

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

**JARAMERA**  
10 mg, tableta  
ezetimib

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg ezetimiba.

*Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:* laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.  
Ovalne, bijele do skoro bijele tablete u obliku kapsula.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Primarna hiperholesterolemija

Lijek Jaramera je u kombinaciji sa inhibitorom HMG-CoA reduktaze (statinom) indikovano kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotnom familijarnom i nefamilijarnom) koji nisu adekvatno kontrolisani samo primjenom statina.

Monoterapija lijekom Jaramera indikovana je kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotnom familijarnom i nefamilijarnom) kod kojih terapija statinom nije odgovarajuća ili je pacijent ne podnosi.

##### ***Prevenција kardiovaskularnih događaja***

Lijek Jaramera je indikovano za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (*vidjeti odjeljak 5.1*) kod pacijenata sa koronarnom ishemijskom bolešću i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi, kao dodatak već postojećoj terapiji statinima ili se terapija započinje istovremeno sa statinima.

##### Homozigotna familijarna hiperholesterolemija (HoFH)

Lijek Jaramera je u kombinaciji sa statinom indikovano kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom. Ovi pacijenti mogu biti podvrgnuti i drugim vidovima liječenja (npr. LDL aferezi).

##### Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)

Lijek Jaramera je indikovano kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa familijarnom homozigotnom sitosterolemijom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### *Doziranje*

Pacijent treba da bude na odgovarajućoj dijeti za snižavanje lipida, koju treba da nastavi i tokom terapije lijekom Jaramera.

Lijek Jaramera se primjenjuje oralno. Preporučena doza lijeka Jaramera je jedna tableta od 10 mg dnevno. Lijek Jaramera može da se uzima u bilo koje doba dana, sa ili bez hrane.

Kada se lijek Jaramera daje kao dodatna terapija uz statine, treba nastaviti sa indikovanom početnom dozom konkretnog statina ili sa već utvrđenom većom dozom statina. U tom slučaju treba slijediti uputstva za doziranje za konkretni statin.

***Upotreba kod pacijenata sa koronarnom ishemijskom bolešću i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi***

Za veću redukciju kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom ishemijskom bolešću i akutnim koronarnim događajem u anamnezi, lijek Jaramera treba dati sa statinima koji imaju dokazani kardiovaskularni benefit.

***Istovremena primjena sa sekvestrantima žučnih kiselina***

Lijek Jarameru treba davati ili  $\geq 2$  sata prije ili  $\geq 4$  sata nakon primjene sekvestranata žučnih kiselina.

***Primjena kod starijih pacijenata***

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (*vidjeti odjeljak 5.2*).

***Primjena kod pedijatrijske populacije***

Liječenje treba započeti uz nadzor ljekara specijaliste.

Djeca i adolescenti uzrasta  $\geq 6$  godina: Efikasnost i bezbjednost ezetimiba kod djece uzrasta od 6 do 17 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odjeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, ali se preporuke o doziranju ne mogu dati.

Kada se lijek Jaramera koristi istovremeno sa statinima, treba pratiti uputstva za doziranje statina kod djece.

Djeca mlađa od 6 godina: Efikasnost i bezbjednost ezetimiba kod djece mlađe od 6 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

***Oštećena funkcija jetre***

Kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 5 do 6) nije potrebno prilagođavanje doze.

Ne preporučuje se primjena lijeka Jaramera kod pacijenata sa umjerenom (Child-Pugh skor 7 do 9) ili teškom (Child-Pugh skor  $> 9$ ) insuficijencijom jetre (*vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2*).

***Oštećena funkcija bubrega***

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (*vidjeti odjeljak 5.2*).

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu lijeka navedenu u odjeljku 6.1.

Kada se lijek Jaramera primjenjuje u kombinaciji sa statinom, pročitati Sažetak karakteristika lijeka za dati statin.

Istovremena primjena lijeka Jaramera sa statinima je kontraindikovana u toku trudnoće i dojenja.

Istovremena primjena lijeka Jaramera sa statinima je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre ili kod pacijenata sa trajno povišenim transaminazama u serumu nepoznate etiologije.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Kada se lijek Jaramera primjenjuje istovremeno sa nekim statinom pročitati Sažetak karakteristika lijeka za dati statin.

**Enzimi jetre**

U kontrolisanim ispitivanjima istovremene primjene ezetimiba i statina kod pacijenata je uočeno konsekutivno povećanje nivoa transaminaza ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale). Kada se lijek

Jaramera daje istovremeno sa statinom, na početku terapije treba uraditi testove funkcije jetre, a u skladu sa preporukama za dati statin (*vidjeti odjeljak 4.8*).

U studiji IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), 18144 pacijenata sa koronarnom ishemijskom bolešću i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi je randomizovano u grupe koje su primale ezetimib/simvastatin u dozi 10/40 mg dnevno (n=9067) ili simvastatin 40 mg dnevno (n=9077). Tokom prosječnog perioda praćenja (medijana) od 6 godina, incidenca konsektivnog povećanja nivoa transaminaza ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale) je bila 2,5 % kod grupe na ezetimib/simvastatinu i 2,3% kod grupe na simvastatinu (*vidjeti odjeljak 4.8*).

U kontrolisanoj kliničkoj studiji u kojoj je preko 9000 pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću bilo randomizovano da primi ezetimib u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 20 mg na dan (n=4650), ili placebo (n=4620) (prosječni period praćenja (medijana) je bio 4,9 godina), incidenca konsektivnih povećanja vrijednosti transaminaza ( $> 3$  puta iznad gornje granice normale) bila je 0,7% za ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom i 0,6% za placebo (*vidjeti odjeljak 4.8*).

#### Skeletni mišići

U postmarketinškom iskustvu sa ezetimibom zabilježeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina pacijenata kod kojih je zabilježena rabdomioliza uzimali su statine istovremeno sa ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je veoma rijetko zabilježena kod pacijenata koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju ili kao dodatnu terapiju uz druge lijekove za koje se zna da povećavaju rizik za pojavu rabdomiolize. Ukoliko postoji sumnja na prisustvo miopatije na osnovu mišićnih simptoma ili ukoliko je miopatija potvrđena na osnovu porasta vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, potrebno je odmah obustaviti terapiju ezetimibom, ali i primjenu bilo kog statina ili druge konkomitantne terapije. Sve pacijente koji uzimaju ezetimib treba upozoriti na rizik od pojave miopatije i reći im da odmah prijave pojavu bilo kakvog neobjašnjivog bola u mišićima, pojavu slabosti ili osjetljivosti u mišićima (*vidjeti odjeljak 4.8*).

