

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ezoleta – Езолета 10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 10 mg езетимиб.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

Бели таблети со закосени рабови во форма на капсула.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Примарна хиперхолестеролемија

Лекот Езолета, администриран истовремено со HMG-CoA редуктаза инхибитор (статин) е индициран како дополнителна терапија заедно со соодветната диета, кај пациенти со примарна (хетерозиготна фамилијарна и нефамилијарна) хиперхолестеролемија, кои не се соодветно контролирани со монотерапија со статин.

Монотерапија со лекот Езолета е индицирана како дополнителна терапија заедно со соодветната диета, кај пациенти со примарна (хетерозиготна фамилијарна и нефамилијарна) хиперхолестеролемија, кај кои терапијата со статин се смета за несоодветна или пак не се толерира од страна на пациентот.

Превенција на кардиоваскуларни настани

Лекот Езолета е индициран за намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани (погледнете во точка 5.1) кај пациенти со коронарна срцева болест (CHD) и историја на акутен коронарен синдром (ACS), кога се додава кон тековната статинска терапија или кога се иницира истовремено со статинот.

Хомозиготна Фамилијарна Хиперхолестеролемија (HoFH)

Лекот Езолета даден во комбинација со статин, е индициран како дополнителна терапија заедно со соодветната диета кај пациенти со HoFH. Пациентите може исто така да примаат и дополнителни терапии (на пример, LDL афереза).



4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Се препорачува пациентот да држи соодветна диета за намалување на масите и да продолжи со оваа диета за време на третманот со лекот Езолета.

Лекот се администрира перорално. Препорачана доза е една таблета Езолета од 10 mg дневно. Лекот Езолета може да се администрира во било кое време од денот, со или без храна.

Кога лекот Езолета се додава на веќе постоечка терапија со статин, треба да се продолжи со вообичаената почетна доза на статинот или со веќе утврдената повисока доза на статинот. Треба да се земат во предвид упатствата за дозирање на конкретниот статин.

Употреба кај пациенти со коронарна срцева болест и историја на настани поврзани со акутен коронарен синдром (ACS)

За постепено намалување на појавата на кардиоваскуларни настани кај пациенти со коронарна срцева болест и историја на настани поврзани со акутен коронарен синдром, лекот Езолета 10 mg може да се администрира со статин со докажан корисен кардиоваскуларен ефект.

Ко-администрација со секвестранти на жолчна киселина

Лекот Езолета треба да се администрира најмалку 2 часа пред, или 4 часа по администрацијата на холестирамин.

Употреба кај постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти (погледнете во точка 5.2).

Педијатриска популација

Иницијацијата на третманот мора да се изврши под надзор на специјалист.

Деца и адолесценти на возраст од 6 години и постари: Безбедноста и ефикасноста на употребата на езетимиб кај деца на возраст од 6 до 17 години се уште не е утврдена. Податоците кои се достапни во моментот се прикажани во точките 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да бидат дадени препораки за дозирањето.

Кога лекот Езолета се администрира заедно со некој статин, треба да се следат упатствата за дозирање на конкретниот статин кај децата.

Деца на возраст под 6 години: Безбедноста и ефикасноста на употребата на езетимиб кај деца на возраст под 6 години се уште не е утврдена. Нема достапни податоци.

Употреба при хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага хепатална инсуфициенција (Child Pugh резултат од 5 до 6). Не се препорачува употреба на лекот Езолета кај пациентите со умерена дисфункција на црниот дроб (Child Pugh резултат од 7 до 9) или тешка дисфункција на црниот дроб (Child-Pugh резултат поголем од 9) (погледнете во точките 4.4 и 5.2.).

Употреба при ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренални нарушувања (погледнете во точка 5.2).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.

Кога лекот Езолета се администрира истовремено со статин, ве молиме погледнете го збирниот извештај за особините на конкретниот статин.

Ко-администрацијата на лекот Езолета со статин е контраиндицирана за време на бременоста и доењето.

Ко-администрацијата на лекот Езолета со статин е контраиндицирана кај пациенти со постоечко заболување на црниот дроб или со необјасливи перзистентни покачувања на нивоата на серумските трансаминази.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кога лекот Езолета се администрира истовремено со статин, ве молиме погледнете го збирниот извештај за особините на конкретниот статин.

Хепатални ензими

Во контролираните испитувања со ко-администрација на езетимиб со статин, кај пациентите



биле забележани последователни зголемувања на нивоата на трансаминазите ($\geq$ од 3-кратно зголемување од горната нормална граница [ULN]). Кога лекот Езолета се ко-администрира со одреден статин, на почетокот на терапијата треба да се извршат тестови за функција на црниот дроб, во согласност со препораките за конкретниот статин. (погледнете во точка 4.8.)

Во (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)) студијата, 18,144 пациенти со коронарна срцева болест и историја на настани поврзани со ACS, биле рандомизирани на терапија со езетимиб/симвастатин 10/40 mg дневно (n=9067) или на симвастатин 40 mg дневно (n=9077). За време на просечното следење од 6,0 години, инциденцата на последователно зголемување на нивоата на трансаминазите ($\geq 3 \times \text{ULN}$) била 2,5% за езетимиб/симвастатин и 2,3% за симвастатин. (погледнете во точка 4.8)

Во една контролирана клиничка студија над 9000 пациенти со хронична бубрежна болест биле рандомизирани на терапија со езетимиб 10 mg во комбинација со симвастатин 20 mg дневно (n=4650) или плацебо (n=4620) (време на просечно следење од 4,9 години), инциденцата на последователно зголемување на нивоата на трансаминазите ($\geq 3 \times \text{ULN}$) изнесувала 0,7% за комбинацијата на езетимиб со симвастатин и 0,6% за плацебо (погледнете во точка 4.8).

Скелетни мускули

Во пост-маркетиншкото искуство со езетимиб, биле пријавени случаи на миопатија и рабдомиолиза. Повеќето пациенти кај кои се појавила рабдомиолиза земале некој статин истовремено со езетимиб. Сепак, рабдомиолизата била пријавена многу ретко при монотерапија со езетимиб и многу ретко при додавањето на езетимиб на други лекови, за кои се знае дека се поврзани со зголемен ризик од појава на рабдомиолиза. Ако постојат сомнежи за миопатија врз основа на мускулните симптоми или ако таа се потврди преку нивото на креатинин фосфокиназа (CPK) кое е повеќе од 10 пати повисоко од ULN, терапијата со лекот Езолета, со секој статин што се користи, како и со сите други агенси кои пациентот ги зема истовремено, треба веднаш да се прекине. Сите пациенти на почетокот на терапијата со лекот Езолета треба да се советуваат за ризикот од миопатија и да бидат информирани веднаш да пријават појава на било какви необјаснети болки, чувствителност или слабост во мускулите (погледнете во точка 4.8).

Во (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)) студијата, 18,144 пациенти со коронарна срцева болест и историја на настани поврзани со ACS, биле рандомизирани на терапија со езетимиб/симвастатин 10/40 mg дневно (n=9067) или на симвастатин 40 mg дневно (n=9077). За време на просечното следење од 6,0 години, инциденцата на миопатија била 0,2% за езетимиб/симвастатин и 0,1% за симвастатин, каде што миопатијата е дефинирана како необјаснета мускулна слабост или болка со серумска креатин киназа CK ≥ 10 пати од ULN, или два последователни наоди каде што CK била ≥ 5 пати и < 10 пати од ULN. Инциденцата на рабдомиолиза била 0,1% за езетимиб/симвастатин и 0,2% за симвастатин, каде што рабдомиолизата била дефинирана како необјаснета мускулна слабост или болка со серумски CK ≥ 10 пати од ULN со доказ за ренална повреда, каде CK била ≥ 5 пати од ULN и била < 10 пати од ULN во два пати последователни наоди со доказ за бубрежно оштетување или CK била $\geq 10,000$ пати од IU/L без доказ за бубрежно оштетување. (погледнете во точка 4.8.)

