

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tezzimi 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 64,1 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé nebo téměř bílé, oválné tablety (7,4 mm x 4,0 mm) s vyraženým "10" na jedné straně a „EZT“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Přípravek Tezzimi podávaný současně s inhibitorem reduktázy HMG-CoA (statinem) je indikován jako přídatná léčba k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých není dostatečná odpověď na léčbu samotným statinem.

Přípravek Tezzimi v monoterapii je indikován jako přídatná léčba k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých je statin považován za nevhodný nebo není tolerován.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Tezzimi je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), a to je-li přidán k už probíhající léčbě statinem, nebo je-li jeho užívání zahájeno zároveň se statinem.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Přípravek Tezzimi podávaný současně se statinem je indikován jako přídatná léčba k dietě u pacientů s HoFH. Pacienti mohou dostávat i přídatnou terapii (např. aferézu LDL).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacient musí dodržovat příslušnou hypolipidemickou dietu a musí v této dietě pokračovat i během léčby přípravkem Tezzimi.

Způsob podání je perorální. Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Tezzimi denně. Přípravek Tezzimi může být podáván kteroukoliv denní dobu, s jídlem nebo mezi jídly.

Pokud je Tezzimi přidán ke statinu, mělo by se pokračovat v podávání buď indikované obvyklé počáteční dávky daného statinu, nebo již stanovené vyšší dávky statinu. V tomto případě by měly být zohledněny pokyny pro dávkování konkrétního statinu.

Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze
Přípravek Tezzimi se může podávat zároveň se statinem pro postupné snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze, přínos této kombinace byl prokázán.

Souběžné podávání se sekvestranty žlučových kyselin
Přípravek Tezzimi se má užívat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantů žlučových kyselin.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Léčbu je nutno zahájit pod dohledem specialisty.

Děti a dospívající ve věku ≥ 6 let: Bezpečnost a účinnost ezetimibu u dětí ve věku 6 až 17 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pokud se přípravek Tezzimi podává se statinem, je nutno se obeznámit s pokyny o dávkování statinu u dětí.

Děti < 6 let: Bezpečnost a účinnost ezetimibu u dětí ve věku < 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutno dávku nijak upravovat. Léčba přípravkem Tezzimi se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (Child-Pugh skóre 7 až 9) nebo těžkou (Child-Pugh skóre > 9) poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou renální funkce není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pokud se přípravek Tezzimi podává současně se statinem, seznamte se, prosím, se souhrnem údajů o přípravku příslušného léčivého přípravku.

Terapie přípravkem Tezzimi v kombinaci se statinem je kontraindikována během těhotenství a kojení.

Podávání přípravku Tezzimi současně se statinem je kontraindikováno u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětlitelným přetrvávajícím zvýšením sérových aminotransferáz.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se přípravek Tezzimi podává současně se statinem, seznamte se, prosím, se souhrnem údajů o přípravku příslušného léčivého přípravku.

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích souběžného podávání u pacientů, kteří dostávali ezetimib se statinem, bylo opakovaně pozorováno zvýšení aminotransferáz (≥ 3 násobek horní hranice normálního rozmezí [ULN]). Pokud se přípravek Tezzimi podává současně se statinem, je nutno provést při zahájení terapie jaterní testy a řídit se doporučeními pro daný statin (viz bod 4.8).

Ve studii IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bylo randomizováno 18 144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené kombinací ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg denně ($n = 9\ 067$) nebo 40 mg simvastatinu denně ($n=9\ 077$). Během mediánu sledování 6,0 roku byla incidence následných zvýšení hladin aminotransferáz ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu. (Viz bod 4.8.).

V kontrolované klinické studii, kde bylo více než 9000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně ($n=4650$) nebo do skupiny léčené placebem ($n=4620$) (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence následných zvýšení aminotransferáz ($> 3 \times \text{ULN}$) 0,7 % u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,6 % u placeba (viz bod 4.8).

Kosterní svalstvo

Po uvedení ezetimibu na trh byly popsány případy myopatie a rabdomyolýzy.

Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rabdomyolýzy, užívala současně s ezetimibem i statin. Při monoterapii ezetimibem však byla rabdomyolýza zaznamenána velmi vzácně a velmi vzácně byla zaznamenána i po přidání ezetimibu k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rabdomyolýzy. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) na > 10 násobek horní hranice normálního rozmezí (ULN), je nutno přípravek Tezzimi, všechny statiny a ostatní léky, které pacient současně užívá, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem Tezzimi, je nutno upozornit na riziko myopatie a upozornit je, aby urychleně informovali lékaře o případné nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

Ve studii IMPROVE-IT bylo randomizováno 18144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg denně

(n=9067) nebo 40 mg simvastatinu denně (n=9077). Během mediánu sledování 6,0 roku byla incidence myopatie u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové kreatinkinázy (CK) \geq 10násobek ULN nebo s koncentrací CK \geq 5násobek a zároveň $<$ 10násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK \geq 10násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, \geq 5násobek a zároveň $<$ 10násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo \geq 10 000 IU/l bez prokázaného renálního poškození. (Viz bod 4.8.).

