на жлъчни киселини.

Употреба при пациенти в 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 прави под наблюдение от специалист.

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

Когато Езен се прилага едновременно със статин, инструкциите за дозиране на статин при деца трябва да се консултират.

Деца на възраст < 6 години: Безопасността и ефикасността на Езен при деца на възраст < 6 години не са установени. Няма налични данни.

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

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

Начин на приложение
Приложението е по перорален път. Езен може да се прилага по всяко време на денонощието с или без храна.

4.3 Противопоказания

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

- Когато Езен се прилага едновременно със статин, моля, обърнете се към Кратката характеристика на конкретния лекарствен продукт.
- Терапия с Езен в комбинация със статин е противопоказана при бременност и кърмене.
- Комбинацията Езен и статин е противопоказана при пациенти с активно чернодробно заболяване или неясни персистиращи завишени серумни трансаминази.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Чернодробни ензими
При контролирани проучвания за съвместно приложение при пациенти, получаващи езетимиб и статин, е наблюдавано увеличение на трансаминазите (≥ 3 х горната граница на нормата {ГГН}). Чернодробни функционални тестове трябва да се проведат в началото на лечението на Езен в комбинация със статин и след това, съгласно инструкциите за съответния статин (вж. точка 4.8.)

В изпитването Подобрено 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=9 077). По време на проследяването с медиана на продължителност от 6,0 години, честотата на последващите повишения на стойностите на трансаминазите (≥ 3 × ГГН) е 2,5% за езетимиб/симвастатин и 2,3% за симвастатин (вж. точка 4.8).

При контролирано клинично проучване, при което над 9 000 пациенти с хронично бъбречно заболяване са рандомизирани да получават езетимиб 10 mg комбиниран със симвастатин 20 mg дневно (n=4 650) или плацебо (n=4 620), (среден период на проследяване от 4,9 години), честотата на последващите повишени стойности на трансаминазите (> 3 × ГГН) е 0,7 % за езетимиб комбиниран със симвастатин и 0,6% за плацебо (виж точка 4.8).

Скелетна мускулатура
След маркетиране езетимиб са били докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повече пациенти, при които възниква рабдомиолиза, са приемали статин с езетимиб. Рабдомиолиза е била докладвана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други препарати, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза. При съмнения за миопатия, при симптоми от страна на мускулите или при ниво на креатин фосфокиназа >10 пъти над горна граница на нормата, то Езен, всички статини и други лекарствени продукти, които пациентът приема едновременно, трябва незабавно да бъдат спрени. Всички пациенти, които започват лечение с Езен, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия, както и да докладват незабавно всяка неочаквана мускулна болка, чувствителност 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 (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 ≥ 5 пъти ГГН и < 10 пти ГГН за два последователни случая с данни за бъбречно увреждане или КК ≥ 10 000 IU/l без данни за бъбречно увреждане (вижте точка 4.8).

При контролирано клинично проучване, при което над 9 000 пациенти с хронично бъбречно заболяване са рандомизирани да получават езетимиб 10 mg комбиниран със симвастатин 20 mg дневно (n=4 650) или плацебо (n=4 620), (среден период на проследяване от 4,9 години),

честотата на миопатия/рабдомиолиза е 0,2% за езетимиб комбиниран със симвастатин и 0,1% за плацебо (виж точка 4.8).

Чернодробно увреждане
Във връзка с неизвестните ефекти от увеличената експозиция към езетимиб при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, ползването на Езен при тях не се препоръчва (вж. раздел 5.2).

Педиатрична популация
Ефикасност и безопасност на езетимиб, при пациенти на възраст от 6 до 10 години с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия е оценена в 12-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване.
Ефектите на езетимиб по време на периода на лечение > 12 седмици не са проучвани в тази възрастова група (виж точка 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).
Езетимиб не е проучван при пациенти по-млади от 6 годишна възраст (виж точка 4.2 и 4.8)
Ефикасността и безопасността на езетимиб, едновременно прилаган със симвастатин при пациенти от 10 до 17 години с хетерогенна фамилна хиперхолестеролемия е била оценена при контролирано клинично проучване при подрастващи момчета (степен II по Tanner или по-висока) и при момичета, при които е минала поне една година от първата менструация.

При това лимитирано клинично изпитване, не се установява доловим ефект върху растежа и сексуалното узряване при подрастващи момчета и момичета или промяна в продължителността на менструалния цикъл при момичета. Ефектите на езетимиб по време на периода на лечение > 33 седмици върху растежа и сексуалното узряване не е изпитван (вж. точка 4.2 и 4.8).

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

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен едновременно със симвастатин не са били проучвани при педиатрични пациенти < 10 годишна възраст (виж точка 4.2 и 4.8).

Дългосрочната ефикасност на лечението с езетимиб при пациенти на възраст под 17 години за намаляването на заболеваемостта и смъртността при зряла възраст не е проучена.

Фибрати
Безопасност и ефикасност на едновременно лечение на езетимиб с фибрати не са установени.