Во една клиничка студија над 9000 пациенти со хронична бубрежна болест биле рандомизирани на терапија со езетимиб 10 mg во комбинација со симвастатин 20 mg дневно (n=4650) или плацебо (n=4620) (време на просечно следење од 4,9 години), инциденцата на миопатија/рабдомиолиза била 0,2% за комбинацијата на езетимиб со симвастатин и 0,1% за плацебо (погледнете во точка 4.8).

Пациенти со хепатално нарушување

Поради непознатите ефекти од зголемената изложеност на езетимиб кај пациенти со умерена или тешка хепатална инсуфициенција, употребата на лекот Езолета не се препорачува (погледнете во точка 5.2).

Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на езетимиб кај пациенти на 6 до 10 годишна возраст со хетерозиготна фамилијарна или нефамилијарна хиперхолестеролемија биле проценети во една 12-неделна плацебо-контролирана клиничка студија. Ефектите на езетимиб при терапиите кои се подолги од 12 недели не биле проучувани кај оваа возрасна група (погледнете во точките 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Езетимиб не бил проучуван кај пациенти помлади од 6 години (погледнете во точките 4.2 и 4.8.).

Ефикасноста и безбедноста на езетимиб при ко-администрација со симвастатин кај пациенти на возраст од 10 до 17 години со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, биле испитувани во една контролирана клиничка студија кај адолесцентни момчиња (Tanner стадиум II или повисоко), и кај девојчињата кај кои менструалниот период бил присутен најмалку една година.

Во оваа ограничена контролирана студија, генерално немало забележливи дејства врз растот или сексуалното созревање кај адолесцентните момчиња или девојчиња, или било какво влијание врз должината на менструалниот циклус кај девојчињата. Сепак, дејствата на езетимиб на растот и сексуалното созревање при терапиите кои биле подолги од 33 недели не биле проучувани (погледнете во точките 4.2 и 4.8).

Безбедноста и ефикасноста на езетимиб ко-администриран со дози на симвастатин повисоки од 40 mg дневно не биле испитувани кај педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години.

Безбедноста и ефикасноста на езетимиб ко-администриран со симвастатин не биле испитувани кај педијатриски пациенти помлади од 10 години (погледнете во точките 4.2 и 4.8).

Не е проучена долготрајната ефикасност на терапијата со езетимиб кај пациенти на возраст под 17 години во однос на намалувањето на морбидитетот и mortalитетот во зрелоста.

Фибрати

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на истовремената употреба на езетимиб со фибрати. Доколку постои сомневање за холелитијаза кај пациент кој го прима лекот Езолета заедно со фенофибрат, треба да се спроведат испитувања на жолчното кесе и оваа терапија треба да се прекине (погледнете во точките 4.5 и 4.8).

Циклоспорин

Треба да се внимава при започнување на терапијата со лекот Езолета кај пациенти кои земаат циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин треба да се следат кај пациентите кои го примаат лекот Езолета заедно со циклоспорин (погледнете во точка 4.5).

Антикоагуланси

Доколку лекот Езолета му се додаде на варфарин, друг кумарински антикоагуланс или флуиндион, треба соодветно да се следи Меѓународниот Нормализиран Однос (INR) (погледнете во точка 4.5).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Студии за интеракции биле изведени само кај возрасни.

Во претклиничките студии, било утврдено дека езетимиб не ги индуцира ензимите на цитохром P-450 преку кои се метаболизира лекот. Не биле забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции помеѓу езетимиб и лековите за кои е познато дека се



метаболизираат преку цитохром P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

Во клиничките студии на интеракции, било утврдено дека при ко-администрацијата езетимиб нема влијание врз фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, пероралните контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам. Ко-администрацијата на циметидин и езетимиб, немала влијание на биорасположивоста на езетимиб.

Антациди: Истовремената администрација на антациди го намалува степенот на апсорпција на езетимиб, но не влијае на неговата биорасположивост. Ова намалување на степенот на апсорпција не се смета за клинички значајно.

Холестирамин: Истовремената администрација на холестирамин ја намалила просечната вредност под кривата (AUC) на вкупниот езетимиб (езетимиб плус езетимиб-глукуронид) за приближно 55%. Поради оваа интеракција, може да биде намалена постепената редукција на липопротеинот со ниска густина (LDL-C) при додавањето на лекот Езоleta на третманот со холестирамин (погледнете во точка 4.2).

Фибрати: Истовремената администрација на фенофибрат или гемфиброзил, довела до благо зголемување на концентрациите на вкупниот езетимиб (во просек од 1,5 и 1,7 пати, соодветно). Кај пациентите кои земаат фенофибрат и езетимиб, лекарите треба да бидат свесни за можниот ризик од појава на холелитијаза и заболување на жолчното кесе (погледнете во точките 4.4 и 4.8).

Ако кај пациент кој го зема лекот Езоleta заедно со фенофибрат постои сомнеж за присуство на холелитијаза, треба да се изврши испитување на жолчното кесе и да се прекине терапијата (погледнете во точка 4.8).

Истовремената администрација на лекот Езоleta со други фибрати не била проучувана.

Фибратите може да ја зголемат екскрецијата на холестерол во жолчката, што доведува до појава на холелитијаза. Во студиите на животни, езетимиб во одредени случаи го зголемил нивото на холестерол во жолчката, но не кај сите видови (погледнете во точка 5.3). Не може да се исклучи постоењето на литоген ризик поврзан со терапевтската употреба на лекот Езоleta.

Статини: Не биле забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции при ко-администрацијата на езетимиб со аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или росувастатин.

Циклоспорин: Во една студија кај осум пациенти по трансплантација на бубрег со вредности на креатинин клиренсот повисоки од 50 ml/min, на терапија со стандардна доза на циклоспорин, примената на единечна доза од 10 mg езетимиб предизвикала 3,4-кратно (во опсег од 2,3 до 7,9-пати) зголемување на просечната вредност на AUC на вкупниот езетимиб во споредба со здравата контролна популација од друга студија (n=17), која примала само езетимиб. Во друга студија, кај пациент по трансплантација на бубрег, со тешка ренална инсуфициенција, кој примал циклоспорин и повеќе други лекови, било забележано 12-кратно зголемување на изложеноста на вкупниот езетимиб во споредба со контролната група која примала само езетимиб. Во вкрстена студија кај 12 здрави субјекти, дневната администрација на 20 mg езетимиб во траење од 8 дена со еднакратна доза од 100 mg циклоспорин, на 7-от ден довела до просечно зголемување од 15% на вредноста на AUC на циклоспоринот (во опсег од 10% намалување до 51% зголемување), во споредба со единечна доза од 100 mg циклоспорин администриран како монотерапија. Не била изведена контролирана студија за испитување на ефектот на истовремена администрација на езетимиб врз изложеност на циклоспорин кај пациенти по трансплантација на бубрег. Треба да се внимава при започнување на терапијата со лекот Езоleta кај пациенти кои примаат циклоспорин. Кај пациентите кои истовремено го примаат лекот Езоleta и циклоспорин, треба да се следат концентрациите на циклоспорин (погледнете во точка 4.4).