U studiji IMPROVE-IT, 18144 pacijenata sa koronarnom ishemijskom bolešću i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi su randomizovani da su dobijali ezetimib/simvastatin 10/40 mg dnevno (n=9067) ili simvastatin 40 mg dnevno (n=9077). Tokom prosječnog perioda praćenja (medijana) od 6 godina, incidenca miopatije je bila 0,2% kod kombinacije ezetimib/simvastatin i 0,1% kod simvastatina, pri čemu je miopatija bila definisana kao mišićna slabost ili bolovi sa vrijednostima serumske CK  $\geq 10$  puta iznad gornje granice ili su dva uzastopna mjerenja CK  $\geq 5$  i  $< 10$  puta više vrijednosti od normalnih. Incidenca rabdomiolize je bila 0,1% za ezetimib/simvastatin i 0,2% za simvastatin, pri čemu je rabdomioliza bila definisana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bolovi u mišićima sa vrijednostima serumskog CK  $\geq 10$  puta više vrijednosti od normalnih sa evidentnim oštećenjem bubrega,  $\geq 5$  puta više od normalnih vrijednosti i  $< 10$  puta više od gornje granice normalnih vrijednosti pri dva uzastopna mjerenja sa oštećenjem bubrega ili ukoliko je CK  $\geq 10,000$  IU/L, bez dokaza bubrežnog oštećenja (*vidjeti odjeljak 4.8*).

U kliničkoj studiji u kojoj je preko 9000 pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću bilo randomizovano da primi ezetimib u dozi 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 20 mg dnevno (n=4650) ili placebo (n=4620) (prosječni period praćenja (medijana) je bio 4,9 godina), učestalost miopatije/rabdomiolize je bila 0,2% kod kombinovane primjene ezetimiba sa simvastatinom i 0,1% kod placeba (*vidjeti odjeljak 4.8*).

#### Oštećena funkcija jetre

S obzirom da nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu, kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre upotreba ezetimiba se ne preporučuje (*vidjeti odjeljak 5.2*).

#### Pedijatrijski pacijenti

Efikasnost i bezbjednost primjene ezetimiba kod pacijenata starosti od 6 do 10 godina sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom je procjenjivana u placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji koja je trajala 12 nedjelja. Nije ispitivan uticaj ezetimiba u trajanju dužem od 12 nedjelja u ovoj starosnoj grupi (*vidjeti odjeljke 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2*).

Primjena ezetimiba nije ispitivana kod pacijenata mlađih od 6 godina (*vidjeti odjeljke 4.2 i 4.8*).

Efikasnost i bezbjednost primjene ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom kod pacijenata starosti od 10 do 17 godina, sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, procjenjivana je u

kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod dječaka u adolescenciji (stepen II ili viši, prema Tanner-u) i djevojčica najmanje godinu dana poslije menarhe.

U ovoj ograničenoj kontrolisanoj studiji, uglavnom nije bilo primjetnog uticaja na rast i polno sazrijevanje kod dječaka ili djevojčica u adolescenciji, kao ni bilo kakvog uticaja na dužinu trajanja menstrualnog ciklusa kod djevojčica. Međutim, nije ispitan uticaj ezetimiba na rast i polno sazrijevanje prilikom liječenja koje traje duže od 33 nedjelje (*vidjeti odjeljke 4.2 i 4.8*).

Bezbjednost i efikasnost ezetimiba primjenjenog u kombinaciji sa simvastatinom u dozama višim od 40 mg na dan nije ispitana kod pedijatrijskih pacijenata starosti od 10 do 17 godina.

Nisu sprovedena ispitivanja bezbjednosti i efikasnosti ezetimiba primjenjenog u kombinaciji sa simvastatinom kod pedijatrijskih pacijenata starosti < 10 godina (*vidjeti odjeljke 4.2 i 4.8*).

Nije ispitan dugotrajni uticaj terapije ezetimibom kod pacijenata mlađih od 17 godina na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu.

#### Fibrati

Bezbjednost i efikasnost primjene ezetimiba u kombinaciji sa fibratima nije utvrđena.

Ukoliko postoji sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji primaju ezetimib i fenofibrat, potrebno je da se urade pregledi žučne kese i da se prekine sa terapijom (*vidjeti odjeljke 4.5 i 4.8*).

#### Ciklosporin

Potreban je oprez ukoliko se započinje terapija ezetimibom kod pacijenata koji primaju ciklosporin. Kod pacijenata koji istovremeno primaju ezetimib i ciklosporin potrebno je praćenje koncentracije ciklosporina (*vidjeti odjeljak 4.5*).

#### Antikoagulansi

Ukoliko se ezetimib primjenjuje kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, treba pažljivo pratiti vrijednosti INR-a (Međunarodnog normalizovanog odnosa, eng. *International Normalized Ratio*) (*vidjeti odjeljak 4.5*).

Lijek Jaramera sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol natrijuma (23mg) po tableti, tj. lijek je skoro „bez natrijuma“.

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Pretklinička ispitivanja pokazala su da ezetimib ne indukuje enzime citohroma P450 koji učestvuju u metabolizmu lijekova. Nisu zabilježene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova koji se metabolišu putem citohroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili putem N-acetiltransferaze.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, tokom istovremene primjene ezetimib nije uticao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiol i levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ili midazolama. Kada je primjenjivan istovremeno sa ezetimibom, cimetidin nije uticao na bioraspoloživost ezetimiba.

#### Antacidi

Istovremena primjena sa antacidima smanjila je brzinu resorpcije ezetimiba, ali nije imala uticaj na njegovu bioraspoloživost. Ovo smanjenje brzine apsorpcije ne smatra se klinički značajnim.

#### Holestiramin

Istovremena primjena sa holestiraminom dovela je do smanjenja srednje vrijednosti površine ispod krive (PIK) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Postepeno smanjenje LDL-holesterola (lipoproteini male gustine) usljed dodavanja ezetimiba holestiraminu može biti umanjen ovom interakcijom (*vidjeti odjeljak 4.2*).

#### Fibrati

Kod pacijenata koji primaju fenofibrat i ezetimib, ljekari treba da imaju na umu da postoji mogući rizik od razvoja holeritijaze i oboljenja žučne kese (*vidjeti odjeljke 4.4 i 4.8*).

Ukoliko se sumnja na holeritijazu kod pacijenata koji dobijaju ezetimib i fenofibrat, indikovana su ispitivanja žučne kese, a ovu terapiju treba obustaviti (*vidjeti odjeljak 4.8*).

