

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езетимиб Актавис 10 mg таблетки
Ezetimibe Actavis 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 63 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели, продълговати, с размери 8 mm x 4 mm, с надпис "713" от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Първична хиперхолестеролемия

Езетимиб Актавис, приеман едновременно с HMG-CoA редуктазен инхибитор (статин) е показан за употреба като допълваща терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия, които не са се повлияли достатъчно само от статин.

Монотерапия с Езетимиб Актавис е показана за употреба като допълваща терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и не-фамилна) хиперхолестеролемия, при които статинът се смята за неподходящ или употребата му не се понася.

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

При пациенти с исхемична болест на сърцето (CHD) и анамнеза за остър коронарен синдром (ACS) Езетимиб Актавис е показан за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития (вж. точка 5.1), когато се добавя към текуща терапия със статини или се иницира едновременно със статин.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH)

Приложен едновременно със статин Езетимиб Актавис е показан като допълваща терапия към диетата при пациенти с HoFH. Пациентите могат да ползват и друга допълваща терапия (например афереза на липопротеините с ниска плътност [LDL]).

Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)

Езетимиб Актавис е показан за употреба като допълнителна терапия към диетата на пациенти с хомозиготна фамилна ситостеролемия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170105
Разрешение № ВГ/НА/КР	57793
Проверено №	11-02-2022



4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентът трябва да провежда подходяща липидопонижаваща диета и трябва да продължи да спазва тази диета и по време на лечението с Езетимиб Актавис.

Начинът на приложение е перорален. Препоръчителната доза е една таблетка Езетимиб Актавис от 10 mg дневно, която може да се приложи по всяко време на деня със или без храна.

Когато Езетимиб Актавис се добавя към статин, лечението със статин трябва да продължи или с обичайната първоначална доза за конкретния статин или с вече утвърдената по-висока доза. В тези случаи, трябва да се имат предвид указанията относно дозировката за конкретния статин.

Употреба при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ACS събития

За частичното намаляване на сърдечно-съдово събитие при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ACS събитие, 10 mg Езетимиб Актавис могат да се приложат със статин с доказана сърдечносъдова полза.

Едновременно приложение със секвестрант на жлъчната киселина

Дозировката на Езетимиб Актавис трябва да се прилага или ≥ 2 часа преди или ≥ 4 часа след прилагане на секвестрант на жлъчната киселина.

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Началото на лечение трябва да се извършва под наблюдението 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 се направят.

Когато Езетимиб Актавис се прилага със статин, трябва да се съблюдават инструкциите за дозата на статините при деца.

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

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробна недостатъчност (степен 5 до 6 по Child-Pugh). Лечение с Езетимиб Актавис не се препоръчва при пациенти с умерено (степен 7 до 9 по Child-Pugh) или тежко изразена (Child-Pugh > 9) чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране 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 Езетимиб Актавис се прилага едновременно със статин, моля прочетете кратката характеристика на конкретния лекарствен продукт.

Едновременна терапия с Езетимиб Актавис заедно със статин е противопоказана по време на бременност и кърмене.



Едновременно със статин Езетимиб Актавис е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансминази.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Езетимиб Актавис се прилага едновременно със статин, моля прочетете кратката характеристика на конкретния лекарствен продукт.

Чернодробни ензими

В контролирани проучвания, при пациенти, които приемат едновременно езетимиб и статин е наблюдавано последователно повишение на трансминазите (≥ 3 X над горната граница на нормата [ULN]). При едновременното приложение на езетимиб със статин трябва да се провеждат изследвания на чернодробната функция в началото на лечението и съгласно препоръките за статина (вж. точка 4.8).

В проучването IMPROVE-IT (Подобрено Намаляване на Неблагоприятните Резултати: Международно проучване за ефикасността на Vytorin (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 18 144 пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ACS събитие са рандомизирани да приемат 10/40 mg езетимиб/симвастатин дневно ((n = 9 067) или 40 mg симвастатин дневно (n = 9077). При медиана на проследяване от 6,0 години, честотата на последователно повишаване на трансминазите (≥ 3 X ULN) е 2,5% при езетимиб/симвастатин и 2,3% при симвастатин (вж. точка 4.8).

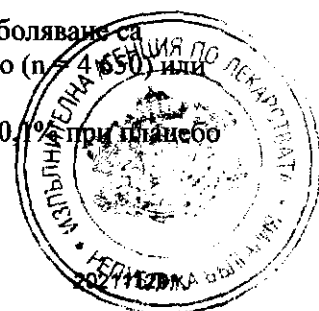
В контролирано клинично проучване, при което над 9 000 пациенти с хронично бъбречно заболяване са рандомизирани да приемат 10 mg езетимиб в комбинация с 20 mg симвастатин дневно (n = 4 650) или плацебо (n = 4 620) (медиана на периода на проследяване от 4,9 години), честотата на последващото повишаване на трансминазите (≥ 3 X ULN) е 0,7% при езетимиб/симвастатин и 0,6% при плацебо (вж. точка 4.8).

Скелетна мускулатура

От постмаркетинговия опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, при които възниква рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Въпреки това, за рабдомиолиза се съобщава много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавянето на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза. Ако въз основа на мускулните симптоми има съмнения за миопатия или миопатията е потвърдена чрез нива на креатин фосфокиназата (СРК) > 10 пъти над горната граница на нормата, употребата на езетимиб, на всеки статин, и на всяко друго средство, което пациентът същевременно приема трябва веднага да се прекрати. Всички пациенти, започващи терапия с Езетимиб Актавис трябва да бъдат предупредени за риска от поява на миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават веднага за всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост (вж. точка 4.8).

В проучването IMPROVE-IT 18 144 пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ACS събитие са рандомизирани да приемат 10/40 mg езетимиб/симвастатин дневно ((n = 9 067) или 40 mg симвастатин дневно (n = 9 077). При медиана на проследяване от 6,0 години, честотата на миопатия е 0,2% при езетимиб/симвастатин и 0,1% при симвастатин, където миопатията е дефинирана като необяснима мускулна слабост или болка със серумна СК ≥ 10 пъти ULN или два последователни случая на СК ≥ 5 и <10 пъти ULN с данни за бъбречно увреждане или СК $\geq 10 000$ IU/l без данни за бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

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



Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане Езетимиб Актавис не се препоръчва, тъй като не са известни ефектите от повишената експозиция на езетимиб (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

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

Езетимиб Актавис не е проучван при пациенти под 6-годишна възраст. (Вижте точки 4.2 и 4.8.)