Антикоагуланси: Во една студија кај 12 здрави возрасни мажи, истовремената администрација

иа езетимиб (10 mg еднаш дневно), немала значајно влијание врз биорасположивоста на варфарин и протромбинското време. Сепак, постојат пост-маркетиншки извештаи за зголемен Меѓународен Нормализиран Однос (INR) кај пациенти каде што езетимиб бил додаден на терапијата со варфарин или флуиндион. Ако лекот Езолета му се додаде на варфарин, некој друг кумарински дериват или флуиндион, потребно е соодветно следење на INR (погледнете во точка 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Администрацијата на лекот Езолета заедно со статин е контраиндицирана за време на бременоста и доењето (погледнете во точка 4.3). Ве молиме прочитајте го збирниот извештај за особините на конкретниот статин.

Бременост

Лекот Езолета треба да им се дава на бремени жени само доколку е тоа навистина неопходно. Не постојат клинички податоци за употребата на лекот Езолета во текот на бременоста. Студиите на животни во однос на употребата на езетимиб како монотерапија, не покажале директни или индиректни штетни дејства врз бременоста, ембрио-феталниот развој, раѓањето или постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3).

Доење

Не се препорачува употребата на лекот Езолета за време на доењето. Студиите кај стаорци покажале дека езетимиб се излачува во млекото. Не е познато дали езетимиб се излачува во мајчиното млеко кај луѓето.

Плодност

Нема достапни податоци од клиничките испитувања во однос на дејството на езетимиб на плодноста кај луѓето. Езетимиб немал ефект на плодноста на мажјаците и женките стаорци (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не биле извршени студии за испитување на влијанието врз способноста за возење или за ракување со машини. Сепак, при возење или ракување со машини, треба да се има во предвид дека била пријавена појава на вртоглавица.

4.8 Несакани дејства

Процената на честотата на појава на несаканите дејства или настани кои можат да се појават за време на третманот со лекот Езолета се заснова на следната категоризација:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $\leq 1/1,000$)
- Многу ретки ($\leq 1/10,000$)
- Непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци)

Во рамки на секоја категорија, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.



Табеларен приказ на несакани дејства (клинички студии и пост-маркетиншко искуство)

Во клиничките студии со траење до 112 недели, доза на езетимиб од 10 mg дневно била администрирана како моно-терапија кај 2396 пациенти, заедно со статин кај 11,308 пациенти, или заедно со фенофибрат кај 185 пациенти. Несаканите дејства вообичаено биле благи и

минливи. Вкупната инциденца на несакани дејства помеѓу езетимиб и плацебо била слична. Слично на тоа, стапката на прекин поради несакани искуства била споредлива помеѓу групите на езетимиб и плацебо.

Езетимиб како моно-терапија или ко-администриран со статин:

Следните несакани дејства биле забележани кај пациентите третирани со езетимиб (n=2396), и со поголема инциденца од плацебо (n=1159), или кај пациенти третирани со езетимиб ко-администриран со статин (n=11308), и со поголема инциденца од моно-терапијата со статин (n=9361). Несаканите дејства од пост-маркетиншкото искуство се добиени од извештаи базирани на езетимиб како моно-терапија или при ко-администрација со статин.

Моно-терапија со езетимиб		
Класа на системи на органи	Несакани дејства	Честота на појавување
Испитувања	Зголемени нивоа на ALT и/или AST; зголемено ниво на СРК во крвта; зголемено ниво на гама-глутамилтрансфераза; абнормален тест на функцијата на црниот дроб	Помалку чести
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	кашлица	Помалку чести
Гастроинтестинални нарушувања	болка во стомакот; дијареа; флатуленција	Чести
	диспепсија; гастроезофагеална рефлуксна болест; гадење	Помалку чести
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските	артралгија; мускулни спазми; болка во вратот	Помалку чести
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	намален апетит	Помалку чести
Васкуларни нарушувања	напливи на топлина; хипертензија	Помалку чести
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	замор	Чести
	болка во градите, болка	Помалку чести
Дополнителни несакани дејства при ко-администрација на езетимиб со статин		
Класа на системски органи	Несакани дејства	Честота на појавување
Испитувања	Зголемени нивоа на ALT и/или AST	Чести
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	Чести
	парестезија	Помалку чести
Гастроинтестинални нарушувања	сува уста; гастритис	Помалку чести
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	пруритус; исип; уртикарија	Помалку чести
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските	миалгија	Чести
	болка во грбот; мускулна слабост; болка во екстремитетите	Помалку чести
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	астенија; периферен едем	Помалку чести
Пост-маркетиншко искуство (со или без статин)		

Класа на системи на органи	Несакани дејства	Честота на појавување
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	тромбоцитопенија	Непознати
Нарушувања на нервниот систем	вртоглавица; парестезија	Непознати
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	диспнеа	Непознати
Гастроинтестинални нарушувања	панкреатитис; запек	Непознати
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	еритема мултиформе	Непознати
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските	миалгија; миопатија / рабдомиолиза (погледнете во точка 4.4)	Непознати
Опти нарушувања и состојби на местото на администрација	астенија	Непознати
Нарушувања на имунолошкиот систем	хиперсензитивност, вклучувајќи исип, уртикарија, анафилакса и ангиоедем	Непознати
Хепатобилијарни нарушувања	хепатитис; холелитијаза; холециститис	Непознати
Психијатриски нарушувања	депресија	Непознати

Езетимиб ко-администриран со фенофибрат

Гастроинтестинални нарушувања: абдоминална болка (често несакано дејство)

Во една мултицентрична, двојно слепа, плацебо-контролирана, клиничка студија кај пациенти со мешана хиперлипидемија, 625 пациенти биле третирани во период до 12 недели и 576 пациенти во период до 1 година. Во оваа студија, 172 пациенти третирани со есетимиб и фенофибрат ја завршиле 12-неделната терапија, додека 230 пациенти третирани со есетимиб и фенофибрат (вклучувајќи 109 кои примале само есетимиб во првите 12 недели) завршиле 1 година од терапијата. Оваа студија не била дизајнирана за да ги споредува инциденците на ретки настани помеѓу третираните групи. Стапките на инциденца (95% CI) за клинички значајните покачувања ($> 3 \times \text{ULN}$, последователни) на нивоата на серумските трансминази биле 4,5% (1,9; 8,8) и 2,7% (1,2; 5,4) за монотерапијата со фенофибрат и за истовремената терапија со есетимиб и фенофибрат, соодветно, прилагодени во однос на изложеноста на третманот. Соодветните стапки на инциденца на холецистектомија биле 0,6% (0,0; 3,1) и 1,7% (0,6; 4,0) за монотерапијата со фенофибрат и за истовремената терапија со есетимиб и фенофибрат, соодветно, (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

Педијатриски пациенти (на возраст од 6 до 17 години)

Во една студија која вклучувала педијатриски пациенти (на возраст од 6 до 10 години) со хетерозиготна фамилијарна или нефамилијарна хиперхолестеролемија ($n = 138$), покачувањата на ALT и/или AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, последователно) биле забележани кај 1,1% (1 пациент) од пациентите третирани со есетимиб во споредба со 0% во плацебо групата. Немало зголемување на CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Не биле пријавени случаи на миопатија.