V klinické studii, kde bylo více než 9000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně (n=4650) nebo do skupiny léčené placebem (n=4620) (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence myopatie / rabdomyolýzy 0,2 % u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,1% u placeba (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater se přípravek Tezzimi nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost ezetimibu u pacientů ve věku 6 až 10 let s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií byla vyhodnocována ve 12týdenní placebem-kontrolované klinické studii. Účinky ezetimibu při době léčby $>$ 12 týdnů nebyly u této věkové skupiny studovány (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Ezetimib nebyl studován u pacientů mladších než 6 let věku (viz body 4.2 a 4.8).

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného se simvastatinem pacientům ve věku 10 až 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla hodnocena v kontrolované klinické studii u dospívajících chlapců (Tannerův stupeň II nebo vyšší) a u dívek, které byly alespoň jeden rok po první menstruaci.

V této omezené kontrolované studii obecně nebyl u dospívajících chlapců a dívek zjištěn žádný detekovatelný vliv na růst nebo pohlavní vyzrání, nebo jakýkoli vliv na délku menstruačního cyklu u dívek. Účinky ezetimibu na růst a pohlavní vyzrání při trvání léčby $>$ 33 týdnů však nebyly studovány (viz body 4.2 a 4.8).

Účinnost a bezpečnost přípravku Tezzimi podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyla u dětských pacientů ve věku 10 až 17 let hodnocena.

Bezpečnost a účinnost přípravku Tezzimi podávaného společně se simvastatinem nebyla studována u pediatrických pacientů $<$ 10 let věku (viz body 4.2 a 4.8).

Dlouhodobá účinnost léčby přípravkem Tezzimi u pacientů mladších 17 let na snížení morbidit a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost přípravku Tezzimi podávaného souběžně s fibráty nebyla stanovena.

Při podezření na cholelitiázu je u pacientů léčených přípravkem Tezzimi a fenofibrátem indikováno vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Cyklosporin

Pokud je užíván cyklosporin, je zapotřebí opatrnost při zahájení podávání přípravku Tezzimi. U pacientů užívajících přípravek Tezzimi a cyklosporin je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se Tezzimi přidá k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Pomocná látka

Přípravek Tezzimi obsahuje sodík a laktózu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V předklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib při souběžném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin podávaný současně s ezetimibem neměl na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv.

Antacida

Souběžné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv. Snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Kolestyramin

Souběžné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu lipoproteinů nízké hustoty (LDL-C) se jako důsledek přidání přípravku Tezzimi ke kolestyraminu může touto interakcí oslabit (viz bod 4.2).

Fibráty

U pacientů léčených fenofibrátem a přípravkem Tezzimi si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8).

Při podezření na cholelitiázu je u pacientů léčených přípravkem Tezzimi a fenofibrátem indikováno vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz bod 4.8).

Souběžné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát, v daném pořadí).

Souběžné podávání přípravku Tezzimi s jinými fibráty nebylo hodnoceno.

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluče, které vede k cholelitiáze. V předklinické studii u zvířat zvýšil někdy ezetimib hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči, ne však u všech druhů (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým použitím přípravku Tezzimi nelze vyloučit.

Statiny

Při souběžném podávání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Cyklosporin

Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé dávky 10 mg ezetimibu k 3,4násobnému (rozmezí 2,3-7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n=17). V další studii prováděné u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, se projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve studii se zkříženým uspořádáním (crossover) ve dvou obdobích, která byla provedena s dvanácti zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní současně s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den v průměru k 15% zvětšení plochy cyklosporinu pod křivkou (AUC) (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100 mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Při přidání přípravku Tezzimi k terapii cyklosporinem je třeba dbát opatrnosti. Koncentrace cyklosporinu musí být sledovány u pacientů užívajících Tezzimi a cyklosporin (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Souběžné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii s 12 zdravými dospělými muži. Po uvedení přípravku na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících ezetimib přidáný k warfarinu nebo fluindionu. Pokud je přípravek Tezzimi přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutné adekvátní monitorování INR (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Tezzimi podávaný současně se statinem je kontraindikován během těhotenství a kojení (viz bod 4.3), prosím, seznamte se s SPC konkrétního statinu.

Těhotenství

Přípravek Tezzimi by měl být podáván těhotným ženám, pouze pokud je to nezbytně nutné. Ohledně použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie se zvířaty zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryofetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Tezzimi nesmí být užíván během kojení. Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do mateřského mléka žen.

Fertilita

O vlivu ezetimibu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Pokud však řídíte vozidla nebo ovládáte stroje, měli byste brát v úvahu, že byl hlášen výskyt závratí.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků (klinické studie a zkušenosti po uvedení na trh)

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2396 pacientům, současně se statinem 11308 pacientům nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celkový výskyt uváděných nežádoucích účinků byl podobný u ezetimibu a placebo. Podobně procento ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo u ezetimibu a placebo srovnatelné.