Istovremena primjena sa fenofibratom ili gemfibrozilom dovela je do umjerenog povećanja koncentracije ukupnog ezetimiba (oko 1,5 odnosno, 1,7 puta).

Nisu sprovedena ispitivanja istovremene primjene ezetimiba sa drugim fibratima.

Fibrati mogu da povećaju izlučivanje holesterola u žuč što dovodi do pojave holeritijaze. U ispitivanjima na životinjama ezetimib je ponekad doveo do povećanja koncentracije holesterola u žuči žučne kese, ali ovaj uticaj nije uočen kod svih životinjskih vrsta (*vidjeti odjeljak 5.3*). Ipak ne može se isključiti mogućnost rizika za stvaranje žučnih kamenaca tokom primjene ezetimiba u terapijskim dozama.

#### Statini

Nisu zabilježene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kod istovremene primjene ezetimiba sa atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

#### Ciklosporin

U ispitivanju na osam pacijenata nakon presađivanja bubrega koji su primali stalnu dozu ciklosporina i kod kojih je klirens kreatinina bio > 50 mL/min, jednokratna primjena ezetimiba u dozi od 10 mg dovela je do povećanja srednje vrijednosti PIK ukupnog ezetimiba 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u poređenju sa kontrolnom grupom u drugom ispitivanju u kojem su bili zdravi ispitanici koji su primali samo ezetimib (n=17). U jednom drugom ispitivanju jedan pacijent sa presađenim bubregom i teškom insuficijencijom bubrega koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova, imao je čak 12 puta veću koncentraciju ukupnog ezetimiba u poređenju sa kontrolnom grupom u kojoj su ispitanici primali samo ezetimib. U unakrsnom ispitivanju sprovedenom kroz dva perioda kod 12 zdravih ispitanika, primjena 20 mg ezetimiba dnevno tokom 8 dana sa jednokratnom dozom od 100 mg ciklosporina sedmog dana ispitivanja, rezultirala je srednjim povećanjem PIK-a ciklosporina u prosjeku za 15% (u rasponu od 10% sniženja do 51% povećanja) u poređenju sa jednokratnom primjenom samo 100 mg ciklosporina. Nije sprovedeno kontrolisano ispitivanje uticaja istovremeno primjenjenog ezetimiba na koncentraciju ciklosporina kod pacijenata sa presađenim bubregom. Potrebno je sprovesti mjere opreza prilikom započinjanja terapije ezetimibom kod pacijenata koji primaju ciklosporin. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ezetimib i ciklosporin potrebno je da se prati koncentracija ciklosporina (*vidjeti odjeljak 4.4*).

#### Antikoagulansi

U ispitivanju koje je sprovedeno kod 12 zdravih odraslih osoba muškog pola, istovremena primjena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajan uticaj na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je izvještaja o povišenim vrijednostima INR-a kod pacijenata koji su primali ezetimib kao dodatnu terapiju uz varfarin ili fluindion. Ukoliko se lijek Jaramera uvede kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, potrebno je da se obezbjedi odgovarajuće praćenje vrijednosti INR (*vidjeti odjeljak 4.4*).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lijekova sprovedena su samo kod odraslih osoba.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Primjena ezetimiba u kombinaciji sa statinom kontraindиковana je tokom trudnoće i dojenja (*vidjeti odjeljak 4.3*). Pročitati Sažetak karakteristika lijeka za dati statin.

#### Trudnoća

Lijek Jaramera treba davati trudnicama samo u slučajevima kada je to apsolutno neophodno. Nema raspoloživih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba kod trudnica. Ispitivanja ezetimiba kao monoterapije na životinjama nisu pokazala direktan ili indirektan štetni uticaj na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (*vidjeti odjeljak 5.3*).

#### Dojenje

Lijek Jaramera se ne smije koristiti tokom dojenja. Ispitivanja na pacovima su pokazala da se ezetimib izlučuje u mlijeko ženki pacova. Nije poznato da li se ezetimib izlučuje u majčinom mlijeku kod ljudi.

#### Plodnost

Ne postoje podaci iz kliničkih studija o uticaju ezetimiba na plodnost kod ljudi. Ezetimib nije pokazao uticaj na plodnost kod mužjaka i ženki pacova (*vidjeti odjeljak 5.3*).

#### **4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju ovog lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da su zabilježeni slučajevi vrtoglavice tokom primjene ovog lijeka.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija (klinička ispitivanja i post-marketingško iskustvo)

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 nedjelja, ezetimib u dozi od 10 mg dnevno je primjenjivan kao monoterapija kod 2396 pacijenata, ili istovremeno sa statinom kod 11308 pacijenata ili istovremeno sa fenofibratom kod 185 pacijenata. Neželjena dejstva su obično bila blaga i prolazna. Ukupna učestalost neželjenih dejstava je bila slična između grupa koje su primale ezetimib i placebo. Takođe, između ovih grupa zabilježena je slična učestalost prekida učešća u ispitivanju zbog neželjenih dejstava.

Ezetimib kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom:

Sljedeće neželjene reakcije su zabilježene češće kod pacijenata koji su dobijali ezetimib (N=2396) kao monoterapiju, u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo (N=1159), odnosno kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa statinom (N=11308), u poređenju sa pacijentima koji su dobijali samo statin (N=9361). Postmarketinški podaci o neželjenim dejstvima su prikupljeni nakon upotrebe samo ezetimiba, ali i kombinacije ezetimib/simvastatin.

Učestalost pojave neželjenih reakcija je definisana kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetko (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), veoma rijetko ( $< 1/10.000$ ) i nepoznato (ne može se odrediti na osnovu raspoloživih podataka).