Ефикасността и безопасността на езетимиб, приложен едновременно със симвастатин при пациенти от 10 до 17 годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са оценени в контролирано клинично проучване при юноши момчета (степен II по Танер или по-висока и при девойки, при които е изминала поне една година след първата поява на менструация).

В това ограничено контролирано проучване, принципно не се установява ефект върху растежа или половото съзряване при момчета или девойки в юношеска възраст, или някакъв ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момчетата. Въпреки това, ефектите на езетимиб за период на лечение > 33 седмици върху растежа и половото съзряване не са проучени (вж. точки 4.2 и 4.8).

Безопасността и ефикасността на Езетимиб Актавис, приложен съвместно със симвастатин в дневни дози над 40 mg не са проучвани при педиатрични пациенти от 10 до 17-годишна възраст.

Безопасността и ефикасността на Езетимиб Актавис, приложен едновременно със симвастатин не са проучвани при педиатрични пациенти <10-годишна възраст (вж. точки 4.2 и 4.8).

Дългосрочната ефикасност на терапията с Езетимиб Актавис при пациенти под 17-годишна възраст за редуциране на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е проучена.

Фибрати

Безопасността и ефикасността на Езетимиб Актавис, приложен с фибрати, не са установени.

Ако при пациенти, които приемат Езетимиб Актавис и фенофибрат има съмнения за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се прекрати (вж. точки 4.5 и 4.8).

Циклоспорин

Необходимо е повишено внимание при назначаването на Езетимиб Актавис по време на лечение с циклоспорин. При пациенти, които приемат Езетимиб Актавис и циклоспорин концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти

Ако Езетимиб Актавис се добавя към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флунидион, Международното Нормализирано Отношение (INR) трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Лактоза

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

Натрий

Това лекарство 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 индуцира ензимите на цитохром P450, които метаболизират лекарствата. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез цитохром P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4, или N-ацетилтрансфераза.

В клинични проучвания за взаимодействия, езетимиб няма ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид, или мидазолам, при едновременното им приложение. Циметидин, прилаган съвместно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

Антиациди

Едновременното прилагане на антиацид намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но не оказва ефект върху бионаличността на езетимиб. Това намаляване на скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо.

Колестирамин

Едновременното приложение на колестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55%. Редукцията на повишения LDL-холестерол, предизвикана от добавянето на Езетимиб Актавис към колестирамин може да се намали чрез това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Фибрати

При пациенти, които приемат фенофибрат и Езетимиб Актавис, лекарите трябва да са наясно с възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако при пациенти, които приемат Езетимиб Актавис и фенофибрат има съмнение за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

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

Едновременното приложение на Езетимиб Актавис с други фибрати не е проучено.

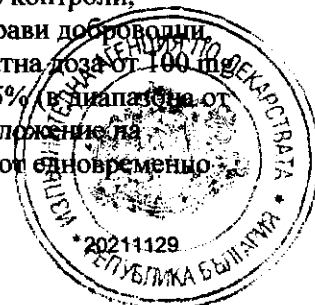
Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. При проучвания върху животни, езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчния сок на жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на Езетимиб Актавис.

Статини

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

Циклоспорин

При проучване на осем пациенти след бъбречна трансплантация и с креатининов клирънс ≥ 50 ml/min, провеждащи лечение с постоянна доза циклоспорин, приложението на еднократна доза от 10 mg езетимиб води до увеличение от 3,4 пъти (от 2,3- до 7,9-кратно) на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здравата контролна популация, участвала в друго проучване (n = 17) и приемала само езетимиб. В друго проучване при пациент с бъбречна трансплантация с тежко бъбречно увреждане, който е получавал циклоспорин и множество други лекарства се наблюдава 12-кратно по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение с контроли, получаващи само езетимиб. В кръстосано проучване с два периода при 12 здрави доброволци, едновременното прилагане на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин в ден 7 води до средно увеличение на AUC на циклоспорин с 15% (в диапазона от намаление с 10% до увеличение с 51%) в сравнение със самостоятелното приложение на еднократна доза от 100 mg циклоспорин. Контролирано проучване за ефекта от едновременно



приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация не е провеждано. Необходимо е повишено внимание при започване на лечението с Езетимиб Актавис на фона на лечение с циклоспорин. При пациенти, които приемат Езетимиб Актавис и циклоспорин концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти

Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не оказва съществено влияние върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време в проучване, проведено при дванадесет здрави възрастни мъже. Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за повишено Международно Нормализирано Отношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавян към варфарин или флуиндион. Ако Езетимиб Актавис се добавя към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

По време на бременност и кърмене е противопоказано едновременното приложение на Езетимиб Актавис със статин (вж. точка 4.3); моля реферирайте се към КХП на този конкретен статин.

Бременност

Езетимиб Актавис трябва да се предписва на бременни жени само при категорична необходимост. Няма налични клинични данни за употребата на Езетимиб Актавис по време на бременност. Проучванията върху животни при монотерапия с езетимиб не показват признаци на преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Езетимиб Актавис не трябва да се употребява по време на кърмене. Проучвания върху плъхове показват, че езетимиб се екскретира в кърмата. Не е известно дали езетимиб се отделя в кърмата при хора.

Фертилитет

Няма данни от клинични проучвания за ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, когато се шофира или работи с машини, трябва да се вземе предвид, че има съобщения за замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Списък на нежеланите реакции в табличен вид (от клинични проучвания и постмаркетинговия опит)

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици езетимиб в доза 10 mg дневно е прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти, или със статин при 11 308 пациенти или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите реакции обикновено са леки и преходни. Общата честота на нежелани реакции е сходна между езетимиб и плацебо. По същия начин степента на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е сравнима между езетимиб и плацебо.