Ezetimib podávaný samostatně nebo současně se statinem

U pacientů léčených ezetimibem (N=2396) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u placebo (N=1159), nebo u pacientů užívajících ezetimib současně se statinem (N=11308) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u statinu podávaného samostatně (N=9361). Poregistrační nežádoucí účinky byly odvozeny z hlášení týkajících se ezetimibu podávaného v monoterapii nebo se statinem.

Četnosti výskytu byly definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Monoterapie ezetimibem		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Vyšetření	zvýšení hladiny ALT a/nebo AST; zvýšení hladiny krevní CPK; zvýšení hladiny gamma-glutamyltransferázy; abnormální hodnoty testu jaterních funkcí	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	méně časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, průjem, flatulence	časté
	dyspepsie, refluxní choroba jícnu, nauzea	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, svalové spazmy, bolest krku	méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	méně časté
Cévní poruchy	návaly horka; hypertenze	méně časté

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	bolest na hrudi, bolest	méně časté
Další nežádoucí účinky při souběžném podávání ezetimibu se statinem		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Vyšetření	zvýšení hladiny ALT a/nebo AST	časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	parestezie	méně časté
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech, gastritida	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	pruritus, vyrážka, kopřivka	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	myalgie	časté
	bolest zad, svalová slabost, bolest v končetinách	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	asténie, periferní edém	méně časté
Poregistrační zkušenosti (se statinem nebo bez něj)		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie	není známo
Poruchy nervového systému	závrať, parestezie	není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe	není známo
Gastrointestinální poruchy	pankreatitida, zácpa	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	erythema multiforme	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	myalgie, myopatie/rabdomyolýza (viz bod 4.4)	není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie	není známo
Poruchy imunitního systému	přecitlivělost, včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému	není známo
Poruchy jater a žlučových cest	hepatitida, cholelitiáza, cholecystitida	není známo
Psychiatrické poruchy	deprese	není známo

Ezetimib podávaný společně s fenofibrátem

Gastrointestinální poruchy: bolest břicha (časté).

V multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů se smíšenou hyperlipidémií se léčilo 625 pacientů po dobu až 12 týdnů a 576 pacientů po dobu až jednoho roku. V této studii 172 pacientů léčených ezetimibem a fenofibrátem dokončilo 12 týdnů léčby a 230 pacientů léčených ezetimibem a fenofibrátem (včetně 109 pacientů, kteří dostávali prvních 12 týdnů ezetimib samostatně) dokončilo 1 rok léčby. Tato studie nebyla provedena k porovnání léčebných skupin podle vzácně se vyskytujících příhod. Výskyt (95% interval spolehlivosti) klinicky významných zvýšení (>3x ULN, opakovaně) sérových aminotransferáz dosáhl po korekci na expozici léčbě při monoterapii fenofibrátem 4,5 % (1,9 - 8,8) a při podávání ezetimibu současně s fenofibrátem 2,7 % (1,2 - 5,4).

Odpovídající výskyt po cholecystektomii dosáhl při monoterapii fenofibrátem 0,6 % (0,0 - 3,1) a při podávání ezetimibu současně s fenofibrátem 1,7 % (0,6 - 4,0), (viz body 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace (6 až 17 let)

Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let věku) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n=138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) pozorováno u 1,1 % (1 pacient) pacientů léčených ezetimibem ve srovnání s 0 % ve skupině léčené placebem. Neobjevilo se žádné zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

V samostatné studii zahrnující dospívající pacienty (10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n=248) byla u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorováno zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, opakovaně) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; ohledně zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN) byly tyto hodnoty v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Tyto studie nejsou vhodné k porovnávání vzácných nežádoucích účinků.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Ve studii IMPROVE-IT (viz bod 5.1), která zahrnovala 18 144 pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem 10/40 mg (n = 9 067, z toho 6 % bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 mg) nebo simvastatinem v dávce 40 mg (n = 9 077, z toho 27 % bylo titrováno na 80 mg simvastatinu), byly bezpečnostní profily během mediánu sledování 6,0 roku podobné. Kvůli výskytu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 10,6 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a 10,1 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence myopatie byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rhabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rhabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo $\geq 10 000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození. Incidence následných zvýšení hladin aminotransferáz (≥ 3 X ULN) byla 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu. (Viz bod 4.4.) Nežádoucí účinky související se žlučníkem byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a u 3,5 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence hospitalizace kvůli cholecystektomii byla v obou skupinách 1,5 %. Rakovina (definovaná jako jakákoli nová malignita) byla během studie diagnostikována u 9,4 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem oproti 9,5 % pacientů léčených simvastatinem.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) (viz bod 5.1), která zahrnovala více než 9000 pacientů léčených fixní dávkou ezetimibu 10 mg v kombinaci se simvastatinem 20 mg denně (n=4650) nebo placebem (n=4620), byly po dobu sledování s mediánem trvání 4,9 roku bezpečnostní profily srovnatelné. V této studii byly zaznamenávány pouze závažné nežádoucí účinky a ukončení léčby kvůli jakýmkoli nežádoucím účinkům. Míry ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků byly srovnatelné (10,4% u pacientů léčených ezetimibem v kombinaci se simvastatinem, 9,8% u pacientů léčených placebem). Incidence myopatie / rhabdomyolýzy byla 0,2% u pacientů léčených ezetimibem v kombinaci se simvastatinem a 0,1% u pacientů léčených placebem. Následné zvýšení aminotransferáz (> 3 x ULN) se vyskytlo u 0,7 % pacientů léčených ezetimibem v kombinaci se simvastatinem v porovnání s 0,6 %

pacientů léčených placebem (viz bod 4.4). V této studii nebyla žádná statisticky významná zvýšení incidence předem specifikovaných nežádoucích účinků, včetně rakoviny (9,4% u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem, 9,5% u placeba), hepatitidy, cholecystektomie nebo komplikací žlučnickových kamenů či pankreatitidy.