При съмнения за холелитиаза при пациенти, получаващи езетимиб и фенофибрат терапията трябва да бъде прекратена при изследвания на жлъчния мехур (вж. точки 4.5 и 4.8).

Циклоспорин
Наложително е повишено внимание при лечение с езетимиб в комбинация с циклоспорин. Концентрацията на циклоспорин трябва да бъде контролирана при пациенти, приемащи Езен и циклоспорин (вж. точки 4.5).

Антикоагуланти
Интернационално нормализирано съотношение - International Normalised Ratio (INR) трябва адекватно да се мониторира при лечение с Езен и варфарин или други кумаринови антикоагуланти или флуиндион (вж. точки 4.5).

Помощни вещества
Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени галактозна непоносимост, Lapp лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка таблетка, така 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 индукция на метаболизиращите ензими от групата цитохром P450. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарствените продукти, които се метаболизират чрез цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

В клинични проучвания за оценка на лекарствените взаимодействия, езетимиб не е имал ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, перорални контрацептиви (етинил естрадиол и левоногестрел), глипизид, толбутамид или мидозолам при едновременното им приложение. Симетидин, приложен с езетимиб, не е повлиял бионаличността на езетимиб.

Антиациди: Паралелното прилагане на антиациди е намалило абсорбцията на езетимиб, но не е повлияла върху бионаличността на езетимиб. Това понижение на абсорбцията не е клинично значимо.

Холестирамин: Едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (area under the curve - AUC) за общия езетимиб (включва езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55 %. Редукцията на повишения LDL-холестерол, предизвикана от добавянето на езетимиб към холестирамина, може да бъде понижена поради това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Фибрати: При пациенти, получаващи фенофибрат и езетимиб, лекарят трябва да оцени възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8).

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

Едновременното ползване на фенофибрат или гемфиброзил слабо увеличава концентрацията на езетимиб (приблизително съответно 1,5- и 1,7-пъти).

Едновременната употреба на езетимиб и други фибрати не е проучвана.

Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което да причини холелитиаза. В изпитвания с животни, понякога езетимиб повишава холестерола в жлъчката в жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Литогенният риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб, 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 еднократно на доза от 10 mg езетимиб е довело до 3,4 пъти (от 2,3 до 7,9 пъти) увеличаване на AUC за общия езетимиб в сравнение със стойностите при контролната група от здрави индивиди, участвали в друго проучване (n=17), които са получавали 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 била установена 12 пъти по-голяма експозиция към общия езетимиб в сравнение с контролите, получавали само езетимиб. В едно двупериодично кръстосано проучване при дванайсет здрави доброволци, приложението на 20 mg дневно езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на седмия ден е довело до средно 15% увеличение на AUC за циклоспорин (граница от 10% намаляване до 51% увеличаване), в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин приложен самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременното приложение на езетимиб и циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с циклоспорин, не е било провеждано. Трябва да се обърне внимание, когато се започва езетимиб при условия на лечение

с циклоспорин. Концентрацията на циклоспорин трябва да бъде контролирана при пациенти, приемащи езетимиб и циклоспорин (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти: В едно проучване при 12 здрави възрастни мъже едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху бионаличноста на варфарин и протромбиновото време. Но след пускане на пазара са докладвани случаи на увеличено интернационално нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако езетимиб се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, то е необходимо съответно проследяване на INR (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация: Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

Бременност:
Езен следва да се назначава на бременни само при необходимост. Няма клинични данни за приложението на Езен по време на бременност. Проучванията при животни за монотерапия с езетимиб не са установили данни за директни или индиректни вредни въздействия върху хода на бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене:
Езен не трябва да се използва при кърмене. Изследванията при плъхове са установили, че езетимиб се отделя в кърмата. Не се знае дали езетимиб се отделя в кърмата при хората.

Фертилитет
Липсват клинични данни от изпитвания за ефекта на езетимиб върху човешкия фертилитет. Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове (виж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания във връзка с ефектите върху способностите за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при управление на превозни средства или работа с машини трябва да се има предвид, че световъртеж е докладван като нежелана лекарствена реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежелани рекации (клинични проучвания и постмаркетингов опит)
В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, езетимиб 10 mg дневно е бил прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти в комбинация със статин при 11 308 пациенти, или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите лекарствени реакции са били обикновено леки и с преходен характер. Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на езетимиб е била подобна на тази при плацебо. Честотата на случаите на прекъсване на лечението поради поява на нежелани събития също е била сравнима между групите е езетимиб и плацебо.

Езетимиб приложен самостоятелно или в комбинация със статин:

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (N=2 396) и с по-висока честота спрямо плацебо (N=1 159) или при пациенти, лекувани с езетимиб, едновременно приложен със статин (N=11 308), и с по-висока честота от статин, приложен самостоятелно (N=9 361). Пост-маркетинговите нежелани лекарствени реакции произлизат от доклади за самостоятелно прилаган езетимиб или със статин.