Езетимиб, приложен самостоятелно или приложен едновременно със статин:

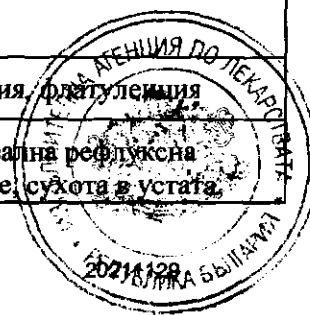


Следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с Езетимиб Актавис (n = 2 396) и с честота по-висока в сравнение с плацебо (n = 1 159) или при пациенти, лекувани с Езетимиб Актавис едновременно със статин (n = 11 308) и с по-висока честота от самостоятелното приложен статин (n = 9 361). Постмаркетинговите нежелани реакции са получени от доклади, съдържащи данни за Езетимиб Актавис, прилаган или самостоятелно или със статин. Нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания с езетимиб (като монотерапия или едновременно прилаган със статин) или съобщени от постмаркетинговата употреба с езетимиб, прилаган самостоятелно или със статин, са изброени в Таблица 1. Тези реакции са представени по системо-органични класове и по честота.

Честотите на нежеланите реакции са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), 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 органични класове Честота	Нежелани реакции
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	намален апетит
Психични нарушения	
с неизвестна честота	депресия
Нарушения на нервната система	
чести	главоболлие
нечести	парестезия
с неизвестна честота	замаяност
Съдови нарушения	
нечести	горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
нечести	кашлица
с неизвестна честота	диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
чести	абдоминална болка, диария, флутиелация
нечести	диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, гадене, повръщане, сухота в устата



	гастрит
с неизвестна честота	панкреатит, запек
Хепатобиллиарни 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 на съединителната тъкан	
чести	миалгия
нечести	артралгия, мускулни спазми, болка във врата, болка в гръба, 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	повишен ALT и/или AST
нечести	повишена СРК в кръвта; повишена гамаглутамилтрансфераза; отклонения в изследванията, отразяващи чернодробната функция

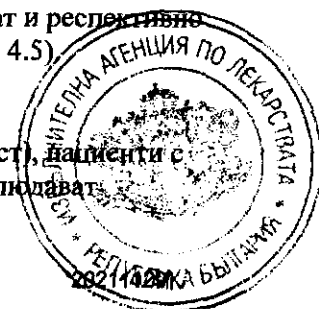
Езетимиб, приложен едновременно с фенофибрат:

Стомашно-чревни нарушения: коремна болка (често).

В многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти с смесена хиперлипидемия, 625 пациенти са лекувани в продължение на до 12 седмици и 576 пациенти за период до 1 година. В това проучване, 172 пациенти, лекувани с езетимиб и фенофибрат са завършили 12-седмичния курс на лечение, и 230 пациенти, лекувани с езетимиб и фенофибрат (включително 109, които са провели монотерапия с езетимиб през първите 12 седмици) са завършили едногодишната терапия. Това проучване не е предназначено да сравнява лекуваните групи относно редки събития. Честотата на случаите (95% CI) на клинично значимо повишение (> 3 пъти ULN, последователно) на серумните трансaminaзи е 4,5% (1,9; 8,8) и 2,7% (1,2; 5,4) съответно при монотерапия с фенофибрат и за езетимиб, приложен заедно с фенофибрат, адаптирани спрямо експозиция на лечение. Съответните проценти на холецистектомия са 0,6% (0,0; 3,1) при монотерапия с фенофибрат и респективно 1,7% (0,6; 4,0) за езетимиб, прилаган съвместно с фенофибрат (вж. точки 4.4 и 4.5).

Педиатрична популация (6 до 17-годишна възраст)

В проучване, което включва педиатрични пациенти (от 6 до 10 годишна възраст), пациенти с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (n = 138) се наблюдават



повишени нива на ALT и/или AST ($\geq 3X$ ULN, последователно) при 1,1% (1 пациент) от пациентите на лечение с езетимиб в сравнение с 0% в групата с плацебо. Не се наблюдава повишение на CPK ($\geq 10X$ ULN). Не се съобщава за случаи на миопатия.

В проучване, включващо пациенти в юношеска възраст (от 10 до 17-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n = 248), са наблюдавани повишени стойности на ALT и/или AST ($\geq 3 X$ ULN, последователно) при 3% от пациентите (4 пациенти) на терапия с езетимиб/симвастатин в сравнение с 2% (2 пациенти) от групата на монотерапия със симвастатин; тези цифри са съответно 2% (2-ма пациенти) и 0% за повишаване на CPK ($\geq 10 X$ ULN). Не се съобщава за случаи на миопатия.

Това проучване не е подходящо за сравнение на редки нежелани лекарствени реакции.

Пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ACS събития

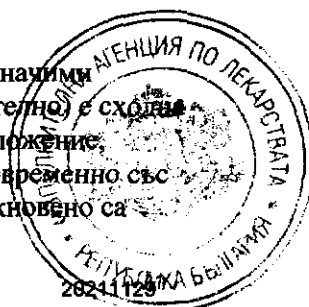
В проучването IMPROVE-IT (вж. точка 5.1), включващо 18 144 пациенти лекувани или с 10/40 mg езетимиб/симвастатин (n=9 067, от които 6% са титрирани до по-висока доза от 10/80 mg езетимиб/симвастатин) или с 40 mg симвастатин (n=9 077, от които 27% са титрирани до 80 mg симвастатин), профилите на безопасност са подобни при медиана на проследяване от 6,0 години. Процентът на прекъсналите лечения поради нежелани лекарствени реакции е 10,6% при пациентите, лекувани с езетимиб/симвастатин и 10,1% при пациентите, лекувани със симвастатин. Честотата на миопатия е 0,2% за езетимиб/симвастатин и 0,1% за симвастатин, където миопатията е определена като необяснима мускулна слабост или болка със серумна CK ≥ 10 пъти ULN или две последователни наблюдения на CK ≥ 5 и < 10 пъти ULN. Честотата на рабдомиолиза е 0,1% за езетимиб/симвастатин и 0,2% за симвастатин, където рабдомиолизата е определена като необяснима мускулна слабост или болка със серумна CK ≥ 10 пъти ULN с данни за бъбречно увреждане, ≥ 5 пъти ULN и < 10 пъти ULN два пъти последователно с данни за бъбречно увреждане или CK ≥ 10 000 IU/l без доказателства за бъбречно увреждане. Честотата на последователно повишение на трансаминазите ($\geq 3 X$ ULN) е 2,5% при езетимиб/симвастатин и 2,3% при симвастатин (вж. точка 4.4). Нежелани реакции, свързани с жлъчния мехур са съобщени при 3,1% срещу 3,5% от пациентите, разпределени на езетимиб/симвастатин и съответно на симвастатин. Честотата на хоспитализации по повод холецистектомия е 1,5% в двете групи на лечение. Рак (дефиниран като всяко ново злокачествено заболяване) е диагностициран по време на проучването при 9,4% срещу 9,5%, съответно.