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení sérových aminotransferáz (ALT a/nebo AST ≥ 3 násobek ULN, opakovaně) podobná u ezetimibu (0,5 %) i placeba (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem současně se statinem, a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou, a vrátila se po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k normálu (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK $>10x$ ULN hlášena u 4 z 1674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu oproti 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placeba, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rbdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídající kontrolní skupině (placebo nebo samotný statin) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dnů, nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dnů, bylo celkově dobře snášeno.

U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách ezetimibu 5000 mg/kg potkanům a myším a 3000 mg/kg psům pozorována žádná toxicita.

Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem; většina nebyla spojena s nežádoucími příhodami. Hlášené nežádoucí příhody nebyly závažné. V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné látky upravující hladinu lipidů.

ATC kód: C10AX09.

Mechanismus účinku

Přípravek Tezzimi patří do nové skupiny hypolipidemik, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu. Přípravek Tezzimi je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty

žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu.

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a dohromady tyto rozdílné mechanismy zajišťují vzájemně se doplňující snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

Farmakodynamické účinky

Byla provedena řada preklinických studií s cílem zjistit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Přípravek Tezzimi inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triacylglycerolů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tučích rozpustných vitamínů A a D.

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C, a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C.

Užívání ezetimibu zároveň se statinem účinně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze.

Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích ezetimib podávaný buď jako monoterapie nebo současně se statinem významně snižoval celkový cholesterol (total-C), cholesterol s nízkou hustotou lipoproteinu (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) a trigacylglycerolů (TG) a zvyšoval cholesterol s vysokou hustotou lipoproteinu (HDL-C) u pacientů s hypercholesterolemií.

Primární hypercholesterolemie

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo 769 pacientů s hypercholesterolemií, kteří již dostávali statin v monoterapii, a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování hladin cholesterolu (National Cholesterol Education Program - NCEP) - (2,6-4,1 mmol/l, 100-160 mg/dl, podle výchozích charakteristik) randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib 10 mg nebo placebo navíc k již probíhající léčbě statiny.

U pacientů, kteří byli léčeni statiny a neměli při výchozím vyšetření cílovou hodnotu LDL-C (přibližně 82 %), dosáhlo významně více pacientů randomizovaných do skupiny s podáváním ezetimibu svých cílových hodnot LDL-C v závěru studie, ve srovnání s pacienty randomizovanými do skupiny s placebem, a to 72 % (skupina s ezetimibem) a 19 % (skupina s placebem). Odpovídající snížení hladin LDL-C byla značně odlišná (25 % u ezetimibu oproti 4 % u placeba). Navíc ezetimib, přidaný k již probíhající terapii statinem, značně snižuje hladinu celkového cholesterolu, Apo B, TG a zvyšuje HDL-C, ve srovnání s placebem. Ezetimib nebo placebo přidané ke statinové terapii snížily průměrné hodnoty C-reaktivního proteinu o 10 % nebo 0 % vůči výchozí hodnotě, v uvedeném pořadí.

Ve dvou dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích s 1719 pacienty s primární hypercholesterolemií, ezetimib v dávce 10 mg značně snížil, ve srovnání s placebem, hladinu celkového cholesterolu (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %), a zvýšil HDL-C (3 %). Navíc nemá ezetimib žádný vliv na plazmatické koncentrace v tučích rozpustných vitamínů A, D a E, nemá žádný vliv na protrombinový čas a stejně jako ostatní látky snižující lipidy, nenarušuje produkci adrenokortikálního steroidního hormonu.

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované klinické studii (ENHANCE) bylo 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií randomizováno do skupiny užívající po dobu 2 let ezetimib 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg (n=357) nebo pouze simvastatin 80 mg (n=363). Primárním cílem studie bylo zkoumat působení kombinované terapie ezetimib/simvastatin na tloušťku intimy a medie karotické tepny (IMT) ve srovnání s monoterapií simvastatinem. Vliv tohoto náhradního markeru na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stále není prokázán.

Primární cílový ukazatel, kterým byla změna průměrného IMT všech šesti segmentů karotidy měřená B-ultrazvukem, se u dvou léčených skupin významně nelišil ($p=0,29$). Během dvouletého trvání studie se hodnota tloušťky intimy a medie zvětšila o 0,0111 mm u ezetimibu 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg a o 0,0058 mm u samostatně podávaného simvastatinu v dávce 80 mg (průměrná počáteční hodnota IMT karotidy byla 0,68 mm, resp. 0,69 mm).