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

Езетимиб самостоятелно лечение		
Системно-органен клас	**Нежелани лекарствени реакции**	**Честота**
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит	нечести
Съдови нарушения	горещи вълни; хипертония	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица	нечести
Стомашно-чревни нарушения	болка в корема; диария; подуване	чести
	диспепсия; гастроезофагеален рефлукс; гадене	нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия; мускулни спазми; болки във врата	нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	чести
	болка в гърдите, болка	нечести
Изследвания	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ; повишени нива на КФК; повишение на гама-глутамил трансфераза; анормални изследвания на чернодробната функция	нечести
Допълнителни нежелани лекарствени реакции с езетимиб, приложен едновременно със статини		
Системно-органен клас	**Нежелани лекарствени реакции**	**Честота**
Нарушения на нервната система	главоболие	чести
	парестезия	нечести
Стомашно-чревни нарушения	сухота в устата; гастрит	нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	сърбеж, обрив, уртикария	нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия	чести
	болки в гърба; мускулна слабост; болка в крайниците	нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения; периферен оток	нечести
Изследвания	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ	чести
Пост-маркетингов опит (с или без статин)		
Системно органен клас	**Нежелани лекарствени реакции**	**Честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система	тромбоцитопения	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност, включително обрив, уртикария анафилаксия и ангиоедем	С неизвестна честота
Психични нарушения	депресия	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система:	замаяност, парестезия	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	панкреатит, констипация	С неизвестна честота

Хепато-билиарни нарушения на	хепатит, холетиаза, холецистит	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	еритема мултиформе	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия, миопатия/рабдомиолиза (виж точка 4.4)	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения	С неизвестна честота

Езетимиб в комбинация с фенофибрат:
Стомашно-чревни нарушения: болка в корема (чести).

В мултицентрово, двойно сляпо, плацебо контролирано, клинично изпитване при пациенти със смесена хиперлипидемия 625 пациенти са лекувани до 12 седмици и 576 пациенти до 1 година. В това изпитване, 172 пациенти, лекувани с езетимиб и фенофибрат, са завършили 12-седмичната терапия и 230 пациента, лекувани с езетимиб и фенофибрат (включително 109, от които са получавали езетимиб самостоятелно през първите 12 седмици), са завършили 1-годишната терапия. Това изпитване не е било предназначено да сравнява лекуваните групи за редки резултати. Честотата на случаите (95 % CI) на клинично значими повишения (> 3 X горната граница на нормата, последователно) на серумните трансаминази са 4,5% (1,9; 8,8) и 2,7% (1,2; 5,4) респективно за монотерапия с фенофибрат и езетимиб , приложен едновременно с фенофибрат, коригирани спрямо експозицията на лечение. Съответстващият процент на случаи на холецистектомия са 0,6% (0,0; 3,1) и респективно 1,7 % (0,6; 4,0) за монотерапия с фенофибрат и езетимиб, приложен едновременно с фенофибрат (вж. точка 4.4 и 4.5).

<u>Педиатрична популация (на възраст от 6 до 17 години)</u>
При проучване, включващо педиатрични пациенти (от 6 до 10 годишна възраст) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (n=138), повишение на стойностите на АЛТ и/или АСТ (> 3 x ГГН последователно) са наблюдавани при 1,1% (1 пациент) от пациентите на езетимиб в сравнение с 0% в групата на плацебо. Няма увеличение на КФК (≥ 10 × ГГН). Не са докладвани случаи на миопатия.

При отделно изпитване, включващо подрастващи (на възраст от 10 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n = 248), повишение на АЛАТ и/или АСАТ (≥3 x ГГрН, последователно) са наблюдавани при 3 % (4 пациента) от пациентите на езетимиб/симвастатин в сравнение с 2 % (2 пациента) в групата на монотерапия със симвастатин: тези фигури са респективно 2 % (2 пациента) и 0% за увеличение на КФК (≥ 10 x ГГрН). Не са съобщени случаи на миопатия.