Пациенти с хронично бъбречно заболяване

В проучването за сърдечна и бъбречна протекция SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (вж. точка 5.1), с участието на над 9 000 пациенти, лекувани с комбинация на фиксирана доза от 10 mg езетимиб и 20 mg симвастатин дневно (n = 4 650) или плацебо (n = 4 620), профилите на безопасност са сравними при медиана на проследяване от 4,9 години. В това проучване са описвани само сериозните нежелани събития и прекратяване на лечението поради нежелани събития. Честотата на прекратяване на участието поради настъпване на нежелани събития е сравнима (10,4% при пациентите, лекувани с езетимиб комбиниран със симвастатин, 9,8% при пациентите, лекувани с плацебо). Честотата на миопатия/рабдомиолиза е 0,2% при пациентите, лекувани с езетимиб/симвастатин и 0,1% при пациентите, лекувани с плацебо. Последователно повишаване на трансаминазите (> 3 пъти ULN) се наблюдава при 0,7% от пациентите, лекувани с езетимиб/симвастатин в сравнение с 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4). В това проучване не се наблюдава статистически значимо повишаване на честотата на предварително определени нежелани събития, включително рак (9,4% за езетимиб/симвастатин, 9,5% за плацебо), хепатит, холецистектомия или усложнения от камъни в жлъчката или панкреатит.

Лабораторни стойности

В контролирани клинични проучвания с монотерапия, честотата на клинично значими повишения на серумните трансаминази (ALT и/или AST $\geq 3 X$ ULN, последователно) е сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). В проучвания с едновременното приложение, честотата е 1,3% при пациентите, лекувани с Езетимиб Актавис, прилаган едновременно със статин и 0,4% при пациентите, лекувани само със статин. Тези повишения обикновено са



асимптоматични, не са свързани с холестаза, и се връщат до норма след прекратяване на лечението или при продължаване на лечението (Вж. точка 4.4).

В клинични проучвания $CPK > 10 \times ULN$ е съобщено за 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, приемали само езетимиб срещу 1 от 786 (0,1%) пациенти, приемали плацебо и за 1 от 917 (0,1%) пациенти, приемали едновременно езетимиб и статин срещу 4 от 929 (0,4%) пациенти, приемали само статин. Честотата на миопатия или рабдомиолиза, свързана с езетимиб не е по-висока в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или само статин) (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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания, приложението на езетимиб 50 mg дневно при 15 здрави доброволци за период до 14 дни, или 40 mg дневно на 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия за период до 56 дни като цяло е понесено добре. При животни не се наблюдава токсичност след прилагане на еднократни перорални дози от 5 000 mg/kg на езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Докладвани са няколко случая на предозиране с езетимиб – повечето от тях не са свързани с поява на нежелани лекарствени реакции. Съобщените нежелани лекарствени реакции не са сериозни. При предозиране трябва да се приложат симптоматични и поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, самостоятелно; други липидомодифициращи средства, АТС код: C10A X09

Механизъм на действие

Езетимиб принадлежи към нов клас липидопонижаващи съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерола и сродните растителни стероли. Езетимиб е активен при перорално приложение и има механизъм на действие, който се различава от този на останалите класове холестеролопонижаващи вещества (например статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибратите и растителните станоли). Прицелната точка на молекулно ниво на езетимиб е стероловият транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за абсорбцията на холестерол и фитостероли от тънките черва.

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, като по този начин намалява транспортирането на холестерола от тънките черва в черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно, посредством тези два различни механизма на действие, се осигурява допълнително намаляване на холестерола. В 2-седмично клинично проучване на 18 пациенти с хиперхолестеролемия, езетимиб потиска чревната абсорбция на холестерола с 54%, в сравнение с плацебо.

Фармакодинамични ефекти

Проведена е серия от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб при инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [3H] белязания холестерол без да оказва ефект върху абсорбцията на триглицеридите, масните



киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинилестрадиола, или мастноразтворимите витамини А и D.

В епидемиологични проучвания е установено, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират пряко с нивото на общия холестерол, LDL холестерола и обратно пропорционално на нивото на HDL холестерола.

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

Клинична ефикасност и безопасност

В контролирани клинични проучвания езетимиб, или като монотерапия, или приложен заедно със статин намалява значително общия холестерол (общ-С), холестерола с ниска плътност на липопротеините (LDL-С), аполипопротеин В (Аpo В) и триглицеридите (TG) и повишава холестерола с висока плътност на липопротеините (HDL-С) при пациенти с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 769 пациенти с хиперхолестеролемия, които вече са приемали монотерапия със симвастатин и при които не са достигнати таргетните стойности на LDL-С (2,6 до 4,1 mmol/l [100-160 mg/dl]), посочени от National Cholesterol Education Program (NCEP), въз основа на изходните стойности са рандомизирани да приемат или 10 mg езетимиб или плацебо в допълнение към текущата терапия със симвастатин.