Ezetimib v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg významně více snížil LDL-C, celkový cholesterol, Apo B, a TG než samotná dávka 80 mg simvastatinu. Procentuální zvýšení HDL-C bylo obdobné u obou léčených skupin. Nežádoucí účinky hlášené pro dávku 10 mg ezetimibu v kombinaci s 80 mg simvastatinu odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu ezetimibu.

Pediatrická populace

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované studii bylo 138 pacientů (59 chlapců a 79 dívek) ve věku 6 až 10 let (střední hodnota věku 8,3 roku) s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (HeFH, Heterozygous familial hypercholesterolaemia) s výchozími hladinami LDL-C mezi 3,74 a 9,92 mmol/l randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem, nebo placebem po dobu 12 týdnů.

Ve 12. týdnu ezetimib v porovnání s placebem významně snižoval celkový cholesterol (-21 % vs. 0 %), LDL-C (-28 % vs. -1 %), Apo-B (-22 % vs. -1 %) a non-HDL-C (-26 % vs. 0 %). Výsledky obou léčebných skupin byly pro TG a HDL-C podobné (-6 % vs +8 %, a +2 % vs. +1 %, v uvedeném pořadí).

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované studii bylo 142 chlapců (Tannerův stupeň II a vyšší) a 106 dívek po první menstruaci, ve věku 10 až 17 let (střední hodnota věku 14,2 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) s výchozími hodnotami LDL-C mezi 4,1 a 10,4 mmol/l, randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) nebo do skupiny léčené simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) samotným po dobu 6 týdnů, do skupiny léčené kombinací ezetimib a 40 mg simvastatinu nebo do skupiny léčené 40 mg simvastatinu samotného po dobu dalších 27 týdnů a do skupiny léčené v otevřeném uspořádání ezetimibem a simvastatinem (10 mg, 20 mg nebo 40 mg) po následujících 20 týdnů.

V 6. týdnu ezetimib v kombinaci se simvastatinem (všechny dávky) v porovnání se simvastatinem (všechny dávky) samotným významně snižoval celkový cholesterol (38 % oproti 26 %), LDL-C (49 % oproti 34 %), Apo B (39 % oproti 27 %) a non-HDL-C (47 % oproti 33 %). Výsledky TG a HDL-C (-17 % oproti -12 % a +7 % oproti +6 %, v uvedeném pořadí) byly u obou skupin podobné.

Ve 33. týdnu výsledky odpovídaly výsledkům v 6. týdnu, přičemž významně více pacientů léčených kombinací ezetimib a 40 mg simvastatinu (62 %) dosáhlo ideálního cíle NCEP AAP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) ohledně LDL-C v porovnání s pacienty léčenými 40 mg simvastatinu (25 %). V 53. týdnu, což byl konec otevřeného prodloužení studie, byly účinky na parametry lipidů zachovány.

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyla u dětských pacientů ve věku 10 až 17 let hodnocena. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného současně se simvastatinem nebyla u pediatrických pacientů ve věku < 10 let studována.

Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let ohledně snižování morbidity a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Prevence kardiovaskulárních příhod

IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) byla multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená studie s aktivním komparátorem, do níž bylo zařazeno 18 144 pacientů během 10 dnů po hospitalizaci kvůli akutnímu koronárnímu syndromu (AKS; buď infarktu myokardu, nebo nestabilní angině pectoris). Hladina LDL-C při projevení AKS byla $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl) u pacientů, kteří neužívali hypolipidemickou léčbu, nebo $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu. Všichni pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10/40 mg (n = 9 067) nebo simvastatinem 40 mg (n = 9 077) a sledováni po mediánu doby sledování 6,0 roku.

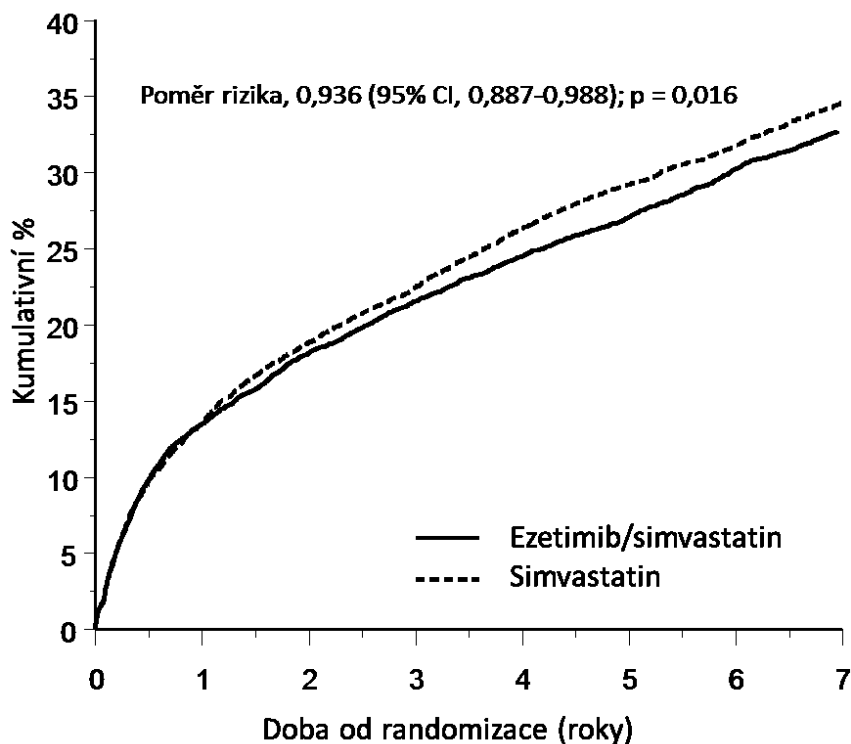
Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390), a 2,6 mmol/l (101 mg/dl) u těch, kteří předtím nedostávali hypolipidemickou léčbu (n = 11 594). Před hospitalizací kvůli příhodě AKS kvalifikující ke vstupu do studie užívalo 34 % pacientů statin. Po jednom roce byla průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) ve skupině s ezetimibem/simvastatinem a 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) ve skupině se samotným simvastatinem. Hladiny lipidů byly obecně získány u pacientů, kteří pokračovali v léčbě v rámci studie.