Во една посебна студија која вклучувала педијатриски пациенти (на возраст од 10 до 17 години) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија ($n = 248$), покачувањата на ALT



и/или AST ($\geq 3X$ ULN, последователно) биле забележани кај 3% (4 пациенти) од пациентите третирани со езетимиб/симвастатин во споредба со 2% (2 пациенти) од групата на монотерапија со симвастатин; Овие бројки соодветно изнесувале 2% (2 пациенти) и 0% за зголемувањето на CPK ($\geq 10X$ ULN). Не биле пријавени случаи на миопатија.

Овие испитувања не биле наменети за споредба на ретките несакани дејства на лекот.

Пациенти со коронарна срцева болест и историја на настани поврзани со ACS

Во студијата IMPROVE-IT (погледнете во точка 5.1), во која биле вклучени 18.144 пациенти третирани со комбинација на езетимиб/симвастатин 10/40 mg ($n = 9067$, од кои кај 6% дозата била зголемена на езетимиб/симвастатин 10/80 mg), или со симвастатин 40 mg ($n = 9077$, од кои кај 27% дозата на симвастатин била зголемена до 80 mg), безбедносните профили биле слични во текот на просечниот период на следење од 6,0 години. Стапките на прекин поради несаканите дејства биле 10,6% кај пациенти третирани со езетимиб/симвастатин и 10,1% кај пациенти третирани со симвастатин. Инциденцата на миопатија била 0,2% за езетимиб/симвастатин и 0,1% за симвастатин, каде што миопатијата е дефинирана како необјаснета мускулна слабост или болка со серумска креатин киназа CK ≥ 10 пати од ULN, или два последователни наоди каде што CK била ≥ 5 пати и < 10 пати од ULN. Инциденцата на рабдомиолиза била 0,1% за езетимиб/симвастатин и 0,2% за симвастатин, каде што рабдомиолизата била дефинирана како необјаснета мускулна слабост или болка со серумски CK ≥ 10 пати од ULN со доказ за ренална повреда, CK била ≥ 5 пати од ULN и била < 10 пати од ULN во два последователни наоди со доказ за бубрежна повреда или CK била $\geq 10,000$ пати од IU/L без доказ за бубрежна повреда. Инциденцата на последователни покачувања на нивоата на трансаминазите ($\geq 3X$ ULN) била 2,5% за групата на езетимиб/симвастатин и 2,3% за групата на симвастатин (погледнете во точка 4.4). Несаканите дејства поврзани со жолчното кесе биле пријавени кај 3,1% наспроти 3,5% од пациентите на терапија со езетимиб/симвастатин и симвастатин, соодветно. Инциденцата на холецистектомични хоспитализации изнесувала 1,5% кај двете третирани групи. Карциномот (дефиниран како секој нов малигнитет) бил дијагностициран за време на испитувањето кај 9,4% наспроти 9,5% од испитаниците соодветно.

Пациенти со хронична бубрежна болест

Во Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (погледнете во точка 5.1), во која биле вклучени повеќе од 9000 пациенти третирани со фиксна дозна комбинација на езетимиб 10 mg со симвастатин 20 mg дневно ($n = 4650$) или плацебо ($n = 4620$), безбедносните профили биле споредливи во текот на просечниот период на следење од 4,9 години. Во ова испитување, биле регистрирани само сериозните несакани дејства и прекини поради било какви несакани дејства. Стапките на прекин поради несакани дејства биле споредливи (10,4% кај пациенти третирани со комбинацијата на езетимиб и симвастатин, 9,8% кај пациентите третирани со плацебо). Инциденцата на миопатија/рабдомиолиза била 0,2% кај пациентите третирани со комбинацијата на езетимиб и симвастатин, и 0,1% кај пациентите третирани со плацебо. Последователните покачувања на нивоата на трансаминазите ($> 3X$ ULN) се појавиле кај 0,7% од пациентите третирани со комбинацијата на езетимиб и симвастатин во споредба со 0,6% од пациентите третирани со плацебо. (погледнете во точка 4.4). Во ова испитување немало статистички значајно зголемување на инциденцата на претходно одредените несакани дејства, вклучувајќи го и канцерот (9,4% за комбинацијата на езетимиб и симвастатин, 9,5% за плацебо), хепатитис, холецистектомија или компликации со жолчни камења или панкреатитис.

Лабораториски вредности:

Во контролираните клинички испитувања со монотерапија, инциденцата на клинички значајни покачувања на нивоата на серумските трансаминази (ALT и/или AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, последователно) била слична помеѓу езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). Во испитувањата со ко-администрација, инциденцата била 1,3% кај пациентите третирани со езетимиб во ко-администрација со статин, и 0,4% кај пациенти третирани само со статини. Овие покачувања биле генерално асимптоматски, не биле поврзани со холестаза, и се враќале на почетните вредности по прекинот на терапијата или при продолжен третман (погледнете во точка 4.4).

Во клиничките испитувања, $\text{CPK} > 10 \times \text{ULN}$ била пријавена кај 4 од 1674 (0,2%) пациенти, при монотерапија со езетимиб, наспроти 1 од 786 (0,1%) пациенти на терапија со плацебо, а кај 1 од 917 (0,1%) пациенти при ко-администрација на езетимиб и статин, наспроти 4 од 929 (0,4%) пациенти при монотерапија со статин. Немало зголемена инциденца на миопатија или рабдомиолиза поврзана со езетимиб во споредба со релевантната контролна група (плацебо или монотерапија со статин) (погледнете во точка 4.4).

4.9 Предозирање

При клиничките студии, администрацијата на езетимиб во доза од 50 mg/дневно, кај 15 здрави субјекти во времетраење до 14 дена, или на доза од 40 mg/дневно кај 18 пациенти со примарна хиперхолестеролемија во времетраење до 56 дена, генерално била добро толерирана. Кај животните, не била забележана токсичност по давање на еднократни перорални дози од 5.000 mg/kg езетимиб кај стаорци и глвци и 3.000 mg/kg кај кучиња.

Биле пријавени неколку случаи на предозирање со езетимиб. Повеќето од нив не биле поврзани со несакани дејства. Пријавените несакани дејства не биле сериозни. Во случај на предозирање, треба да се преземат симптоматски и супортивни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Останати лекови за намалување на липиди,
АТС код: C10AX09.

Механизам на дејство

Лекот Езолета и припаѓа на нова група на лекови кои ги намалуваат липидите кои што селективно ја инхибираат апсорпцијата на холестеролот и сличните растителни стероли во цревата. Лекот Езолета е активен орално и има механизам на дејство кој се разликува од другите групи на лекови кои го намалуваат холестеролот (на пример, статини, секвестранти (смоли) на жолчна киселина, деривати на фибрична киселина и растителни станоли). Целта на езетимибот на молекуларно ниво е стеролниот транспортер, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), кој е одговорен за преземањето на холестеролот и фитостеролите од цревата.

Езетимиб се локализира на границата на ресичките на тенкото црево и ја инхибира апсорпцијата на холестеролот, што доведува до намалување на преносот на интестиналниот холестерол до црниот дроб. Статините ја редуцираат синтезата на холестеролот во црниот дроб и заедно овие два различни механизми обезбедуваат комплементарна редукција на холестеролот. Во 2-неделната клиничка студија кај 18 пациенти со хиперхолестеролемија, езетимиб ја инхибирал апсорпцијата на холестеролот од цревата за 54% повеќе во споредба со плацебо.

Фармакодинамски ефекти

Неколку претклинички студии биле спроведени за да се одреди селективноста на езетимиб во инхибирањето на апсорпцијата на холестеролот. Езетимиб ја инхибирал апсорпцијата на $[14\text{C}]$ -холестеролот без да има влијание врз апсорпцијата на триглицеридите, масните киселини, жолчните киселини, прогестеронот, етинил естрадиол или липосолубилните витамини А и D.