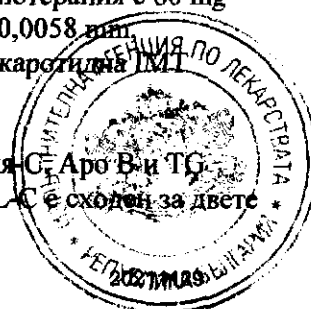
Сред пациентите, лекувани със статин, при които изходната стойност на LDL-С не е целевата (~ 82%), значително повече пациенти, рандомизирани на езетимиб постигат целевото LDL-С в края на проучването в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо – съответно 76% и 19%. Съответните намаления на LDL-С също се различават значително (25% и 4% съответно за езетимиб срещу плацебо). В допълнение, езетимиб прилаган към текущата терапия със симвастатин значително намалява общия-С, Аpo В, TG и повишава HDL-С в сравнение с плацебо. Езетимиб или плацебо добавени към терапия със статин редуцират медианата на С-реактивния протеин съответно с 10% или 0% спрямо изходната стойност.

В две, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо контролирани, 12-седмични проучвания при 1 719 пациенти с първична хиперхолестеролемия, 10 mg езетимиб значително понижава общия-С (13%), LDL-С (19%), Аpo В (14%) и TG (8%) и увеличава HDL-С (3%) в сравнение с плацебо. В допълнение, езетимиб няма ефект върху плазмените концентрации на мастноразтворимите витамини А, D и E, няма ефект върху протромбиновото време, и подобно на други липидопонижаващи средства не нарушава образуването на адренкортикални стероидни хормони.

В мултицентрово, двойно-сляпо, контролирано клинично проучване (ENHANCE), 720 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са рандомизирани да приемат 10 mg езетимиб в комбинация с 80 mg симвастатин (n = 357) или симвастатин 80 mg (n = 363) в продължение на 2 години. Основната цел на проучването е да се изследва ефектът от комбинираната терапия езетимиб/симвастатин върху дебелината на интима-медия на каротидната артерия (IMT) в сравнение с монотерапия симвастатин. Влиянието на този сурогатен маркер върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност все още не е установено.

Първичната крайна цел, промяната на средната IMT на всичките шест каротидни сегменти, не се различават значително (p = 0,29) между двете лечебни групи, измерено чрез В-режим на ултразвук. С комбинацията езетимиб 10 mg/симвастатин 80 mg или при монотерапия с 80 mg симвастатин, задебеляването на интима-медия се увеличава с 0,0111 mm и 0,0058 mm, съответно при продължителност на проучването 2 години (изходна средна каротидна IMT 0,68 mm и 0,69 mm, съответно).

Езетимиб 10 mg в комбинация с 80 mg симвастатин намалява LDL-С, общия-С, Аpo В и TG значително повече от 80 mg симвастатин. Процентът на увеличение на HDL-С е сходен за двете



лечебни групи. Нежеланите реакции, наблюдавани при комбинацията езетимиб 10 mg/симвастатин 80 mg съответстват на техния установен профил на безопасност.

Педиатрична популация

В многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано проучване, 138 пациенти (59 момчета и 79 момичета) от 6 до 10 годишна възраст (средна възраст 8,3 години) с хетерозиготна фамилна или не-фамилна хиперхолестеролемия (HeFH) с изходни нива на LDL-C между 3,74 и 9,92 mmol/l са рандомизирани или на 10 mg езетимиб или на плацебо в продължение на 12 седмици.

На 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%) в сравнение с плацебо.

Резултатите за двете групи на лечение са подобни за TG и HDL-C (-6% срещу +8% и съответно +2% срещу +1%).

В многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано проучване, 142 момчета (II стадий по Танер и по-висок) и 106 момичета в пост менархе на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,2 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH) с изходни стойности на LDL-C между 4,1 и 10,4 mmol/l са рандомизирани или на езетимиб 10 mg, прилаган съвместно със симвастатин (10, 20 или 40 mg) или на симвастатин (10, 20 или 40 mg) самостоятелно в продължение на 6 седмици; в следващите 27 седмици - на съвместно приложение на езетимиб и 40 mg симвастатин или 40 mg симвастатин самостоятелно и 20 седмици след това да приемат открито едновременно езетимиб и симвастатин (10 mg, 20 mg, или 40 mg).

На седмица 6, езетимиб, прилаган съвместно със симвастатин (всички дози) статистически значимо намалява общия -C (38% срещу 26%), LDL-C (49% срещу 34%), Apo B (39% срещу 27%), и не-HDL-C (47% срещу 33%) в сравнение със симвастатин (всички дози) самостоятелно.

Резултати за двете групи на лечение са подобни за TG и HDL-C (-17% спрямо -12% и +7% спрямо +6%, съответно). На седмица 33, резултатите са в съответствие с тези от седмица 6 и значително повече пациенти, приемащи езетимиб и 40 mg симвастатин (62%) постигат идеалната NCEP AAR цел (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) за LDL-C в сравнение с тези, които получават 40 mg симвастатин (25%). На седмица 53, в края на откритото разширение ефектите върху липидните параметри се поддържат.

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

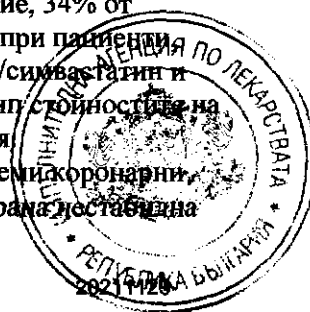
Дългосрочната ефикасност на терапията с езетимиб при пациенти под 17-годишна възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не са проучени.

Профилактика на сърдечно-съдови събития

Подобреното Намаляване на Неблагоприятните Резултати (The IMPROVED Reduction of Outcomes): Проучването IMPROVE-IT (Vytorin Efficacy International Trial) е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване при 18 144 пациенти, които са включени до 10 дни след хоспитализация по повод остър коронарен синдром (ACS); или остър миокарден инфаркт [MI] или нестабилна стенокардия [UA]). По време на ACS пациентите са имали LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), ако не са приемали липидопонижаваща терапия, или ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l), ако са приемали липидопонижаваща терапия. Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1: 1 да получават или 10/40 mg езетимиб/симвастатин (n=9 067) или 40 mg симвастатин (n=9 077) и са проследени средно 6,0 години.