Primárním cílovým ukazatelem byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody (definované jako nefatální infarkt myokardu, popsaná nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, nebo jakákoli koronární revaskularizace prováděná nejméně 30 dní po randomizaci) a nefatální cévní mozkovou příhodu. Studie prokázala, že léčba ezetimibem přidaným k simvastatinu ve srovnání se samotným simvastatinem poskytuje rostoucí přínos ve formě snížení výskytu primárního cílového ukazatele složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozkové příhody (relativní snížení rizika je 6,4 %, p = 0,016). Primární cílový ukazatel se vyskytl u 2 572 z 9 067 pacientů ze skupiny s ezetimibem/simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle Kaplan-Meierovy (KM) metody 32,72 %) a u 2 742 z 9 077 pacientů ze skupiny se samotným simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle KM metody 34,67 %). (Viz Graf 1 a Tabulka 1.) Předpokládá se, že podobný rostoucí přínos poskytuje také kombinace s jinými statiny účinnými ve snižování rizika kardiovaskulárních příhod. Celková úmrtnost se v této vysoce rizikové skupině nezměnila (viz Tabulka 1).

Ve studii byl pozorován celkový přínos pro všechny typy cévní mozkové příhody, nicméně bylo zaznamenáno malé nesignifikantní zvýšení rizika u hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným simvastatinem (viz Tabulka 1). Riziko hemoragické cévní mozkové příhody pro ezetimib podávaný se statiny s vyšší účinností nebylo hodnoceno v dlouhodobých studiích.

Léčebný účinek kombinace ezetimib/simvastatin byl obecně konzistentní napříč celkovými výsledky mnoha podskupin, dělených podle pohlaví, věku, rasy, diabetu mellitu v anamnéze, počáteční hladiny lipidů, předchozí léčby statiny, cévní mozkové příhody v anamnéze a hypertenze.

Graf 1: Účinek ezetimibu/simvastatinu na primární cílový ukazatel složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody nebo nefatální cévní mozkové příhody



Subjekty s KV rizikem

Ezetimib/simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301	1 906
Simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284	1 857

Tabulka 1

Velké kardiovaskulární příhody podle skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg ^a (N=9067)		Simvastatin 40 mg ^b (N=9077)		Poměr rizika (95% CI)	p-hodnota
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primární složený cílový ukazatel účinnosti						
(Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016

Sekundární složený cílový ukazatel účinnosti						
Úmrtí z důvodu ICHS, nefatální infarkt myokardu, urgentní koronární revaskularizace po 30 dnech	1322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Velká koronární příhoda, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí (z jakékoli příčiny)	3089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, jakákoli revaskularizace, nefatální cévní mozková příhoda	2716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Složky primárního složeného cílového ukazatele a vybrané cílové ukazatele účinnosti (první výskyt dané příhody v jakékoli chvíli)						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Velká koronární příhoda:						
Nefatální infarkt myokardu	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronární revaskularizace po 30 dnech	1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

Infarkt myokardu (fatální i nefatální)	977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800,0,950)	0,002
Cévní mozková příhoda (fatální i nefatální)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Nehemoragická cévní mozková příhoda ^d	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemoragická cévní mozková příhoda	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Úmrtí z jakékoli příčiny	1215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 mg.

^b 27 % pacientů bylo titrováno na simvastatin 80 mg.

^c Kaplan-Meierův odhad pro 7 let.

^d zahrnuje ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo cévní mozkovou příhodu neurčeného typu.