| <b><i>Monoterapija ezetimibom</i></b>                              |                                                                                                                                                                   |                          |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b><i>Klasa sistema organa</i></b>                                 | <b><i>Neželjene reakcije</i></b>                                                                                                                                  | <b><i>Učestalost</i></b> |
| <b><i>Ispitivanja</i></b>                                          | povišene vrijednosti ALT i/ili AST; povišene vrijednosti CPK u krvi; povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze; poremećaj vrijednosti testova funkcije jetre | <b><i>Povremeno</i></b>  |
| <b><i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i></b>  | kašalj                                                                                                                                                            | <b><i>Povremeno</i></b>  |
| <b><i>Gastrointestinalni poremećaji</i></b>                        | abdominalni bol; dijareja; flatulencija                                                                                                                           | <b><i>Često</i></b>      |
|                                                                    | dispepsija; gastroezofagealna refluksna bolest; mučnina                                                                                                           | <b><i>Povremeno</i></b>  |
| <b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i></b> | artralgija; mišićni spazmi; bol u vratu                                                                                                                           | <b><i>Povremeno</i></b>  |
| <b><i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i></b>                     | smanjen apetit                                                                                                                                                    | <b><i>Povremeno</i></b>  |
| <b><i>Vaskularni poremećaji</i></b>                                | naleti vrućine, hipertenzija                                                                                                                                      | <b><i>Povremeno</i></b>  |
| <b><i>Opšti poremećaji i reakcije na</i></b>                       | umor                                                                                                                                                              | <b><i>Često</i></b>      |

|                                                                                                |                                                                      |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <i>mjestu primjene</i>                                                                         | bol u grudima, bol                                                   | <i>Povremeno</i>  |
| <b><i>Dodatna neželjene reakcije kada je ezetimib primjenjivan istovremeno sa statinom</i></b> |                                                                      |                   |
| <i>Klasa sistema organa</i>                                                                    | <i>Neželjene reakcije</i>                                            | <i>Učestalost</i> |
| <i>Ispitivanja</i>                                                                             | povišene vrijednosti ALT i/ili AST                                   | <i>Često</i>      |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                                                              | glavobolja                                                           | <i>Često</i>      |
|                                                                                                | parestezija                                                          | <i>Povremeno</i>  |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                                                           | suva usta, gastritis                                                 | <i>Povremeno</i>  |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                                                       | Pruritus; raš; utikarija                                             | <i>Povremeno</i>  |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>                                    | mijalgija                                                            | <i>Često</i>      |
|                                                                                                | bol u leđima; slabost mišića; bolovi u ekstremitetima                | <i>Povremeno</i>  |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>                                          | astenija; periferni edem                                             | <i>Povremeno</i>  |
| <b><i>Postmarketinško iskustvo (sa ili bez statina)</i></b>                                    |                                                                      |                   |
| <i>Klasa sistema organa</i>                                                                    | <i>Neželjene reakcije</i>                                            | <i>Učestalost</i> |
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>                                                       | trombocitopenija                                                     | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                                                              | vrtočlavlja, parestezija                                             | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>                                     | dispnea                                                              | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                                                           | pankreatitis; konstipacija                                           | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                                                       | eritema multiforme                                                   | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>                                    | mijalgija; miopatija/rabdomioliza (vidjeti odjeljak 4.4)             | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>                                          | astenija                                                             | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Poremećaji imunskog sistema</i>                                                             | preosjetljivost uključujući osip, urtikarija, anafilaksu i angioedem | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                                                              | hepatitis; holelitijaza; holecistitis                                | <i>Nepoznato</i>  |
| <i>Psijatrijski poremećaji</i>                                                                 | depresija                                                            | <i>Nepoznato</i>  |

#### Ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom

*Gastrointestinalni poremećaji:* abdominalni bol (često).

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa mješovitom hiperlipidemijom, 625 pacijenata je liječeno u trajanju do 12 nedjelja, a 576 pacijenata u trajanju do jedne godine. U ovom ispitivanju 172 pacijenta koji su primali ezetimib i fenofibrat završili su 12-nedjeljnu terapiju, a 230 pacijenata koji su primali ezetimib i fenofibrat (uključujući 109 pacijenata koji su prvih 12 nedjelja primali samo ezetimib) su završili 1-godišnju terapiju. Ovo ispitivanje nije bilo osmišljeno da između ispitivanih grupa uporedi događaje koji nisu bili česti. Učestalost (95% CI) klinički značajnog porasta vrijednosti transaminaza u serumu (> 3 puta iznad gornje granice fizioloških vrijednosti, uzastopno) bila je 4,5% (1,9; 8,8) kod pacijenata koji su primali fenofibrat kao monoterapiju i 2,7% (1,2; 5,4) kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom, prilagođeno dužini trajanja terapije. Odgovarajuća učestalost holecistektomije bila je 0,6% (0,0; 3,1) kod pacijenata koji su primali fenofibrat kao monoterapiju i 1,7% (0,6; 4,0) kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa fenofibratom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### Pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 17 godina)

U ispitivanju u koje su bili uključeni pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 10 godina) sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom (n=138), primjećeno je povećanje vrijednosti ALT i/ili AST ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale, uzastopno) kod 1,1% pacijenata (1 pacijent) koji su uzimali ezetimib u poređenju sa 0% u placebo grupi. Nije zabilježeno povećanje vrijednosti enzima CPK ( $\geq 10$  x iznad gornje granice fizioloških vrijednosti). Nije prijavljen nijedan slučaj miopatije.

U posebnom ispitivanju koje je sprovedeno kod pacijenata u adolescenciji (uzrasta od 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (n=248), primjećeno je povećanje

vrijednosti ALT i/ili AST ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice fizioloških vrijednosti, uzastopno) kod 3% pacijenata (4 pacijenata) koji su uzimali simvastatin/ezetimib u poređenju sa 2% (2 pacijenta) pacijenata koji su uzimali samo simvastatin; vrijednosti CPK su bile povišene ( $\geq 10$  x iznad gornje granice fizioloških vrijednosti) kod 2% (2 pacijenta) u prvoj grupi i 0% u drugoj grupi. Nisu zabilježeni slučajevi miopatije.

Ova ispitivanja nisu pogodna za poređenje rijetkih neželjenih reakcija na lijek.