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

<u>Пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС</u>
В IMPROVE-IT проучването (виж 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/сивамстатин 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 мипатия е дефинирана като необяснима мускулна слабост или болка със серумни нива на КК ≥ 10 пъти ГГН или две последователни наблюдения на КК ≥ 5 пъти или < 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 ≥ 10 000 IU/l без данни за бъбречно увреждане. Честотата на последователни повишения на стойностите на трансаминазите (≥ 3 пъти ГГН) е 2,5% при пациенти, лекувани с езетимиб/симвастатин и 2,3% при пациенти, лекувани със симвастатин (вж. точка 4.4). Нежеланите реакции, свързани с жлъчния мехур са съобщени при 3,1% спраямо 3,5% от пациентите разпределени да получават езтимиб/симвастатин и съответно симвастатин. Честотата на хоспитализации поради хплестектомия е 1,5% при двете терапевтични групи, Рак (дефиниран като всяко ново злокачествено заболяване) е диагностицирано 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) (виж точка 5.1), включващо над 9 000 пациенти, лекувани с фиксирана дозова комбинация от езетимиб 10 mg със симвастатин 20 mg дневно (n=4 650) или плацебо (n=4 620), профилите на безопасност са сравними по време на среден период на проследяване от 4,9 години. В това изпитване са отразени сериозни нежелани събития и всички нежелани събития довели до прекратяване на лечението. Процентите на прекратяване на лечението поради нежелани реакции са сравними (10,4 % при пациенти, лекувани с езетимиб, комбиниран със симвастатин, 9,8% при пациенти в плацебо групата. Честотата на миопатия/рабдомиолиза е 0,2% при пациенти лекувани с езетимиб комбиниран със симвастатин и 0,1% при пациенти лекувани с плацебо. Последователни повишения на трансаминазите (> 3 х ГГН) се наблюдават при 0,7 % от пациентите лекувани с езетимиб комбиниран със симвастатин, в сравнение с 0,6% от пациентите лекувани с плацебо (вж. точка 4.4). В това изпитване не е имало статистически значими увеличения в честотата на предварително определени нежелани събития, включително рак (9,4 % за езетимиб 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 повишени серумни трансаминази (АЛАТ и/ или АСАТ ≥ 3 х ГГрН, последователно) е била подобна между езетимиб (0,5 %) и плацебо (0,3 %). Честотата е била 1,3% при пациенти, лекувани с езетимиб, приет едновременно със статин и 0,4% за пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения са били асимтоматични, без да са били свързани с холестаза, като са се връщали към изходните нива след прекъсване на терапията или при продължаване на терапията (вж. точка 4.4).

В клинични изпитвания КФК > 10 х ГГрН е била докладвана при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти получавали само езетимиб, 1 от 786 (0,1%) пациенти получавали плацебо, 1 от 917 (0,1%) пациенти получавали езетимиб и статин, и 4 от 929 (0,4%) пациенти получавали само статин. Нямало е нарастване на случаите с миопатия и рабдомиолиза при прилагане на езетимиб, в сравнение със съответната контролна група (само плацебо или статин) (вж. точка 4.4).

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>
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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания приложението на езетимиб в доза 50 mg дневно при 15 здрави доброволци в продължение на 14 дни, или 40 mg дневно при 18 пациенти с първична

хиперхолестеролемия в продължение на 56 дни е било добре поносимо. При животни не е установявана токсичност от прилагането на езетимиб – на плъхове и мишки е давана перорално еднократна доза 5 000 mg/kg, а на кучета съответно 3 000 mg/kg.

Докладвани са само няколко случаи на предозиране с езетимиб: повечето не са били свързани с проява на нежелани лекарствени реакции. Докладваните нежелани лекарствени реакции не са били сериозни. В случай на предозиране се прилагат симптоматични и поддържащи средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

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

<u>Механизъм на действие</u>
Езетимиб принадлежи към нов клас липид-редуциращи съединения за понижаване на липидите, които селективно инхибират интестиналната абсорбция на холестерола и близки стероли от растителен произход. Езетимиб е перорален лекарствен продукт и механизмът му на действие се различава от този на другите съединения за понижаване на холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини (смоли), фибрати и растителни станоли). Молекулен таргет на езетимиб е стерол транспортер, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за обратното всмукване в тънките черва на холестерол и фитостероли.

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, като по този начин намалява транспортирания холестерол от тънките черва към черния дроб; статините понижават синтеза на холестерола в черния дроб и заедно тези различни механизми осигуряват допълващо се действие по отношение редукцията на холестерола. В двуседмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемия, приложението на езетимиб е довело до инхибирането с 54 %, на чревната абсорбция на холестерола в сравнение с плацебо.

Фармакодинамични ефекти
Проведена е поредица от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб при инхибирането на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [^{14}C]-холестерол без да повлиява абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинил естрадиола или мастно разтворимите витамини А и Д.

Епидемиологични проучвания са установили, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност зависят от нивото на общия холестерол, LDL –холестерола, HDL -холестерола.

Приложението на езетимиб със статин е ефективно при намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС

Клинична ефикастност и безопасност
В контролирани клинични проучвания лечението с езетимиб самостоятелно или в комбинация със статин е довело до значима редукция на общия холестерол, LDL -холестерола, аполипопротеин В (Apo B) и триглицеридите (TG); и увеличаване на HDL -холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия.
При двойно сляпо, плацебо контролирано, 8-седмично проучване със 769 пациенти с хиперхолестеролемия, получаващи към началото на проучването монотерапия със статин, но без да достигнат прицелните стойности за LDL-холестерола (от 2,6 до 4,1 mmol/l [100 до 160 mg/dl], в зависимост от изходните данни) според параметрите на Националната

образователна програма за холестерола (NCEP), са били рандомизирани в група с прием на езетимиб 10 mg или плацебо като добавка към редовната терапия със статин.

Сред пациентите, лекувани със статин, които не са постигнали прицелните нива за LDL-холестерола в началото на проучването (~82 %), достигането на прицелните нива в края на проучването е наблюдавано при значително по-голям брой от пациентите, рандомизирани към групата с езетимиб, в сравнение с пациентите, включени в плацебо групата - 72 % и съответно 19 %. Понижението на LDL-холестерола е сигнификантна (25% в езетимиб срещу 4% плацебо). Освен това, с добавянето на езетимиб към провежданата терапия със статин е постигнато значимо понижение на общия холестерол, Apo B, TG и повишаване на HDL-холестерола в сравнение с плацебо. С добавянето на езетимиб към провежданото лечение със статин е постигнато снижение на средната стойност на С-реактивния протеин с 10% в езетимиб срещу 0% в плацебо групата.