Prevence velkých cévních příhod při chronickém onemocnění ledvin

Studie "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP) byla mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studií provedenou na 9438 pacientech s chronickým onemocněním ledvin, z nichž třetina byla při zahájení studie na dialýze. Do skupiny léčené ezetimibem v dávce 10 mg se simvastatinem v dávce 20 mg bylo randomizováno celkem 4650 pacientů a do skupiny léčené placebem 4620 pacientů, přičemž tito pacienti byli sledováni po mediánu doby 4,9 let. Střední hodnota věku pacientů byla 62 let, přičemž 63 % z nich byli muži, 72 % běloši, 23 % diabetici, přičemž u těch pacientů, kteří nebyli na dialýze, byla střední hodnota odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR)

26,5 ml/min/1,73 m². Kritéria pro zařazení týkající se lipidů nebyla stanovena. Střední hodnota LDL-C při zařazení byla 108 mg/dl. Po jednom roce, a to i u pacientů, kteří již nepodstupovali hodnocenou léčbu, došlo v porovnání s placebem ke snížení LDL-C o 26 % u simvastatinu 20 mg samotného a o 38 % u ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg.

Primární porovnání specifikované v protokolu studie SHARP byla analýza léčených dle záměru (intention to treat analysis) s ohledem na "velké cévní příhody" (definované jako nefatální infarkt myokardu nebo srdeční smrt, cévní mozková příhoda nebo revaskularizační procedura) pouze u těch pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené ezetimibem v kombinaci se simvastatinem (n=4193) nebo placebem (n=4191). Sekundární analýzy zahrnovaly stejné složené kritérium analyzované u celé kohorty randomizované (na začátku studie nebo po 1 roce) do skupiny léčené ezetimibem se simvastatinem (n=4650) nebo placebem (n=4620), stejně jako komponenty tohoto složeného kritéria.

Analýza primárních kritérií hodnocení prokázala, že ezetimib se simvastatinem významně snižoval riziko velkých cévních příhod (749 pacientů s příhodami ve skupině léčené placebem vs. 639 ve skupině léčené ezetimibem a simvastatinem) s relativním snížením rizika 16 % (p=0,001).

Uspořádání této studie nicméně neumožnilo zjistit samostatný příspěvek monokomponentního ezetimibu k účinnosti, jež vedla k významnému snížení rizika velkých cévních příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Jednotlivé složky velké cévní příhody u všech randomizovaných pacientů jsou uvedeny v Tabulce 1. Ezetimib v kombinaci se simvastatinem významně snižoval riziko cévní mozkové příhody a jakékoli revaskularizace při nevýznamných numerických rozdílech upřednostňujících ezetimib v kombinaci se simvastatinem při nefatálním infarktu myokardu a srdeční smrti.

Tabulka 2

Velké cévní příhody dle léčené skupiny u všech randomizovaných pacientů ve studii SHARP^a

Výsledek	Ezetimib 10 mg kombinovaný se simvastatinem 20 mg (n=4650)	Placebo (n=4620)	Poměr rizik (95% CI)	P-hodnota
Velké cévní příhody	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nefatální IM	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Srdeční smrt	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jakákoli cévní mozková příhoda	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragická cévní mozková příhoda	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragická cévní mozková příhoda	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jakákoli revaskularizace	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Velké aterosklerotické příhody ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analýza podle léčebného záměru (Intention-to-treat analysis) u všech pacientů studie SHARP randomizovaných do skupiny léčené ezetimibem v kombinaci se simvastatinem nebo placebem buď na začátku studie nebo po 1 roce.

^b Velké cévní příhody; definovány jako složené kritérium zahrnující nefatální infarkt myokardu, koronární smrt, nehemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo jakoukoli revaskularizaci.

Absolutní snížení LDL cholesterolu dosažené pomocí ezetimibu kombinovaného se simvastatinem bylo nižší u pacientů s nižšími výchozími hodnotami LDL-C (< 2,5 mmol/l) a u pacientů, kteří byli při vstupu do studie na dialýze, než u ostatních pacientů, přičemž odpovídající snížení rizika u těchto dvou skupin bylo oslabeno.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Do dvojitě zaslepené, randomizované 12týdenní studie bylo zařazeno 50 pacientů s klinickou a/nebo genotypovou diagnózou HoFH, kteří dostávali atorvastatin nebo simvastatin (40 mg), se současnou aferézou LDL nebo bez ní. Ezetimib podávaný spolu s atorvastatinem (40 nebo 80 mg) nebo se simvastatinem (40 nebo 80 mg) snížil, ve srovnání se zvýšením dávky simvastatinu nebo atorvastatinu v monoterapii ze 40 na 80 mg, statisticky významně LDL-C o 15 %.

Aortální stenóza

Multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie „Simvastatin a ezetimib k léčbě aortální stenózy“ (SEAS) s mediánem trvání 4,4 roku se uskutečnila u 1873 pacientů s asymptomatickou aortální stenózou (AS) zdokumentovanou pomocí Dopplerova měření maximální rychlosti proudění aortou v rozmezí 2,5 až 4,0 m/s. Do studie byli zařazeni jen ti pacienti, u kterých se zvažilo, že není potřebná léčba statiny za účelem snížení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a dostávali placebo nebo jim byl denně souběžně podáván ezetimib 10 mg a simvastatin 40 mg.