#### Pacijenti sa koronarnom ishemijskom bolešću i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi

U studiji IMPROVE-IT (*vidjeti odjeljak 5.1*), 18144 pacijenata je liječeno ezetimib/simvastatinom u dozi 10/40 mg dnevno ( $n=9067$ ; od kojih je kod 6% doza ezetimib/simvastatina povećana do 10/80 mg) ili simvastatin 40 mg dnevno ( $n=9077$ ; od kojih je kod 27% doza ezetimiba povećana do 80 mg), bezbjednosni profili su bili slični tokom prosječnog perioda praćenja (medijana) od 6 godina. Stopa prekida terapije zbog pojave neželjenih dejstava je bila 10,6% kod pacijenata na terapiji ezetimib/simvastatinom i 10,1% kod pacijenata liječenih simvastatinom. Incidenca miopatije je bila 0,2% za ezetimib/simvastatin i 0,1% za simvastatin, gde je miopatija definisana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bolovi sa serumskim CK $\geq 10$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti ili dva uzastopna mjerenja u kojima je CK $\geq 5$  i CK $< 10$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Incidenca rabdomiolize je bila 0,1% za ezetimib/simvastatin i 0,2% za simvastatin, gdje je rabdomioliza definisana kao neobjašnjiva slabost mišića ili bol sa serumskim CK $\geq 10$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti sa dokazima oštećenja bubrega,  $\geq 5$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti i  $< 10$  puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti u dva uzastopna mjerenja sa dokazima oštećene funkcije bubrega ili CK $\geq 10$  000 IU/L bez dokaza oštećenja bubrežne funkcije. Incidenca uzastopnih povišenja transaminaza ( $\geq 3$  puta iznad gornje vrijednosti normalnog opsega) je bila 2,5% kod ezetimib/simvastatina i 2,3% za simvastatin (*vidjeti odjeljak 4.4*). Neželjena dejstva povezana sa žučnom kesicom su bila prijavljena kod 3,1% kod pacijenata koji su se liječili ezetimibom/simvastatinom, odnosno 3,5% kod pacijenata na simvastatinom. Incidenca hospitalizacije zbog holecistektomije je bila 1,5% kod obje liječene grupe. Karcinom (definisan kao novi malignitet) je bio dijagnostikovao tokom liječenja kod 9,4%, odnosno 9,5% pacijenata.

#### Pacijenti sa hroničnom bubrežnom bolešću

U SHARP studiji (*Study of Heart and Renal Protection*) (*vidjeti odjeljak 5.1*), koja je obuhvatala preko 9000 pacijenata liječenih ezetimibom u dozi od 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi od 20 mg dnevno (fiksna dozna kombinacija) ( $n=4650$ ) ili placebo ( $n=4620$ ), bezbjednosni profili su bili uporedivi tokom prosječnog perioda praćenja (medijana) od 4,9 godine. U ovom ispitivanju zabilježene su samo ozbiljne neželjene reakcije i prekidi terapije zbog bilo kojih neželjenih reakcija. Stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija je bila uporediva (10,4% kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom, 9,8% kod pacijenata koji su primali placebo). Učestalost miopatije/rabdomiolize iznosila je 0,2% kod pacijenata koji su primali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom i 0,1% kod pacijenata koji su primali placebo. Uzastopno povišene vrijednosti transaminaza ( $> 3$  puta iznad gornje granice fizioloških vrijednosti) se javilo kod 0,7% pacijenata koji su koristili ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom u poređenju sa 0,6% pacijenata koji su bili liječeni placebo (*vidjeti odjeljak 4.4*). U ovom ispitivanju nije zabilježen statistički značajan porast broja prethodno ustanovljenih neželjenih reakcija, uključujući karcinom (9,4% za ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom, 9,5% za placebo), hepatitis, holecistektomiju, ili komplikacije sa kamenom u žuči ili pankreatitis.

#### Vrijednosti laboratorijskih testova

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima monoterapije, učestalost klinički značajnih povećanja nivoa transaminaza u serumu (ALT i/ili AST  $\geq 3$  puta iznad gornje granice fizioloških vrijednosti, uzastopno) bila je slična među grupama koje su dobijale ezetimib (0,5%), odnosno placebo (0,3%). U ispitivanjima kombinovane terapije, učestalost povećanja nivoa transaminaza kod pacijenata koji su uz ezetimib dobijali neki statin bila je 1,3%, dok je kod pacijenata koji su uzimali samo statin ta učestalost bila 0,4%. Ova povišenja vrijednosti su uglavnom bila bez simptoma i nisu bila povezana saolestazom, a vrijednosti su se vratile na početnu vrijednost nakon prekida liječenja ili nakon nastavka liječenja (*vidjeti odjeljak 4.4*).

U kliničkim ispitivanjima zabilježene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) (više od 10 puta iznad gornje granice fizioloških vrijednosti) kod 4 od 1674 (0,2%) pacijenta koji su primali samo ezetimib u poređenju sa 1 od 786 (0,1%) pacijenata koji su primali placebo, zatim kod 1 od 917 (0,1%) pacijenata koji su primali ezetimib i statin u poređenju sa 4 od 929 (0,4%) pacijenata koji su primali



samo statin. Nije zabilježen porast pojave miopatije ili rabdomiolize povezan sa primjenom ezetimiba u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom (placebo ili sam statin) (*vidjeti odjeljak 4.4*).

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima kod 15 zdravih osoba koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg dnevno u periodu do 14 dana, ili kod 18 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg dnevno u periodu do 56 dana, uglavnom je bila dobra podnošljivost za ezetimib. Kod životinja nije zabilježen nikakav toksični efekat nakon davanja jednokratnih oralnih doza ezetimiba od 5000 mg/kg kod pacova i miševa, odnosno 3000 mg/kg kod pasa.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom; većina nije bila povezana sa neželjenim reakcijama. Prijavljene neželjene reakcije nisu bile ozbiljne. U slučaju predoziranja treba primijeniti simptomatske i suportivne mjere.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali lijekovi koji snižavaju nivo lipida u krvi

**ATC šifra:** C10AX09

#### Mehanizam dejstva

Ezetimib pripada novoj klasi lijekova koji snižavaju nivo lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima. Ezetimib je lijek za oralnu primjenu, a njegov mehanizam dejstva se razlikuje od mehanizma dejstva drugih klasa lijekova koji snižavaju nivo holesterola (kao što su to statini, sekvestranti žučnih kiselina (smole), derivati fibrične kiseline i biljni stanoli). Na molekularnom nivou ovaj lijek djeluje na nosač sterola, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) koji je odgovoran za preuzimanje holesterola i fitosterola iz crijeva.

Ezetimib se vezuje za resice tankog crijeva i inhibira apsorpciju holesterola što dovodi do smanjenog prenosa holesterola iz crijeva u jetru. Sa druge strane statini smanjuju sintezu holesterola u jetri tako da zajedno, različitim mehanizmima dejstva i komplementarnim efektom, ova kombinacija dovodi do snižavanja nivoa holesterola. U dvonedjeljnom kliničkom ispitivanju na 18 pacijenata sa hiperholesterolemijom ezetimib je u odnosu na placebo, inhibirao apsorpciju holesterola iz crijeva za 54%.

#### Farmakodinamski efekti

Urađen je i niz pretkliničkih ispitivanja sa ciljem da se ustanovi selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju holesterola označenog radioaktivnim izotopom <sup>14</sup>C, a da pri tome nije uticao na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola ili vitamina rastvorljivih u mastima A i D.

Epidemiološka istraživanja utvrdila su da kardiovaskularni mortalitet i morbiditet varira direktno u zavisnosti od nivoa ukupnog holesterola i LDL-holesterola i da su obrnuto proporcionalni nivou HDL-holesterola.