В две двойно-слепи, рандомизирани, плацебо контролирани, 12-седмични проучвания с 1 719 пациенти с първична хиперхолестеролемия, езетимиб 10 mg е довел до значимо намаляване на общия холестерол (13%), LDL-холестерола (19%), Apo B (14%), TG (8%) и до увеличаване на HDL-холестерола (3%) в сравнение с плацебо. Освен това езетимиб не е повлиял концентрацията на мастно разтворимите витамини A, D и E в плазмата; не се е променило протромби-новото време и подобно на другите лекарствени продукти за понижаване на липидите не е било наблюдавано промяна в адренокортикална стероидна хормонална продукция.

В мултицентрово двойно-сляпо, контролирано клинично проучване (ENHANCE), 720 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били 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 била 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 заболеваемост и смъртност още не е демонстрирано.

Първичната крайна точка и промяната в средната IMT на всичките 6 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 при комбинация на езетимиб 10 mg със симвастатин 80 mg и съответно 0,0058 mm при самостоятелно прилаган симвастатин 80 mg, в продължение на 2 годишно 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-холестерола, общия холестерол, Apo B и TG в сравнение със симвастатин 80 mg. Процентът на увеличение на HDL-холестерола е сходен за двете групи. Нежеланите реакции, съобщавани за езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg съответстват на неговия известен профил на безопасност.

Педиатрична популация

В мултицентрово, двойно-сляпо, контролирано изпитване, 138 пациенти (59 момчета и 79 момичета) от 6 до 10 годишна възраст (средна възраст от 8,3 години) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия с изходни нива на LDL- C между 3,74 и 9,92 mmol/l са рандомизирани, или към езетимиб 10 mg, или към плацебо за 12 седмици.
През седмица 12, езетимиб значително намалява общия –C (-21% срещу 0%), LDL-C (-28% срещу -1%), Apo-B (-22% срещу -1%), и не HDL-C (-26% срещу 0%) сравнен с плацебо. Резултати за двете лекувани групи са сходни за TG и HDL-C (-6% срещу +8% и съответно +2% срещу +1%).

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

През седмица 6 езетимиб едновременно приложен със симвастатин (всички дози) значително намалява общия холестерол (38 % срещу 26 %), LDL-холестерола (49 % срещу 34 %), Apo B (39 % срещу 27 %), и не-HDL-холестерола (47 % срещу 33 %) в сравнение със симвастатин (всички дози) самостоятелно. Резултатите в двете лекувани групи са сходни за TG и HDL-холестерол (-17 % срещу -12 % и +7 % срещу +6 %, съответно). През седмица 33, резултатите са в съответствие с тези през седмица 6 и значително повече пациенти, получавали езетимиб и 40 mg симвастатин (62 %) са постигнали NCEP AAP идеалната цел (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) за LDL-холестерол в сравнение с тези получавали 40 mg симвастатин (25 %). През седмица 53, края на удължената отворена фаза, ефектите върху липидните параметри се задържат.

Безопасността и ефикасността на езетимиб приложен едновременно с дози симвастатин над 40 mg дневно не са проучвани при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години. Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен в комбинация със симвастатин не са проучвани при педиатрични пациенти < 10 годишна възраст.

Продължителната ефикасност на лечението с езетимиб при пациенти под 17 години за намаляване на заболеваемостта и смъртността при зряла възраст не са проучвани.

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 инфарк на миокарда [ИМ] или нестабилна ангина [НА]). Пациентите, които са с LDL-C ≤125 mg/dl (≤3,2 mmol/L) по време на ОКС в случай, че не са приемали липидо-понижаваща терапия, или ≤100 mg/dl (≤2,6 mmol/l), ако са получавали липидо-понижаваща терапия. Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или езетимиб/симвастатин 10/40 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 европеидната раса и 27% са били 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. На първата година средната стойност на LDL-C при пациенти, продължаващи терапия е 53,2 mg/dl (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 в проучваната терапията.

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 всяка коронарна реваскуларизационна процедура проявяща се поне 30 дни след назначеното рандомизирано лечение) и нефатален инсулт. Проучването показа, че лечението с езетимиб, когато е добавено към симвастатин предлага нарастваща полза при понижаването на първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смърт, ГКС и нефатален инсулт в сравнение със симвастатин самостоятелно (намаляване 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 1.) 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 (виж Таблица 1).

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 (виж Таблица 1). Рискът от хеморагичен инсулт за езетимиб приложен едновременно със статини с по-висока потентност в проучвания за дългосрочни резултати, не е оценяван.