Епидемиолошките студии потврдиле дека кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет се директно поврзани со нивото на вкупен холестерол и липопротеини со ниска густина (LDL-C), и се инверзно поврзани со нивото на липопротеинот со висока густина (HDL-C).

Администрацијата на езетимиб заедно со статин е ефикасна во намалувањето на ризикот од појава на кардиоваскуларни настани кај пациенти со коронарна срцева болест и историја на настани поврзани со ACS.

Клинички испитувања

При контролираните клинички студии, езетимибот, како монотерапија или ко-администриран со статин, значајно го намалил нивото на вкупниот холестерол (вкупен-C), LDL-C, аполипопротеинот В (Апо В) и триглицеридите (TG), и го зголемил нивото на HDL-C кај пациентите со хиперхолестеролемија.

Примарна хиперхолестеролемија

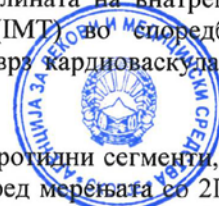
Во една двојно-слепа, плацебо-контролирана, 8-неделна студија, 769 пациенти со хиперхолестеролемија кои веќе примале монотерапија со статин и кои го немале целното ниво на LDL-C (2,6 до 4,1 mmol/l [100 до 160 mg/dl], во зависност од почетните вредности) според критериумите на Националната Програма за Едукација за Холестерол (National Cholesterol Education Program (NCEP)), биле рандомизирани да примаат езетимиб 10 mg или плацебо во прилог на постоечката статинска терапија.

Помеѓу пациентите третирани со статин кои го немале целното ниво на LDL-C на почетокот (~82%), значајно поголем број на пациенти рандомизирани на езетимиб го достигнале целното ниво на холестерол на крајот на студијата, во споредба со пациентите третирани со плацебо, 72% и 19%, соодветно. Соодветните редукции на LDL-C биле значајно различни (25% и 4% за езетимиб наспроти плацебо, соодветно). Исто така, езетимиб, кога и бил додаден на веќе постоечката статинска терапија, значајно го намалил нивото на вкупниот-C, Апо В, TG и го зголемил нивото на HDL-C, во споредба со плацебо. Кога езетимиб или плацебо и биле додадени на статинската терапија, дошло до намалување на нивото на просечниот C-реактивен протеин за 10% или 0% од почетните вредности, соодветно.

Во текот на две, двојно слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани, 12-неделни студии кај 1.719 пациенти со примарна хиперхолестеролемија, дозата на езетимиб од 10 mg значајно го намалила вкупниот-C (13%), LDL-C (19%), Апо В (14%) и TG (8%) и го зголемила HDL-C (3%) во споредба со плацебо. Исто така, езетимиб немал влијание врз плазматските концентрации на липосолубилните витамини А, D и E, немал влијание на протромбинското време и, како и другите лекови за намалување на липиди, не го нарушил создавањето на адренокортикалните стероидни хормони.

Во една мултицентрична, двојно слепа, контролирана клиничка студија (ENHANCE), 720 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија биле рандомизирани на терапија со езетимиб 10 mg во комбинација со симвастатин 80 mg (n=357) или само на симвастатин 80 mg (n=363) во период од 2 години. Примарната цел на студијата била да се испита ефектот на комбинацијата на езетимиб/симвастатин врз дебелината на внатрешните слоеви (tunica intima - tunica media) на каротидните артерии (IMT) во споредба со монотерапијата со симвастатин. Влијанието на овој сурогат маркер врз кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет сè уште не е докажано.

Примарната крајна цел, промената на просечната IMT на сите шест каротидни сегменти, не се разликувала значително (p = 0,29) помеѓу двете третирани групи, според мерењата со 2D ехо. При комбинацијата на езетимиб 10 mg и симвастатин 80 mg или при монотерапијата со симвастатин 80 mg, задебелувањето на -интима медија се зголемило за 0,0111 mm и 0,0058 mm, соодветно, во рамки на 2-годишното времетраење на студијата (просечна почетна вредност на каротидната IMT од 0,68 mm и 0,69 mm, соодветно).



Комбинацијата на езитимиб 10 mg со симвастатин 80 mg ги намалила LDL-C, вкупниот-C, Аро В и TG значително повеќе од монотерапијата со симвастатин 80 mg. Процентот на зголемување на HDL-C бил сличен кај двете третирани групи. Несаканите дејства кои биле пријавени за комбинацијата на езитимиб 10 mg со симвастатин 80 mg биле во согласност со нејзиниот познат безбедносен профил.

Педијатриска популација

Во една мултицентрична, двојно слепа, контролирана клиничка студија, 138 пациенти (59 момчиња и 79 девојчиња), на возраст од 6 до 10 години (просечна возраст од 8,3 години) со хетерозиготна фамилијарна или нефамилијарна хиперхолестеролемија (HeFH) со почетни нивоа на LDL-C помеѓу 3,74 и 9,92 mmol/l биле рандомизирани на терапија со езитимиб 10 mg или плацебо во текот на 12 недели.

Во 12-та недела, езитимиб значително го намалил вкупниот-C (-21% наспроти 0%), LDL-C (-28% наспроти -1%), Аро-В (-22% наспроти -1%) и не-HDL-C (-26% наспроти 0%) во споредба со плацебо. Резултатите за двете третирани групи биле слични за TG и HDL-C (-6% наспроти +8%, и +2% наспроти +1%, соодветно).

Во една мултицентрична, двојно слепа, контролирана студија, 142 момчиња (Tanner фаза II и повисоко) и 106 постменархални девојчиња, на возраст од 10 до 17 години (просечна возраст од 14,2 години) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (HeFH) со почетни нивоа на LDL-C помеѓу 4,1 и 10,4 mmol/l биле рандомизирани на терапија со езитимиб 10 mg ко-администриран со симвастатин (10, 20 или 40 mg) или на монотерапија со симвастатин (10, 20 или 40 mg), во тек на 6 недели, на истовремена терапија со езитимиб и симвастатин 40 mg или на монотерапија со 40 mg симвастатин, во следните 27 недели, и продолжена отворена ко-администрација на езитимиб и симвастатин (10 mg, 20 mg, или 40 mg) во наредните 20 недели.

Во 6-та недела, комбинацијата на езитимиб со симвастатин (сите дози) значително го намалила вкупниот-C (38% наспроти 26%), LDL-C (49% наспроти 34%), Аро В (39% наспроти 27%) и не-HDL-C (47% наспроти 33%) во споредба со монотерапијата со симвастатин (сите дози). Резултатите за двете третирани групи биле слични за TG и HDL-C (-17% наспроти -12% и +7% наспроти +6%, соодветно). Во 33-тата недела, резултатите биле конзистентни со оние од 6-тата недела и значително повеќе пациенти кои ја примале комбинацијата на езитимиб и 40 mg симвастатин (62%) го достигнале идеалното целно ниво на LDL-C на NCEP AАP (<2,8 mmol/L [110 mg/dL]) во споредба со оние кои примале само 40 mg симвастатин (25%). Во 53-тата недела, на крајот на отвореното продолжување, биле задржани ефектите врз липидните параметри.

Безбедноста и ефикасноста на ко-администрацијата на езитимиб со дози на симвастатин повисоки од 40 mg на ден не биле испитувани кај педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години. Безбедноста и ефикасноста на ко-администрацијата на езитимиб со симвастатин не биле испитувани кај педијатриски пациенти на возраст под 10 години.