Primjena ezetimiba sa statinima je efektivna u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi.

#### Klinička efikasnost i bezbjednost

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima ezetimib primjenjen kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom, kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, doveo je do značajnog sniženja ukupnog holesterola, LDL-holesterola, apolipoproteina B (Apo B) i triglicerida i povećanja nivoa HDL-holesterola.

#### *Primarna hiperholesterolemija*

Dvostruko slijepo, placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 8 nedjelja, uključivalo je 769 pacijenata sa hiperholesterolemijom koji su već primali monoterapiju statinom, a nisu ostvarili ciljne vrijednosti nivoa LDL-holesterola prema Nacionalnom programu za edukaciju o holesterolu (*National Cholesterol Education Program, NCEP*) (koje iznose 2,6 do 4,1 mmol/L [100 do 160 mg/dL], u zavisnosti od početnih vrijednosti). Pacijenti su randomizovani u grupe koje su dobijale ili ezetimib u dozi od 10 mg ili placebo kao dodatak postojećoj terapiji statinom.

Kod pacijenata liječenih statinom koji na početku ispitivanja nisu imali ciljne vrijednosti LDL-holesterola (približno 82% pacijenata), značajno veći broj njih koji su randomizovano priključeni grupi koja je dodatno primala ezetimib postigli su svoju ciljnu vrijednost LDL-holesterola (72%) na kraju ispitivanja, dok je u grupi pacijenata koji su dodatno dobijali placebo taj procenat iznosio 19%. Odgovarajuće sniženje nivoa LDL-holesterola bilo je značajno različito među ovim grupama (25% u grupi koja je dobijala ezetimib u odnosu na 4% u grupi koja je dobijala placebo). Pored toga, ezetimib, kao dodatak postojećoj terapiji statinom, u poređenju sa placebom, doveo je do značajnog sniženja nivoa ukupnog holesterola, apolipoproteina B (Apo B) i triglicerida i značajnog povećanja nivoa HDL-holesterola. Ezetimib ili placebo kao dodatna terapija uz statine su postigli prosječno sniženje C-reaktivnog proteina za 10%, odnosno 0%, u odnosu na početnu vrijednost.

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolisana ispitivanja u trajanju od 12 nedjelja kod 1719 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom, ezetimib, u dozi od 10 mg, je u odnosu na placebo doveo do značajnog sniženja nivoa ukupnog holesterola (13%), LDL-holesterola (19%), apolipoproteina B (14%) i triglicerida (8%) i povećanja nivoa HDL-holesterola (3%). Pored toga, ezetimib nije uticao na koncentracije liposolubilnih vitamina A, D i E u plazmi, kao ni na protrombinsko vrijeme i nije, poput drugih lijekova za snižavanje povišenog nivoa lipida u krvi, smanjio produkciju steroidnih hormona u kori nadbubrežne žlijezde.

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji (ENHANCE), 720 pacijenata sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom je randomizovano da dobija 10 mg ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg (n=357) ili samo simvastatin u dozi od 80 mg (n=363) u trajanju od dvije godine. Primarni cilj studije je bio da se ispita uticaj kombinovane primjene ezetimiba i simvastatina na zadebljanje intime medije kod karotidne arterije (IMT) u poređenju sa monoterapijom simvastatinom. Još uvijek nije poznat uticaj ovog surogat markera na morbiditet i mortalitet kod kardiovaskularnih oboljenja.

Primarni cilj, promjena u srednjem IMT kod svih šest karotidnih segmenata, nije se značajno razlikovao ( $p=0.29$ ) između dvije ispitivane grupe, mjereno B-modom ultrazvuka. Sa primjenom ezetimiba u dozi 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi 80 mg ili primjenom samo simvastatina u dozi 80 mg, zadebljanje intime medije se povećalo za 0.0111 mm, odnosno 0.0058 mm, tokom ispitivanja koje je trajalo 2 godine (osnovni srednji karotidni IMT je 0.68 mm, odnosno 0.69 mm).

Primjena ezetimiba u dozi 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom u dozi 80 mg dovela je do sniženja koncentracije LDL-holesterola, ukupnog holesterola, Apo B i trigliceridi značajno više nego primjena simvastatina u dozi 80 mg. Procenat povećanja koncentracije HDL-holesterola je bio sličan kod obe ispitivane grupe. Neželjene reakcije prijavljene kod primjene ezetimiba 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg su bile u skladu sa poznatim bezbjednosnim profilom.

#### *Pedijatrijska populacija*

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji, 138 pacijenata (59 dječaka i 79 djevojčica) uzrasta od 6 do 10 godina (srednja vrijednost 8,3 godina) sa familijarnom i nefamilijarnom

heterozigotnom hiperholesterolemijom (HeFH) sa početnom koncentracijom LDL-holesterola između 3,74 i 9,92 mmol/L su randomizovani u grupe koje primaju ezetimib 10 mg ili placebo u periodu od 12 nedjelja.

U 12. nedjelji, ezetimib je značajno smanjio ukupni holesterol (-21% naspram 0%), LDL-holesterol (-28% naspram -1%), Apo-B (-22% naspram -1%) i non-HDL holesterol (-26% naspram 0%) u poređenju sa placebo. Ove dvije ispitivane terapijske grupe imale su slične rezultate za trigliceride i HDL-holesterol (-6% naspram +8%, odnosno +2% naspram +1%).

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, kontrolisanoj kliničkoj studiji, 142 dječaka (Tanerova faza II i više) i 106 djevojčica u postmenarhnom periodu, uzrasta od 10 do 17 godina (srednja vrijednost 14.2 godine) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom (HeFH) sa osnovnom koncentracijom LDL-holesterola između 4.1 i 10.4 mmol/L su randomizovani u grupe koje primaju ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom (10, 20 ili 40 mg) ili samo simvastatin (10, 20 ili 40 mg) u trajanju od 6 nedjelja, kombinaciju ezetimiba i 40 mg simvastatina ili samo 40 mg simvastatin u trajanju od sljedećih 27 nedjelja, i nakon toga u otvorenom dijelu studije kombinaciju ezetimiba i simvastatina (10mg, 20mg ili 40 mg) u trajanju od 20 nedjelja.