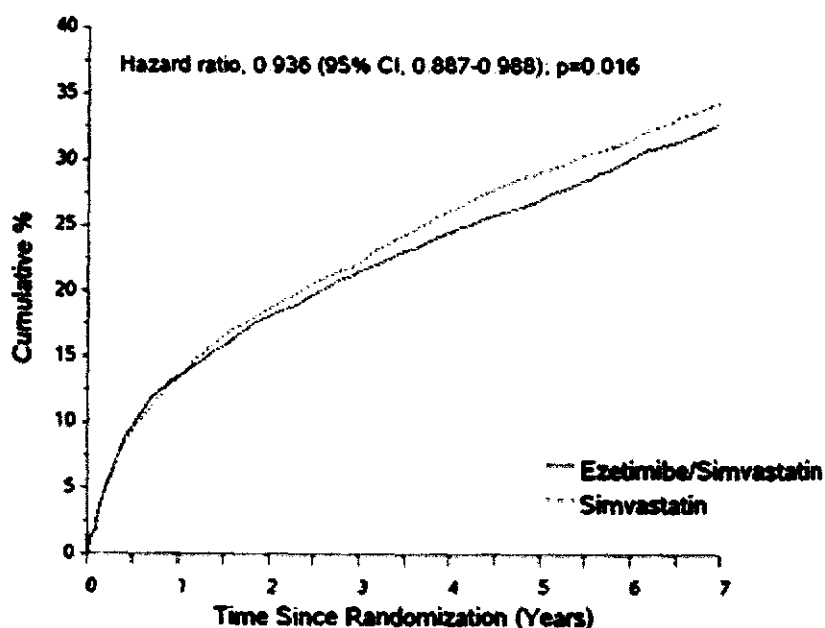
Пациентите са на средна възраст от 63,6 години; 76% са мъже, 84% са с кавказки произход, а 27% страдат от диабет. По време на проучването при квалифицирано събитие средната стойност на LDL-C е 80 mg/dl (2,1 mmol/l) за тези, които са на липидопонижаваща терапия (n=6 390) и 101 mg/dl (2,6 mmol/l) за тези, които преди не са провеждали липидопонижаващо лечение (n=11 594). Преди хоспитализацията по повод определено ACS събитие, 34% от пациентите са били на лечение със статин. След една година средната LDL-C при пациентите, които продължават терапията 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. По принцип стойностите на липидите са получени от пациенти, които са останали на изследваната терапия.

Първичната крайна цел е съставна от смърт по сърдечно-съдови причини, големи коронарни събития (MCE; дефинирани като нефатален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна



стенокардия, която изисква хоспитализация, или някаква коронарна реваскуляризираща процедура, които се наблюдават най-малко 30 дни след назначаването на рандомизирано лечение) и нефатален инсулт. Проучването показва, че лечението с езетимиб, добавен към симвастатин осигурява допълнителна полза за намаляване на събитията от първичната съставна цел – смърт по сърдечно-съдова причина, МСЕ и нефатален инсулт в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин (редукция на относителния риск от 6,4%, $p = 0,016$). Първичната крайна цел се постига при 2 572 от 9 067 пациенти (преживяемост 32,72% по Kaplan-Meier [KM] при 7-годишно проследяване) в групата на езетимиб/симвастатин и при 2 742 от 9 077 пациенти (преживяемост 34,67% по KM при 7-годишно проследяване) в групата на самостоятелно приложение на симвастатин. (Вж. Фигура 1 и Таблица 2.) Очаква се тази частична полза да бъде подобна при едновременното прилагане на други статини, които са показали, че са ефективни в намаляване на риска от сърдечно-съдови събития. Общата смъртност е непроменена в тази високо рискова група (вж. Таблица 2).

Наблюдавана е цялостна полза при всички инсулти; обаче се наблюдава малко, незначително увеличение на хеморагичен инсулт в групата на езетимиб/симвастатин в сравнение със симвастатин самостоятелно (вж. Таблица 1). Рискът от хеморагичен инсулт с езетимиб, приложен едновременно с много мощни статини в дългосрочни проучвания не е оценяван. Ефектът от лечението с езетимиб/симвастатин като цяло е в съответствие с общите резултати в много подгрупи, включително пол, възраст, раса, медицинска анамнеза за захарен диабет, изходните нива на липидите, предишно лечение със статини, предишен инсулт и хипертония. Фигура 1: Ефект на езетимиб/симвастатин върху първичната съставна крайна цел от сърдечно-съдова смърт, голям коронарен инцидент, или нефатален мозъчен инсулт.

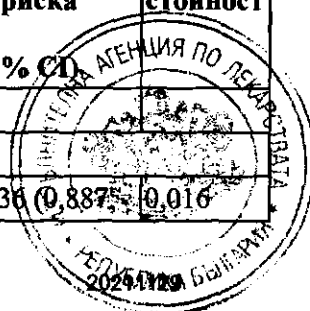


Subjects at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimibe/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Таблица 2

Големи сърдечно-съдови инциденти по групи на лечение при всички рандомизирани пациенти в проучването IMPROVE-IT

Исход	Езетимиб/Симвастатин 10/40 mg ^a (n=9 067)		Симвастатин 40 mg ^b (n=9 077)		Коефициент на риска (95% CI)	p- стойност
	n	К-М % ^c	n	К-М % ^c		
Първични съставни цели за ефикасност						
(Сърдечно-съдова смърт,	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887-0,988)	0,016



големи съдови инциденти и нефатален инсулт)					0,988)	
Вторични съставни цели за ефикасност						
СНД смърт, нефатален МІ, спешна коронарна реваascularизация след 30 дни	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
МСЕ, нефатален инсулт, смърт (по всякакви причини)	3 089	38,65%	3 246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Сърдечносъдова смърт, нефатален МІ, нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация, реваascularизация от всякакъв вид, нефатален инсулт	2 716	34,49%	2 869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Компоненти на първичната съставна крайна цел и избрани крайни цели за ефикасност (първите случаи на определено събитие по всяко време)						
Сърдечносъдова смърт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Големи съдови инциденти:						
Нефатален МІ	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 реваascularизация 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
Всички МІ (фатален и нефатален)	977	13,13%	1 118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Всички инсулти (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 по всякакви причини	1 215	15,36%	1 231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^a 6% са титрирани до по-висока доза от 10/80 mg езетимиб/симвастатин.