Не е проучена долгорочната ефикасност на терапијата со езитимиб кај пациенти на возраст под 17 години во однос на намалувањето на морбидитетот и морталитетот во зрелоста.

Превенција на кардиоваскуларни настани

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) студијата е една мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа студија за активна контрола на 18.144 пациенти кои се вклучиле на студијата во рок од 10 дена од хоспитализацијата поради акутен коронарен синдром (ACS или акутен миокарден инфаркт [MI] или нестабилна ангина [UA]). Пациентите имале нивоа на LDL-C ≤ 125 mg/dL ($\leq 3,2$ mmol / L) за време на презентацијата на ACS доколку не земале терапија за намалување на липидите, или ≤ 100 mg/dL ($\leq 2,6$ mmol/L) доколку примале терапија за намалување на липидите. Сите пациенти биле рандомизирани во сооднос 1:1, на група третирана со комбинација на езитимиб/симвастатин 10/40 mg (n=9067), или на група третирана само со симвастатин 40 mg (n = 9077), и биле просечно следени во



траење од 6,0 години.

Пациентите имале просечна возраст од 63,6 години; 76% биле мажи, 84% белци, а 27% дијабетичари. Просечната вредност на LDL-C за време на настанот кој бил испитуван во студијата била 80 mg/dL (2,1 mmol/L) за пациентите на терапија за намалување на липидите (n=6390) и 101 mg/dL (2,6 mmol/L) за пациентите кои не примале претходно терапија за намалување на липидите (n = 11594). Пред хоспитализацијата заради потврден ACS, 34% од пациентите биле на статинска терапија. За една година, просечното ниво на LDL-C кај пациентите кои ја продолжиле терапијата изнесувало 53,2 mg/dL (1,4 mmol/l) за групата третирана со езетимиб/симвастатин и 69,9 mg/dL (1,8 mmol/l) за групата на монотерапија со симвастатин. Липидните вредности генерално биле непроменети кај пациентите кои останале на проучуваната терапија.

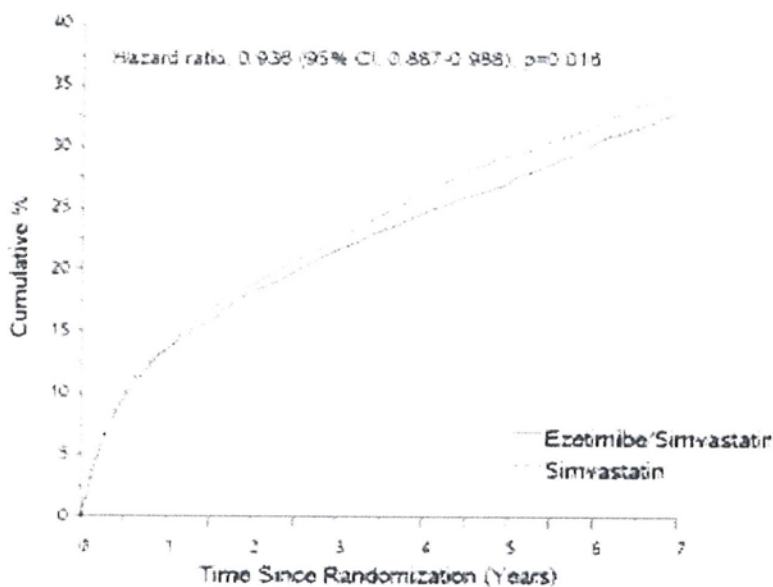
Примарната крајна цел била составена од одредувањето на кардиоваскуларна смрт, големи коронарни настани (МСЕ, дефиниран како нефатален миокарден инфаркт, документирана нестабилна ангина за која била потребна хоспитализација или која било коронарна реваскуларизација која се случила најмалку 30 дена по рандомизираната терапија) и нефатален мозочен удар. Студијата покажа дека третманот со езетимиб при ко-администрација со симвастатин обезбедува дополнителна корист во намалувањето на примарната композитна крајна цел составена од кардиоваскуларна смрт, МСЕ и нефатален мозочен удар во споредба со симвастатин како монотерапија (релативно намалување на ризикот од 6,4%, $p=0,016$). До примарната крајна цел дошло кај 2572 од 9067 пациенти (7-годишна Каплан-Мејер [KM] стапка од 32,72%) во групата третирана со езетимиб/симвастатин и кај 2742 од 9077 пациенти (7-годишна KM стапка од 34,67%) кај групата третирана само со симвастатин. (Погледнете во Слика 1 и Табела 1.) Оваа дополнителна корист се очекува да биде слична при ко-администрација на други статини кои се докажани како ефективни во намалувањето на ризикот од кардиоваскуларни настани. Вкупната смртност кај оваа група со висок ризик била непроменета (погледнете во Табела 1).

Била забележана севкупна корист во однос на сите видови на мозочни удари. Сепак, било забележано мало незначително зголемување на хеморагичниот мозочен удар во групата на комбинирана терапија со езетимиб и симвастатин, во споредба со групата третирана со симвастатин како монотерапија (погледнете во Табела 1). Ризикот од хеморагичен мозочен удар при истовремената терапија со езетимиб и високо потентни статини не бил проучуван при испитувањата на исходите од долготрајната терапија.

Ефектот на терапијата со езетимиб/симвастатин вообичаено бил во согласност со вкупните резултати кај многу подгрупи, вклучувајќи ги и полот, возраста, расата, медицинската историја на дијабетес мелитус, почетните нивоа на липидите, претходната терапија со статини, претходниот мозочен удар и хипертензијата.

Слика 1: Ефект на езетимиб/симвастатин на примарната композитна крајна цел составена од кардиоваскуларна смрт, голем коронарен настан или нефатален мозочен удар





Subjects at risk								
Ezetimibe/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Табела 1

Големи кардиоваскуларни настани според третирана група кај сите рандомизирани пациенти во IMPROVE-IT

Исход	Езетимиб/Симвастатин 10/40 mg ^a (N=9067)		Симвастатин 40 m ^{gb} (N=9077)		Однос на ризик (95% CI)	p- вредност
	n	K-M % ^c	n	K-M % c		
Примарна композитна цел за одредување на ефикасност						
(кардиоваскуларна смрт, големи коронарни настани и нефатален удар)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Секундарни композитни цели за одредување на ефикасност						
Смрт од коронарна срцева болест, нефатален миокарден инфаркт, итна коронарна реваскуларизација по 30 дена	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Големи коронарни настани, нефатален удар, смрт (сите причини)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Кардиоваскуларната смрт, нефатален МИ, нестабилна ангина за која е потребна хоспитализација, секоја реваскуларизација, нефатален мозочен удар	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Компоненти на примарна композитна цел и избрани цели за одредување на ефикасност (прва појава на одреден настан во било кое време)						
Кардиоваскуларна смрт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997

Голем коронарен настан:						
Не-фатален миокарден инфаркт	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Нестабилна ангина за која е потребна хоспитализација	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Коронарна реваскуларизација по 30 дена	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Не-фатален мозочен удар	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Сите миокардни инфаркти (фатални и не-фатални)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Сите мозочни удари (фатални и не-фатални)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Не-хеморагичен удар ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Хеморагичен удар	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Смрт поради било која причина	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a Кај 6% дозата на езетимиб/симвастатин била зголемена на 10/80 mg.

^b Кај 27% дозата на симвастатин била зголемена на 80 mg.

^c Каплан-Мејер проценка на 7-ма година.

^d Вклучува исхемичен мозочен удар или мозочен удар од неопределен тип.