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

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

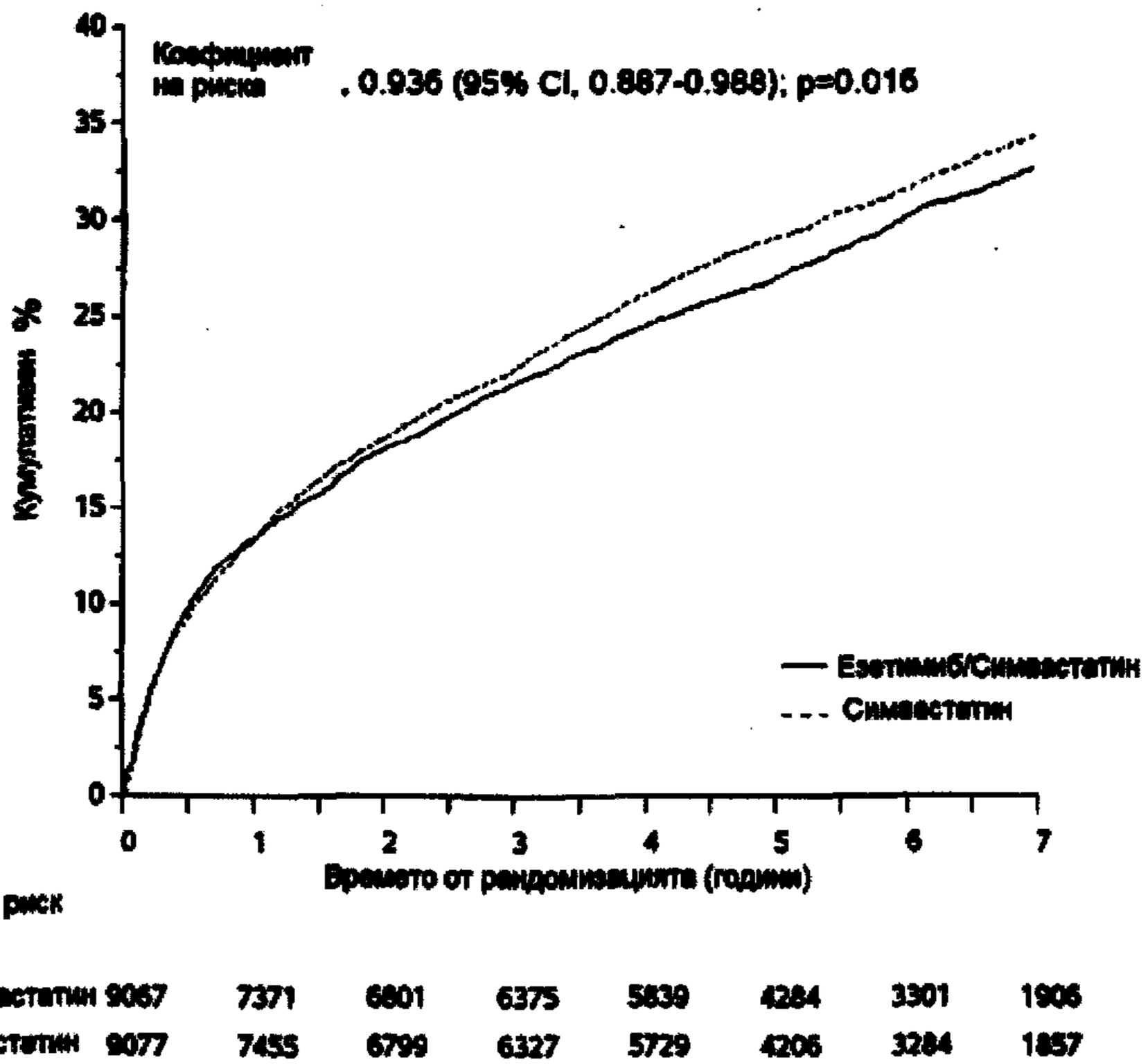

Таблица 1
Големи сърдечно-съдови събития по терапевтична група при всички рандозмизирани пациенти в IMPROVE-IT

Резултат	Езетимиб/Симвастатин 10/40 mg[a] (N=9 067)	Симвастатин 40 mg[b] (N=9 077)	Коефициент на риска (95% CI)	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	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
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 реваскуларизация, нефатален инсулт	2 716	34,49%	2 869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Компоненти на първичната съставна крайна точка и избрани крайни точки на 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
Нестабилно стенокардия изискваща хоспитализация	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Коронарна реваскуларизация след 30 дни	1 690	21,84%	1793	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 мулти-национално, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, проведено при 9 438 пациенти с хронично бъбречно заболяване, една трета от които в началото са били на диализа. Общо 4 650 пациенти са били разпределени на фиксирана комбинация с доза от 10 mg езетимиб със симвастатин 20 mg и 4 620 пациенти на плацебо, и са проследени за средно 4,9 години. Средна възраст на пациентите е била 62 години и 63% са мъже, 72% от кавказката раса, 23% с диабет, а за тези, които не са били на диализа, средната скорост на гломерулна филтрация (ГФ) е била 26,5 ml/min / 1,73 m^2. Не е имало критерии за включване 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, LDL-C е намалена с 26% в сравнение с плацебо чрез симвастатин 20 mg самостоятелно и с 38% чрез прилагане на езетимиб 10 mg комбиниран със симвастатин 20 mg.