U 6. nedjelji, primjena ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom (bez obzira na dozu) dovela je do značajnog sniženja koncentracije ukupnog holesterola (38% naspram 26%), LDL-holesterola (49% naspram 34%), Apo B (39% naspram 27%) i non-HDL-holesterola (47% naspram 33%) u poređenju sa primjenom samo simvastatina (bez obzira na dozu). Rezultati za obje ispitivane grupe su bili slični za trigliceride i HDL-holesterol (-17% naspram -12%, odnosno +7% naspram +6%). U 33. nedjelji, rezultati su bili u skladu sa rezultatima u 6. nedjelji i značajno veći broj pacijenata koji su dobijali ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom 40mg (62%) je postigao idealni ishod prema NCEP (*National Cholesterol Education Program*) i AAP (*American Academy of Pediatrics*) (< 2.8 mmol/L [110 mg/dL]) za LDL-holesterol u poređenju sa pacijentima koji su primali 40 mg simvastatina (25%). U 53. nedjelji, na kraju otvorenog dijela studije, uticaj na lipidne parametre je zadržan.

Bezbjednost i efikasnost primjene ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom u dozama većim od 40 mg dnevno nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji, starosti 10 do 17 godina. Bezbjednost i efikasnost lijeka ezetimiba primjenjenog u kombinaciji sa simvastatinom nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod 10 godina.

Dugoročna efikasnost ezetimiba u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta u odraslom životnom dobu nije ispitivana kod pacijenata mlađih od 17 godina.

#### Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) je bila multicentrična, randomizovana, dvostruko slijepa, aktivno-kontrolisana studija sa 18144 pacijenata koji su uključeni u studiju 10 dana od hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma (AKS, bilo akutni infarkt miokarda (IM) ili nestabilna angina). Pacijenti su imali LDL-holesterol  $\leq 125$  mg/mL ( $\leq 3,2$  mmol/L) u vrijeme pojave AKS ukoliko nisu uzimali terapiju za snižavanje nivoa lipida, ili  $\leq 100$  mg/dL ( $\leq 2,6$  mmol/L) ukoliko su dobijali terapiju za snižavanje lipida. Svi pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 da dobijaju bilo kombinaciju ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9067) ili simvastatin 40 mg (n=9077), sa prosječnim periodom praćenja (medijana) od 6 godina.

Pacijenti su u prosjeku imali 63,6 godina; 76% su bili muškarci, 84% su bili bijelci, a 27% dijabetičari. Prosječne vrijednosti LDL-holesterola kod pacijenata sa kliničkim stanjem koje je bilo uslov uključivanja u studiju su bile 80 mg/dL (2,1 mmol/L) kod onih na terapiji za snižavanje lipida (n=6390) i 101 mg/dL (2,6 mmol/L) kod onih koji prethodno nisu bili na terapiji snižavanja lipida (n=11594). Prije hospitalizacije zbog AKS (zbog kog su pacijenti uključeni u studiju), 34% pacijenata je bilo na terapiji statinima. U jednoj godini, prosječne vrijednosti LDL-holesterola kod pacijenata koji su bili na kontinuiranoj terapiji su bile 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) u grupi na ezetimib/simvastatinu i 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) za grupu samo na terapiji simvastatinom. Vrijednosti lipida su generalno dobijene od pacijenata koji su ostali na terapiji korišćenju u studiji.

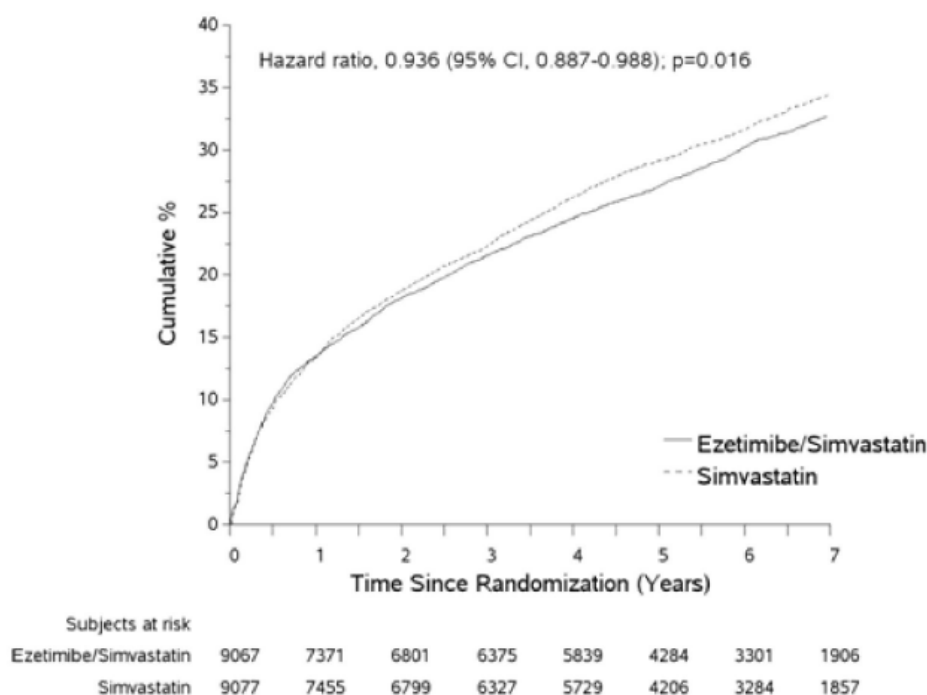
Primarni cilj je bio složen i sastojao se od kardiovaskularne smrti, velikih koronarnih događaja (definisani kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, dokumentovana nestabilna angina koja je zahtijevala hospitalizaciju ili bilo koja procedura koronarne revaskularizacije koja je rađena bar 30 dana nakon randomizacije po terapijskim grupama) i moždani udar koji nije praćen smrtnim ishodom. Studija je pokazala da liječenje ezetimibom kao dodatne terapije simvastatinu obezbjeđuje rastući

benefit u redukciji primarnog složenog cilja koji se sastoji od kardiovaskularne smrti, velikih koronarnih događaja i moždanog udara bez smrtnog ishoda u poređenju sa monoterapijom simvastatinom (relativan rizik redukcije od 6,4%,  $p=0,016$ ). Primarni cilj se javio kod 2572 od 9067 pacijenata (7-godišnja Kaplan-Meier-ova (KM) stopa je bila 32, 72 %) u grupi na ezetimib/simvastatinu i kod 2742 od 9077 pacijenata (7-godišnja KM stopa 34,67%) u grupi na simvastatinu (vidjeti Grafikon 1 i Tabelu 1). Očekuje se da bi ovaj povećan benefit bio sličan i prilikom istovremene primjene drugih statina za koje je dokazano da smanjuju rizik od kardiovaskularnih događaja. Ukupni mortalitet je bio nepromijenjen u ovoj visoko rizičnoj grupi (vidjeti Tabelu 1).