Превенција на големи васкуларни настани при хронична бубрежна болест (ХББ)

Студијата за срцева и ренална заштита (SHARP) е една мулти-национална, рандомизирана, плацебо-контролирана, двојно слепа студија спроведена кај 9438 пациенти со хронична бубрежна болест, од кои третина биле на дијализа на почетокот на студијата. Вкупно 4650 пациенти биле рандомизирани на комбинација на фиксни дози на езетимиб 10 mg со симвастатин 20 mg и 4620 биле рандомизирани на плацебо, и биле следени во просек од 4,9 години. Пациентите биле на просечна возраст од 62 години, 63% биле мажи, 72% белци, 23% дијабетичари, додека за оние кои не се на дијализа, просечната проценета стапка на гломеруларна филтрација (eGFR) изнесувала 26,5 ml/min/1,73 m². Немало критериуми во однос на липидите за влез во студијата. Средното ниво на LDL-C на почетокот било 108 mg/dL. По една година, вклучувајќи ги и пациентите кои веќе не го земале проучуваниот лек, LDL-C бил намален за 26% во однос на плацебо, при монотерапијата со симвастатин од 20 mg и 38% при комбинирана терапија со езетимиб 10 mg и симвастатин 20 mg.

Примарната споредба наведена во протоколот на SHARP била анализа на потребата за лекување на "главни васкуларни настани - MVE" (MVE, дефинирани како нефатален МИ или срцева смрт, мозочен удар или која било постапка на реваскуларизација) само кај оние пациенти кои првично биле рандомизирани на групи третирани со езетимиб во комбинација со симвастатин (n = 4193) или со плацебо (n = 4191). Во секундарните анализи биле вклучени истите композитни цели анализирани за целосната рандомизирана кохортна студија (на почетокот на студијата или на 1-вата година) на комбинацијата на езетимиб со симвастатин (n = 4650) или плацебо (n = 4620), како и компонентите на оваа композитна цел.

Примарната анализа на крајната цел покажа дека езетимиб во комбинација со симвастатин значително го намалува ризикот од појава на големи васкуларни настани (749 пациенти со настани во плацебо групата наспроти 639 во групата третирана со комбинација на езетимиб и симвастатин) со релативно намалување на ризикот од 16% ($p = 0.001$).

Сепак, една вака дизајнирана студија не овозможила да се одреди посебниот придонес на езетимиб како поединечен лек во однос на ефикасноста за значително намалување на ризикот од појава на големи васкуларни настани кај пациенти со ХББ.

Поединечните компоненти на MVE кај сите рандомизирани пациенти се прикажани во Табела 2. Комбинацијата на езетимиб со симвастатин значително го намалува ризикот од мозочен удар и било каква реваскуларизација, со незначителни нумерички разлики во корист на комбинацијата на езетимиб и симвастатин во однос на нефаталниот МИ и срцевата смрт.

Табела 2

Големи васкуларни настани според третирана група кај сите рандомизирани пациенти во SHARP

Исход	Езетимиб 10 mg комбиниран со симвастатин 20 mg (N=4650)	Плацебо (N=4620)	Однос на ризик (95% CI)	p-вредност
Големи васкуларни настани	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Нефатален МИ	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Срцева смрт	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Било кој мозочен удар	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Не-хеморагичен удар	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Хеморагичен удар	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Било која реваскуларизација	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Големи атеросклерозни настани (MAE) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Анализа на потреба за лекување на сите пациенти учесници во SHARP, рандомизирани на езетимиб во комбинација со симвастатин или на плацебо, на почетокот или во 1-вата година

^b MAE; дефиниран како збир од нефатален миокарден инфаркт, коронарна смрт, не-хеморагичен удар или било која реваскуларизација.

Апсолутното намалување на LDL-холестеролот постигнато со комбинацијата на езетимиб и симвастатин било пониско кај пациенти со пониско почетно ниво на LDL-C ($<2,5$ mmol/l) и кај пациенти кои на почетокот биле на дијализа, во споредба со другите пациенти, така што и соодветните намалувања на ризикот кај овие две групи биле намалени.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (HoFH)

Во една двојно слепа, рандомизирана, 12-неделна студија учествувале 50 пациенти со клиничка и/или генотипска дијагноза на HoFH, кои примале аторвастатин или симвастатин (40 mg) со или без истовремена LDL афереза. Ко-администрацијата на езетимиб со аторвастатин (40 или 80 mg) или симвастатин (40 или 80 mg), значително го намалила LDL-C за 15% во споредба со зголемување на дозата на симвастатин или аторвастатин од 40 до 80 mg при монотерапија.



Аортна стеноза

Студијата “Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS)” е една мултицентрична, двојно слепа, плацебо-контролирана студија со просечно времетраење од 4,4 години, и таа била спроведена кај 1873 пациенти со асимптоматска аортна стеноза (AS), документирана со Доплер апарат со измерена брзина на аортен проток во опсег од 2,5 до 4,0 m/s. Земале учество само пациентите за кои се сметало дека не им е потребен третман со статини, за да се намали ризикот од појава на атеросклеротично кардиоваскуларно заболување. Пациентите биле рандомизирани во сооднос 1:1 на терапија со плацебо или на комбинација на езетимиб 10 mg и симвастатин 40 mg на ден.

Примарната крајна цел се состоела од главните кардиоваскуларни настани (MCE) кои вклучувале кардиоваскуларна смрт, операција за замена на аортална валвула (AVR), конгестивна срцева слабост (CHF) како резултат на прогресија на AS, нефатален миокарден инфаркт, коронарен артериски байпас графт (CABG), перкутана коронарна интервенција (PCI), хоспитализација поради нестабилна ангина и не-хеморагичен мозочен удар. Клучните секундарни крајни цели беа збир од подгрупи од категории на настани дефинирани како примарна крајна цел.

Во споредба со плацебо, комбинацијата на езетимиб/симвастатин 10/40 mg не го намалила ризикот од појава на голем кардиоваскуларен настан.

До примарниот исход дошло кај 333 пациенти (35,3%) во групата третирана со езетимиб/симвастатин и кај 355 пациенти (38,2%) во групата на плацебо (однос на ризик во групата третирана со езетимиб/симвастатин, 0,96; 95%, интервал на доверба, 0,83-1,12; $p = 0,59$). Замена на аортната валвула била извршена кај 267 пациенти (28,3%) во групата третирана со езетимиб/симвастатин и кај 278 пациенти (29,9%) во групата на плацебо (однос на ризик, 1,00; 95% CI, 0,84-1,18, $p = 0,97$). Кај помалку пациенти во групата третирана со езетимиб/симвастатин ($n = 148$) дошло до појава на исхемични кардиоваскуларни настани отколку кај плацебо групата ($n = 187$) (однос на ризик, 0,78; 95% CI, 0,63-0,97, $p = 0,02$), главно поради помалиот број на пациенти на кои им бил извршен коронарен артериски байпас графт.