Първичното сравнение, определено от протокол на SHARP, е анализ "намерение за лечение“ на „големи съдови инциденти" (MVE; определени като нефатален инфаркт на миокарда или сърдечна смърт, инсулт, или всяка процедура за реваскуларизация) само при онези пациенти, които първоначално са рандомизирани в групите на езетимиб комбиниран със симвастатин (n = 4 193) или плацебо (n = 4 191). Вторичните анализи включват същата съвкупност, анализирана за пълната кохорта, рандомизирана (при проучване на изходно ниво или на 1 година) на езетимиб комбиниран със симвастатин (n = 4 650) или плацебо (n = 4 620), както и компонентите на тази съвкупност.
Анализ на първичната крайна точка показва, че езетимиб комбиниран със симвастатин значително намалява риска от големи съдови събития (749 пациенти със събития в плацебо групата спрямо 639 в групата на езетимиб 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 риска от големи съдови събития при пациенти с ХБН.

В таблица 1 са представени отделните компоненти на MVE при всички рандомизирани пациенти. Езетимиб комбиниран със симвастатин значително намалява риска от инсулт и реваскуларизация, с незначителни числени разлики в полза на езетимиб комбиниран със симвастатин за нефатален инфаркт на миокарда и внезапна смърт.

Таблица 2
Големи съдови събития по терапевтична група при всички рандомизирани пациенти в SHARP[a]

Резултат	Езетимиб 10 mg комбиниран със симвастатин 20 mg (N=4 650)	Плацебо (N=4 620)	Коефицент на риска (95% CI)	N-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
Всяка реваскуларизация	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0.68-0.93)	0,004
Големи атеросклеротични събития (МАЕ)[b]	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0.74-0.94)	0,002

[a] Анализ"намерение за лечение" на всички пациенти от проучването SHARP, рандомизирани на езетимиб комбиниран със симвастатин или плацебо или в началото, или на година 1.
[b] МАЕ, определен като комбинация от нефателен инфаркт на миокарда, коронарна смърт, нехеморагичен инсулт или всяка реваскуларизация.

Абсолютното понижаване на LDL холестерол, постигнат с езетимиб комбиниран със симвастатин е по-нисък 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 били по-слаби.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)
В двойно-сляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване са били включени 50 пациенти с клинични и/или генотипни данни за ХоФХ, които са получавали аторвастатин или симвастатин (40 mg) с или без съпровождаща LDL афереза. Добавянето на езетимиб към аторвастатин (40 или 80 mg) или симвастатин (40 или 80 mg), е намалило значително LDL-холестерола - с 15% в сравнение с повишаването единствено на дозата на симвастатина или аторвастатина (като монотерапия) от 40 mg на 80 mg.

Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)
В двойно-сляпо, плацебо контролирано, 8-седмично проучване, 37 пациенти с хомозиготна ситостеролемия са рандомизирани към езетимиб 10 mg (n=30) или плацебо (n=7). Някои от пациентите са получавали други лекарствени продукти (напр. статини, смоли). Езетимиб значимо е намалил двата основни растителни стерола – ситостерол и кампестерол съответно с 21 % и 24 % спрямо изходните стойности. Не са известни ефектите от намаляването на ситостерола върху заболеваемостта и смъртността при тази популация.

Аортна Стеноза
Проучването Симвастатин и Езетимиб за Лечение на Аортна Стеноза (The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS) е било многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано със средна продължителност от 4,4 години, проведено при 1 873 пациенти с асимптомна аортна стеноза (АС), документирано чрез измерване на скоростта на кръвния ток в аортата чрез Доплер тест в диапазона от 2,5 до 4,0 m/s. Само пациенти, за които се смята, че не се нуждаят от лечение със статин за понижаване на риска от атеросклеротична сърдечно-съдова болест са били записани. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават плацебо или едновременно прилагани езетимиб 10 mg и симвастатин 40 mg дневно.

Първичната крайна точка е съвкупността на големи сърдечно-съдови събития (major cardiovascular events,MCE) включващи сърдечно-съдова смърт, аортно клапно протезиране, застойна сърдечна недостатъчност като резултат от прогресия на АС, нефатален миокарден инфаркт, коронарно-артериален байпас (CABG), перкутанна коронарна интервенция (PTCI).

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 групата с езетимиб/ симвастатин; 95% доверителен интервал, 0,83 до 1,12; p = 0,59). Смяната на аортна клапа е извършена при 267 пациенти (28,3%) в групата езетимиб/ симвастатин и при 278 пациенти (29,9%) в групата с плацебо (коефициент на риск 1,00; 95% доверителен интервал, 0,84 до 1,18; p = 0,97). В групата на езетимиб/ симвастатин е имало по-малко пациенти (n=148) с исхемични сърдечно-съдови инциденти, отколкото в групата на плацебо (n=187) (коефициент на риск 0,78; 95% доверителен интервал, 0,63 до 0,97; p = 0,02), основно поради по-малкия брой пациенти претърпяли коронарно-артериален байпас.