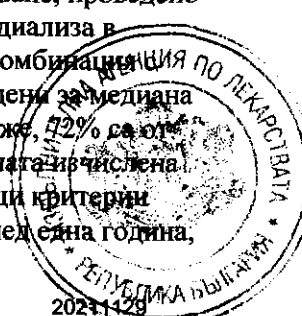
^b 27% са титрирани до по-висока доза от 80 mg симвастатин.

^c оценка на Kaplan-Meier на 7 години.

^d включва исхемичен инсулт или инсулт от неопределен вид

Превенция на големи съдови събития при хронично бъбречно заболяване (CKD)

Проучването за сърдечна и бъбречна протекция SHARP (Study of Heart and Renal Protection) е мултинационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, проведено при 9 438 пациенти с хронично бъбречно заболяване, една трета от които са на диализа в началото на проучването. Общо 4 650 пациенти са рандомизирани да приемат комбинация от фиксирана доза езетимиб/симвастатин 10/20 mg и 4 620 на плацебо и са проследени за медиана от 4,9 години. Пациентите са на средна възраст от 62 години и 63% от тях са мъже, 72% са от бялата раса, 23% страдат от диабет; при тези, които не провеждат диализа средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е 26,5 ml/min/1,73 m². Няма включващи критерии относно липидите. Средните LDL-C в началото на проучването са 108 mg/dl. След една година,



включително при пациенти, които вече не приемат изпитвания лекарствен продукт, LDL-C е намален с 26% в сравнение с плацебо вследствие на монотерапия с 20 mg симвастатин и 38% вследствие на комбинирана терапия с езетимиб/симвастатин 10 mg/20 mg.

По протокол главната цел за сравнение в проучването SHARP е „intention-to-treat“ анализ на „големите съдови събития“ (MVE; определени като нефатален инфаркт на миокарда или сърдечна смърт, инсулт, или някаква процедура за реваскуларизация) само на тези групи, които първоначално са рандомизирани да приемат езетимиб/симвастатин (n = 4 193) или плацебо (n = 4 191). Вторичните анализи включват същата комбинирана цел, анализирана за пълната рандомизация на кохортата (изходно или след 1 година) към езетимиб/симвастатин (n = 4 650) или плацебо (n = 4 620), както и на съставните компоненти на комбинираната цел.

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

Въпреки това, дизайнът на това проучване не позволява да се прецени какъв е отделният принос на монокомпонентата езетимиб относно ефикасността за значително намаляване на риска от големи съдови събития при пациенти с СКД.

Отделните компоненти на MVE при всички рандомизирани пациенти, са представени в Таблица 3. Езетимиб/симвастатин значително намалява риска от инсулт и реваскуларизация, с незначителна числена разлика в полза на езетимиб/симвастатин за нефатален инфаркт на миокарда и сърдечна смърт.

Таблица 3

Големи съдови събития по групи на лечение при всички рандомизирани пациенти в SHARP^a

Исход	Езетимиб симвастатин 10 mg/20 mg (n=4 650)	Плацебо (n=4620)	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 MI	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
Инсулт от всякакъв вид	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
Реваскуларизация от всякакъв вид	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 „intention-to-treat“ анализ на всички пациенти от SHARP проучването, рандомизирани на езетимиб/симвастатин или плацебо или в началото или 1 година след това.

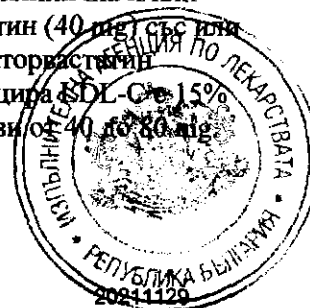
^bMAE; дефинирано като комбинацията от фатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт, нехеморагичен инсулт, или всякакъв вид реваскуларизация.

Абсолютното намаляване на LDL холестерола, постигнато с езетимиб/симвастатин е по-ниско при пациенти с по-ниски изходни стойности на LDL-C (<2,5 mmol/l) и при пациенти на диализа в началото, отколкото при другите пациенти и съответното намаляване на риска в тези две групи не е толкова изявено.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH)

Двойно-сляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване включва пациенти с клинична и/или генотипна диагноза за HoFH, които са приемали аторвастатин или симвастатин (40 mg със или без съпътстваща LDL афереза. Едновременното приложение на езетимиб с аторвастатин (40 mg или 80 mg) или симвастатин (40 mg или 80 mg) сигнификантно редуцира LDL-C с 15% в сравнение с монотерапия на аторвастатин или симвастатин с повишени дози (от 40 до 80 mg).

Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)



В двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 37 пациенти с хомозиготна ситостеролемиа са рандомизирани да приемат 10 mg езетимиб ($n = 30$) или плацебо ($n = 7$). Някои пациенти са получавали други лечения (например статини, смоли). Езетимиб значително понижава два основни растителни стерола – ситостерол и кампестерол, съответно с 21% и 24% от изходното ниво. Ефектите от намаления ситостерол върху заболяемостта и смъртността при тази популация не са известни.

Аортна стеноза

Проучването SEAS (Симвастатин и Езетимиб за лечението на аортна стеноза (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis)) е многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с медиана на продължителност от 4,4 години, проведено при 1 873 пациенти с безсимптомна аортна стеноза (AS), установена чрез измерена с доплер-ехография максимална скорост на кръвта в аортата в границите от 2,5 до 4,0 m/s. Включени са само пациенти, за които се счита, че не се изисква терапия със статини с цел намаляване на риска от атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване. Пациентите са рандомизирани 1: 1 да приемат плацебо или едновременно езетимиб 10 mg и симвастатин 40 mg дневно.

Първичната крайна цел е комбинирана цел от големи сърдечно-съдови събития (MCE), като сърдечно-съдова смърт, хирургична подмяна на аортната клапа (AVR), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) в резултат на прогресирането на AS, нефатален миокарден инфаркт, коронарен байпас (CABG), перкутанна коронарна интервенция (PCI), хоспитализация по повод на нестабилна стенокардия и нехеморагичен инсулт. Ключовите вторични крайни цели са комбинация от подгрупи на категориите събития на първичната крайна цел.