Карцином се појавил почесто кај групата третирана со езетимиб/симвастатин (105 наспроти 70, $p = 0,01$). Клиничкото значење на овој наод не е познато, поради тоа што во поголемото SHARP испитување, вкупниот број на пациенти со појава на било каков инцидентен карцином (438 од групата на езетимиб/симвастатин наспроти 439 од групата на плацебо) не се разликувал. Покрај тоа, во испитувањето IMPROVE-IT, вкупниот број на пациенти со појава на било каков нов малигнитет (853 во групата на езетимиб/симвастатин наспроти 863 во групата на симвастатин) не се разликувал значително, и затоа наодот од испитувањето SEAS не може да биде потврден од испитувањата SHARP или IMPROVE-IT.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална администрација, езетимиб брзо се апсорбира и конјугира во фармаколошки активен фенолен глукуронид (езетимиб-глукуронид). Просечните максимални плазматски концентрации (C_{max}) на езетимиб-глукуронид се појавуваат по 1 до 2 часа, додека на езетимиб по 4 до 12 часа. Апсолутната биорасположливост на езетимибот не може да се утврди, поради тоа што тој практично не може да се раствори во водена средина соодветна за инјекции. Истовременото земање на храна (високо калорични или некалорични оброци) не влијае врз биорасположливоста на езетимиб кога се администрира во форма на таблети од 10 mg. Лекот Езолета може да се зема со или без храна.

Дистрибуција

Езетимиб и езетимиб-глукуронид се карактеризираат со 99,7% и 88 до 92% врзување за плазматските протеини, соодветно.

Биотрансформација

Езетимиб примарно се метаболизира во тенкото црево и црниот дроб по пат на глюкуронидна конјугација (реакција од фаза II) со последователна билијарна екскреција. Минимален оксидативен метаболизам (реакција од фаза I) бил забележан кај сите испитувани видови. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се главните супстанции на лекот кои можат да се детектираат во плазмата и тие претставуваат приближно 10 до 20% и 80 до 90% од вкупната количина на лекот во плазмата, соодветно. И езетимиб и езетимиб-глюкуронид бавно се елиминираат од плазмата со докажано значајно ентерохепатално рециклирање. Полуживотот на езетимиб и езетимиб-глюкуронид изнесува приближно 22 часа.

Елиминација

По перорална администрација на доза од 20 mg на радиоактивен ^{14}C езетимиб, приближно 93% од вкупната радиоактивност на администрираниот езетимиб била пронајдена во плазмата. Околу 78% и 11% од администрираната радиоактивност била пронајдена во фецесот и урината, соодветно, за време на 10-дневниот период на земање на примероци. По изминување на период од 48 часа повеќе не можат да се детектираат мерливи нивоа на радиоактивност во плазмата.

ПОСЕБНИ ПОПУЛАЦИИ

Деца и адолесценти

Фармакокинетиката на езетимиб кај децата на возраст од 6 години или постари е слична на фармакокинетиката кај возрасните. Не се достапни фармакокинетски податоци за педијатриската популација на возраст под 6 години. Клиничкото искуство кај педијатриски и адолесцентни пациенти вклучува пациенти со HoFH или HeFH.

Постари лица

Плазматските концентрации на вкупниот езетимиб се приближно 2 пати повисоки кај постарите лица (на возраст над 65 години) во споредба со помладите (на возраст од 18 до 45 години). Редукцијата на нивото на LDL-C и безбедносниот профил помеѓу постарите и помладите субјекти третирани со лекот Езолета се споредливи. Поради тоа, не е потребно прилагодување на дозата кај постарите лица.

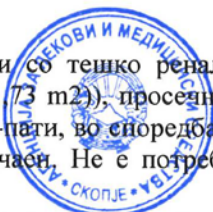
Хепатална инсуфициенција

По администрација на единечна доза езетимиб од 10 mg, просечната вредност на AUC за вкупниот езетимиб била зголемена за приближно 1,7-пати кај пациентите со блага хепатална инсуфициенција (Child Pugh резултат од 5 или 6), во споредба со здравите испитаници. Во 14-дневната студија со повеќекратна доза (10 mg дневно) кај пациенти со умерена хепатална инсуфициенција (Child Pugh резултат од 7 до 9), просечната вредност на AUC на вкупниот езетимиб се зголемила за приближно 4-пати, на 1-от Ден и 14-от Ден, во споредба со здрави субјекти. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага хепатална инсуфициенција. Поради тоа што не е познато влијанието на зголемената изложеност на езетимиб кај пациентите со умерена или тешка хепатална инсуфициенција (Child Pugh резултат > 9), кај овие пациенти употребата на лекот Езолета не се препорачува (погледнете во точка 4.4).

Ренална инсуфициенција

По администрација на единечна доза езетимиб од 10 mg кај пациенти со тешко ренално заболување (n=8; просечен CrCl понизок од 0,5 ml/s/1,73 m² (30 ml/min/1,73 m²)), просечната вредност на AUC на вкупниот езетимиб била зголемена за приближно 1,5-пати, во споредба со здравите испитаници (n=9). Овој резултат не се смета за клинички значаен. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренални нарушувања.

Во оваа студија, кај еден пациент (со пост-ренална трансплантација кој бил третиран со повеќе лекови, вклучувајќи го и циклоспорин), се појавила 12-кратна зголемена изложеност на вкупниот езетимиб.



Пол

Плазматските концентрации на вкупниот езетимиб се малку повисоки (околу 20%) кај жените, во споредба со мажите. Редукцијата на LDL-C и безбедносниот профил помеѓу мажите и жените кои се на терапија со езетимиб се споредливи. Поради тоа, не е потребно прилагодување на дозата во зависност од полот.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во студиите на животни за хроничната токсичност на езетимиб, не биле идентификувани целни органи кои се подложни на токсични ефекти. Кај кучиња, кои биле третирани со езетимиб во период од 4 недели (0,03 mg/kg/дневно или повеќе), концентрацијата на холестерол во жолчниот канал била зголемена за фактор во опсег од 2,5 до 3,5. Сепак, во едногодишната студија кај кучиња на кои им биле давани дози до 300 mg/kg/дневно, не била забележана зголемена инциденца на холелитијаза или други хепатобилијарни ефекти. Не е познато значењето на овие податоци за луѓето. Не може да се исклучи постоење на литоген ризик поврзан со терапевската употреба на езетимиб.

Во студиите на ко-администрација со езетимиб и статини, биле забележани токсични ефекти кои се типично поврзани со употребата на статини. Некои од овие токсични ефекти биле поизразени во споредба со ефектите забележани при примена на монотерапија со статин. Ова се должи на фармакокинетските и фармакодинамските интеракции до кои доаѓа за време на истовремената терапија. Вакви интеракции не биле забележани во клиничките студии.

Кај стаорците била забележана појава на миопатија, но само по изложување на дози кои биле неколку пати повисоки од терапевската доза кај луѓето (приближно 20 пати повисоки од вредноста на AUC за статините и 500 до 2.000 пати од вредноста на AUC за активните метаболити).

Во серијата на *in vivo* и *in vitro* анализи, езетимиб како монотерапија или ко-администриран со статини, не покажал генотоксичен потенцијал. Долготрајните испитувања на канцерогеноста на езетимиб биле негативни.

Езетимиб немал влијание врз плодноста на мажјаците и женките стаорци, не бил тератоген кај стаорците или зајациите, ниту пак имал влијание врз пренаталниот или постнаталниот развој. Езетимиб ја преминува плацентата кај бремени стаорци и зајаци на кои им биле давани повеќекратни дози од 1.000 mg/kg/дневно. Ко-администрацијата на езетимиб и статини не била тератогена кај стаорци. Кај бремени зајаци, бил забележани мал број на скелетни деформитети. Истовремената администрација на езетимиб со ловастатин, резултирала со појава на ембрио-фетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

натриум лаурилсулфат
повидон K30
манитол (E421)
кроскармелоза натриум (E468)
микрокристална целулоза (E460)
натриум стеарил фумарат.

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување



Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Лекот Езолета е достапен во картонски пакувања со 30 таблети во блистери.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

24.06/2010

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2018