Primárním cílovým ukazatelem byla kombinace závažných kardiovaskulárních příhod (MCE) sestávajících z kardiovaskulárního úmrtí, chirurgické náhrady aortální chlopně (AVR), kongestivního srdečního selhání (CHF) v důsledku progresu AS, nefatálního infarktu myokardu, bypassu koronární artérie (CABG), perkutánní koronární intervence (PCI), hospitalizace pro nestabilní angínu pectoris a nehemoragické cévní mozkové příhody. Sekundárními cílovými ukazateli byli kombinace podskupin kategorií událostí primárního cílového ukazatele.

Ezetimib/simvastatin 10/40 mg v porovnání s placebem signifikantně nesnížily riziko MCE. Primární výsledek se vyskytl u 333 pacientů (35,3 %) ve skupině ezetimib/simvastatin a u 355 pacientů (38,2 %) ve skupině s placebem (poměr rizika ve skupině ezetimib/simvastatin 0,96; 95% interval spolehlivosti 0,83 až 1,12; $p=0,59$). Náhrada aortální chlopně byla provedena u 267 pacientů (28,3 %) ve skupině ezetimib/simvastatin a u 278 pacientů (29,9 %) ve skupině s placebem (poměr rizika 1,00; 95% IS 0,84 až 1,18; $p=0,97$). Ve skupině ezetimib/simvastatin ($n=148$) mělo méně pacientů ischemické kardiovaskulární příhody než ve skupině s placebem ($n=187$), (poměr rizika 0,78; 95% IS 0,63 až 0,97; $p=0,02$) především z důvodu nižšího počtu pacientů, kteří podstoupili bypass koronární artérie.

Ve skupině ezetimib/simvastatin se častěji vyskytovala rakovina (105 oproti 70, $p=0,01$). Klinická relevance tohoto zjištění není jasná, protože ve větší studii SHARP se celkový počet pacientů s jakoukoli vyskytnuvší se rakovinou (438 ve skupině léčené kombinací ezetimib / simvastatin oproti 439 ve skupině léčené placebem) nelišil. Navíc ve studii IMPROVE-IT se celkový počet pacientů s jakoukoli novou malignitou signifikantně nelišil (853 ve skupině s ezetimibem/simvastatinem oproti 863 ve skupině s simvastatinem) a proto zjištění studie SEAS nemohla být studií SHARP ani studií IMPROVE-IT potvrzena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo během 1 až 2 hodin u ezetimibu-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu.

Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Současné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) nemělo na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv. Přípravek Tezzimi lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Distribuce

Ezetimib se váže na proteiny lidské plazmy z 99,7 % a ezetimib-glukuronid z 88 až 92 %.

Biotransformace

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem (reakce fáze II), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce fáze I) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky, které lze zjistit v plazmě, a představují přibližně 10-20 % a 80-90 % celkového množství léčivé látky v plazmě, v uvedeném pořadí. Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální recyklací. Poločas pro ezetimib a ezetimib-glukuronid je přibližně 22 hodin.

Eliminace

Po perorálním podání ¹⁴C-ezetimibu (20 mg) lidským subjektům představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období izolováno ze stolice a z moči, v uvedeném pořadí. Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika ezetimibu je u dětí (≥ 6 let věku) i u dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci < 6 let věku nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoF nebo HeFH.

Starší pacienti

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.

Porucha funkce jater

Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre 5-6 podle Child-Pugha) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve čtrnáctidenní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (skóre 7-9 podle Child-Pugha) byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib 1. a 14. den přibližně čtyřnásobná ve srovnání se zdravými jedinci. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (skóre >9 podle Child-Pugha) se nedoporučuje těmto pacientům Tezzimi podávat (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin (n=8; průměrná hodnota CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²), byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci (n=9) zvýšená přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou renální funkce není nutno dávku nijak upravovat.

Další pacient v dané studii (po transplantaci ledviny, který dostával více léčivých přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší než u mužů (přibližně 20 %). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u mužů i žen léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku podle pohlaví nijak upravovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech hodnotící chronickou toxicitu ezetimibu, nezjistily žádné cílové orgány pro toxické účinky. U psů, jimž byl podáván po dobu 4 týdnů ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/den), se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšila 2,5 až 3,5krát. V jednoleté studii u psů, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto dat pro člověka není znám. Litogenní riziko v souvislosti s terapeutickým používáním přípravku Tezzimi nelze vyloučit.

Ve studiích kombinovaného podávání ezetimibu se statiny byly pozorovány toxické účinky prakticky stejné jako účinky normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. Toto se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším, než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, nevykazoval žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních žeber, zmenšený počet kaudálních žeber). Podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Mikrokrytalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Lahvičky:

Po prvním otevření: 9 měsíců. Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvičky: Uchovávejte lahvičku pevně uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání po prvním otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 a 100 (nemocniční balení) tablet.

Bílá HDPE lahvička uzavřená bílým pojistným PP šroubovacím uzávěrem obsahujícím LDPE tobolku se silikagelem: 100 tablet a 250 tablet (pro nemocniční použití a dávka vydávaná pouze v lékárnách).

Bílá až téměř bílá HDPE lahvička se samostatně vloženým vysoušedlem silikagel, uzavřená polypropylenovým uzávěrem s indukční těsnicí vložkou: 250 tablet .

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

31/247/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5.6.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 30.11.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024