В сравнение с плацебо, езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg не намалява значително риска от MCE. Първичната цел е постигната при 333 пациенти (35,3%) в групата с езетимиб/симвастатин и при 355 пациенти (38,2%) в групата на плацебо (коэффициент на риска в езетимиб/симвастатин групата -0,96; 95% доверителен интервал от 0,83 до 1,12; $p = 0,59$). Подмяна 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 (коэффициент на риск 1,00; 95% CI от 0,84 до 1,18; $p = 0,97$). При по-малко пациенти в групата на езетимиб/симвастатин ($n = 148$) се наблюдават исхемични сърдечно-съдови събития, в сравнение с групата на плацебо ($n = 187$) (коэффициент на риск 0,78; 95% CI от 0,63 до 0,97; $p = 0,02$), главно поради по-малкия брой пациенти, подложени на коронарен байпас.

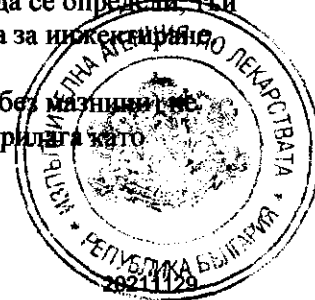
Карцином се наблюдава по-често в групата на езетимиб/симвастатин (105 срещу 70, $p = 0,01$). Клиничното значение на това наблюдение е неясно, тъй като в по-голямото проучване SHARP общият брой на пациентите с всякакъв вид карцином (438 в езетимиб/симвастатин групата, спрямо 439 в плацебо групата) не се различава. В допълнение, в проучването IMPROVE-IT общият брой на пациентите с всяко ново злокачествено заболяване (853 в групата на езетимиб/симвастатин срещу 863 в групата на симвастатин) не се различава значително и следователно данните от проучването SEAS не могат да се потвърдят от SHARP или от IMPROVE-IT.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, езетимиб се абсорбира бързо и екстензивно се конюгира до фармакологично активния фенолен-глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средни максимални плазмени концентрации (C_{max}) за езетимиб-глюкуронид се достигат в рамките на 1 до 2 часа и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

Едновременното прилагане на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) не оказва влияние върху пероралната бионаличността на езетимиб, когато се прилага като таблетки от 10 mg.



Разпределение

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

Биотрансформация

Езетимиб се метаболизира предимно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (фаза II реакция) с последваща билиарна екскреция. Във всички изследвани видове се наблюдава минимален окислителен метаболизъм (фаза I реакция). Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни съединения на лекарственото вещество, които се откриват в плазмата, съставляващи съответно около 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 с данни за значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране

След перорално приложение на ¹⁴C-езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб съставлява около 93% от общото радиоактивно белязано количество в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивно белязана доза се отделя във фецеса и урината в продължение на 10-дни. След 48 часа не се откриват нива на радиоактивност в плазмата.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри на езетимиб са сходни между децата ≥ 6 години и възрастни. Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация <6-годишна възраст. Клиничният опит при педиатрични пациенти включва пациенти с HoFH, HeFH, или ситостеролемия.

Старческа възраст

Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), отколкото при млади (18-45 години). Намалването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, лекувани с езетимиб. Ето защо при пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата.

Чернодробно увреждане

След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (5 или 6 по скалата на Child-Pugh), в сравнение със здрави индивиди. В 14-дневно проучване с многократно приложение (10 mg дневно) при пациенти с умерено чернодробно увреждане (7 до 9 по скалата на Child-Pugh), средната AUC за общия езетимиб се повишава почти 4 пъти в ден 1 и ден 14 сравнение със здрави индивиди. При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не е необходимо адаптиране на дозата. Тъй като не е известно какви могат да бъдат ефектите от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерено или тежко изразено чернодробно увреждане (Child-Pugh степен > 9), езетимиб не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

След приложение на еднократна доза от 10 mg езетимиб на пациенти с тежко бъбречно увреждане (n= 8; среден CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²), средните стойности на AUC за общия езетимиб се увеличават приблизително 1,5 пъти, в сравнение с тези при здрави доброволци (n = 9). Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Допълнително при един от пациентите в това проучване (след бъбречна трансплантация и получаващи множество лекарства, включително циклоспорин) се наблюдава 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.



Пол

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жени, отколкото при мъже. Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб. Ето защо не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията върху животни за хронична токсичност на езетимиб не са установени прицелни органи за токсично въздействие. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/ден) концентрацията на холестерол в жлъчния мехур нараства с коефициент от 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, в едногодишно проучване на кучета, които са третирани с дози до 300 mg/kg/ден не се наблюдава увеличена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни нарушения. Значението на тези данни при хора не е известно. Рискът от литогенност, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб не може да бъде изключен.

В проучвания при съвместно приложение на езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са основно тези, които са типични за статините. Някои от токсичните ефекти са по-силно изразени, отколкото наблюдаваните по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното лечение. В клиничните проучвания не се наблюдават такива взаимодействия. Миопатии са наблюдавани при плъховесамо след експозиция на дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статини и 500 до 2 000 пъти нивото на AUC за активните метаболити).

В поредица от *in vivo* и *in vitro* тестове езетимиб, прилаган самостоятелно или съвместно със статини, не се проявява генотоксичен потенциал. Резултатите от продължителни изследвания за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, не е тератогенен при плъхове и зайци, не засяга пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получавали многократни дози от 1 000 mg/kg/ден. При едновременното прилагане на езетимиб и статини няма данни за тератогенност при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой скелетни деформации (сливане на гръдните и опашните прешлени, намален брой на каудалните прешлени). Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин води до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Натриев лаурилсулфат
Хипромелоза (3 mPa.s.)
Кросповидон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност



3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки:

- Прозрачни OPA/Alu/PVC/Alu блистери с натискане
- Прозрачни PVC/Aclar/paper/Alu блистери с отлепване
- HDPE бутилка с полипропиленова/HDPE защитена от деца запушалка или бяла, полипропиленова, незащитена от деца запушалка.

Кутии с блистери: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 или 100 таблетки.

Кутия с бутилка със 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20170105

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

Дата на първо разрешаване: 13.03.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