Рак се появява по-често в групата на езетимиб/ симвастатин (105 спрямо 70, p=0,01). Клиничната значимост за това наблюдение е неопределена, тъй като в по-обширното проучване SHARP, общият брой на пациентите с някакъв рид рак (438 в групата на езетимиб/симвастатин срещу 439 в плацебо групата) 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 следователно данните от проучването 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 фенол-глюкуронид (езетимиб- глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат между 1-ви и 2-ри час за езетимиб- глюкуронид и между 4-ти и 12-ти час за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението е на практика неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

Приемът на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) едновременно с медикамента няма въздействие върху пероралната бионаличност на езетимиб, когато той се дава под формата на езетимиб 10 mg таблетки. Езетимиб може да се взима с и без храна.

Разпределение: Езетимиб и езетимиб- глюкуронид се свързват съответно в 99,7 % и в 88 до 92 % човешките плазмени протеини.

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 при наличието на значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб- глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране: След перорален прием на ^{14}C- езетимиб (20 mg) от хора, приблизително 93 % от общата радиоактивност в плазмата е била в резултат на общия езетимиб. Приблизително 78 % и 11 % от приетата радиоактивност е била установена съответно в изпражненията и урината, за период на 10-дневно изследване. След 48^{мия} час не е установена радиоактивност в плазмата.

Специални групи пациенти:

Педиатрични популация
Фармакокинетиката на езетимиб е еднаква при деца > 6 години и възрастни. Няма фармакокинетичните данни при деца < 6 години. Клиничният опит при деца и юноши се свежда до наблюдения при пациентите с ХоФХ, ХеФХ или ситостеролемия.

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

Чернодробно увреждане
След еднократна доза езетимиб от 10 mg средната площ AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 1,7 пъти при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (скор по Child Pugh от 5 или 6) в сравнение със здравите индивиди. При 14-дневно, с многократни приеми (10 mg дневно) проучване при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (скор по Child Pugh от 7 до 9), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 4-кратно 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. Поради неизвестните ефекти от увеличената експозиция към езетимиб при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (скор Child Pugh > 9), не се препоръчва лечение с този лекарствен продукт при такива пациенти (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане
След еднократна доза езетимиб 10 mg при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (n=8; среден креатининов клирънс (CrCl) ≤30 ml/min/1,73m^2), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила 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 болни с бъбречно увреждане.

Пациент, включен допълнително в това проучване (с преживяна бъбречна трансплантация и на лечение с множество лекарствени продукти, вкл. циклоспорин), е имал 12-кратно по-голяма експозиция на общия езетимиб.

Пол
Плазмените концентрации са общия езетимиб са леко повишени (с приблизително до 20%) при жените в сравнение с мъжете. Намалението на LDL-холестерола и профила на безопасност при жени и мъже, лекувани с езетимиб, 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 са установили прицелни органи за токсично въздействие. При кучета, лекувани с езетимиб 4 седмици (≥0,03 mg/kg/дневно), концентрацията на холестерола в жлъчката от жлъчния мехур е нарастнала от 2,5 до 3,5. Независимо от това, в проучване при кучета, които са получавали до 300 mg/kg/дневно езетимиб в продължение на 1 година, не е била установена повишена заболеваемост от холелитиаза или други жлъчно-чернодробни нарушения. Значението на тези данни по отношение на прилагането на лекарствения продукт при хората не е известно. Литогенен риск, свързан с терапевтичното приложение на езетимиб, не може да се изключи.

В проучвания с едновременно прилагане на езетимиб и статини, наблюдаваните токсични ефекти по същество са били характерните за статините. Някои от токсичните ефекти са били по-изразени в сравнение с наблюдаваните при самостоятелното използване на статини. Този резултат се отдава на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия между отделните лекарствени продукти при едновременното им приложение. Подобни взаимодействия не са наблюдавани в клиничните проучвания. Миопатия при плъхове е настъпвала само след прилагане на дози, няколко пъти по-високи от терапевтичните при хората (приблизително 20 пъти за AUC при статините и от 500 до 2 000 пъти AUC за активните метаболити).
В поредица *in vivo u in vitro* проби езетимиб, приложен самостоятелно или съвместно със статини, не е изявил генотоксичен потенциал. Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са били негативни.

Езетимиб не е повлиял фертилността при женски и мъжки плъхове. Не е бил установен тератогенен ефект при зайци и плъхове, както и не са били повлияни пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб е преминавал през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получавали многократно дози от 1 000 mg/kg/дневно. Едновременното прилагане на езетимиб и статини не е имало тератогенен ефект при плъхове. При бременни зайци са били наблюдавани малък процент деформитети в скелета (сливане на гръдните и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени). Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин е довело до летални за ембрионите ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Натриев лаурил сулфат,
Повидон К-30
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

6.2 Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°С в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистер от PVC/Aclar/PVC фолио /Al фолио в картонена кутия.
Съдържание на опаковката: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 таблетки
Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U Kabelovny 130, Dolni Měcholupy
102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130226

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

17.07.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17 Април 2018