Postojao je ukupni benefit kod svih moždanih udara; ipak postojao je mali beznačajni porast u pojavi hemoragijskih moždanih udara kod grupe na ezetimib/simvastatinu u poređenju sa onima samo na simvastatinu (vidjeti Tabelu 1). Rizik od pojave hemoragijskog moždanog udara kada je ezetimib primjenjivan istovremeno sa visoko potentnim statinima nije ispitivan u dugoročnim studijama ishoda.

Liječenje ezetimib/simvastatinom je generalno konzistentno u ukupnim rezultatima u puno podgrupa, uključujući pol, uzrast, rasu, dijabetes, početnog nivoa lipida, prethodne terapije statinima, ranijeg moždanog udara i hipertenzije.

*Grafikon 1. Uticaj ezetimiba/simvastatina na primarni složeni cilj (eng. Primary Composite Endpoint) kojeg su činili kardiovaskularna (KV) smrt, veliki koronarni događaji ili moždani udar bez smrtnog ishoda*



*Tabela 1. Veliki kardiovaskularni događaji po terapijskim grupama svih randomizovanih pacijenata u studiji IMPROVE-IT*

| Ishod                             | Ezetimib/Simvastatin<br>10/40 mg <sup>a</sup><br>(N=9067) |                    | Simvastatin<br>40 mg <sup>b</sup><br>(N=9077) |                    | Odnos rizika<br>( <i>Hazard Ratio</i> )<br>(95% CI) | p-vrijednost |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------|--------------|
|                                   | n                                                         | K-M % <sup>c</sup> | n                                             | K-M % <sup>c</sup> |                                                     |              |
| Primarni složeni cilj efikasnosti |                                                           |                    |                                               |                    |                                                     |              |
| (KV smrt, veliki                  | 2572                                                      | 32. 72%            | 2742                                          | 36.67%             | 0.936                                               | 0.016        |

|                                                                                                                                                                                 |      |        |      |         |                         |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|------|---------|-------------------------|-------|
| koronarni događaji i moždani udar bez smrtnog ishoda)                                                                                                                           |      |        |      |         | (0,887; 0,988)          |       |
| <b>Sekundarni složeni cilj efikasnosti</b>                                                                                                                                      |      |        |      |         |                         |       |
| Smrtni ishod usljed hronične srčane bolesti, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, hitna koronarna revaskularizacija nakon 30 dana                                               | 1322 | 17,52% | 1448 | 18,88%  | 0,912<br>(0,847; 0,98)  | 0,016 |
| Veliki koronarni događaji, moždani udar bez smrtnog ishoda, smrt (bilo kog uzroka)                                                                                              | 3089 | 38,65% | 3246 | 40, 25% | 0,948<br>(0,903; 0,996) | 0,035 |
| Kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, nestabilna angina koja je zahtijevala hospitalizaciju, bilo koja revaskularizacija, moždani udar bez smrtnog ishoda | 2716 | 34,49% | 2869 | 36,20%  | 0,945<br>(0,897; 0,996) | 0,035 |
| <b>Komponente primarnog složenog cilja i izabrani ciljevi efikasnosti</b> (prva pojava specifičnog događaja u bilo kom trenutku)                                                |      |        |      |         |                         |       |
| Kardiovaskularna smrt                                                                                                                                                           | 537  | 6,89%  | 538  | 6,84%   | 1,000<br>(0,887; 1,127) | 0,997 |
| <b>Veliki koronarni događaji:</b>                                                                                                                                               |      |        |      |         |                         |       |
| Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda                                                                                                                                             | 945  | 12,77% | 1083 | 14,41%  | 0,871<br>(0,798; 0,950) | 0,002 |
| Nestabilna angina koja je zahtijevala hospitalizaciju                                                                                                                           | 156  | 2,06%  | 148  | 1,92%   | 1,059<br>(0,846; 1,326) | 0,618 |
| Koronarna revaskularizacija nakon 30 dana                                                                                                                                       | 1690 | 21,84% | 1793 | 23,36%  | 0,947<br>(0,886; 1,012) | 0,107 |
| Moždani udar bez smrtnog ishoda                                                                                                                                                 | 245  | 3,49%  | 305  | 4,24%   | 0,802<br>(0,678; 0,949) | 0,010 |
| Svi infarkti miokarda (fatalni i nefatalni)                                                                                                                                     | 977  | 13,13% | 1118 | 14,82%  | 0,872<br>(0,800; 0,950) | 0,002 |
| Svi moždani udari (fatalni i nefatalni)                                                                                                                                         | 296  | 4,16%  | 345  | 4,77%   | 0,857<br>(0,734; 1,001) | 0,052 |
| Nehemoragijski moždani udar <sup>d</sup>                                                                                                                                        | 242  | 3,48%  | 305  | 4,23%   | 0,793<br>(0,670; 0,939) | 0,007 |
| Hemoragijski moždani udar                                                                                                                                                       | 59   | 0,77%  | 43   | 0,59%   | 1,377<br>(0,930; 2,040) | 0,110 |
| Smrt bilo kog uzroka                                                                                                                                                            | 1215 | 15,36% | 1231 | 15,28%  | 0,989<br>(0,914; 1,070) | 0,782 |

<sup>a</sup> kod 6% doza ezetimib/simvastatina povećana do 10/80 mg

<sup>b</sup> kod 27% je doza simvastatina povećana do 80 mg

<sup>c</sup> Kaplan-Meier-ova procjena tokom sedam godina

<sup>d</sup> uključuje ishemijski moždani udar ili moždani udar nedefinisanog porijekla

#### *Prevenција velikih vaskularnih događaja kod hronične bubrežne bolesti*

Studija SHARP (Study of Heart and Renal Protection) je bila multinacionalna, randomizovana, placebo-kontrolisana, dvostruko slijepa studija, sprovedena kod 9438 pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću, od kojih je trećina već na početku bila na dijalizi. Ukupno 4650 pacijanata je dobijalo kombinaciju fiksnih doza ezetimiba od 10 mg sa simvastatinom od 20 mg, a 4620 je dobijalo placebo, sa prosječnim periodom praćenja (medijana) od 4,9 godina. Pacijenti su imali u prosjeku 62

godine, od kojih je 63% bilo muškog pola, 72% su bili bijelci, 23% dijabetičari, a za one koji su bili na dijalizi, prosječna procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) je bila 26,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nije bilo ulaznih kriterijuma za vrijednosti lipida. Prosječna početna vrijednost LDL-holesterola je bila 108 mg/dL. Nakon jedne godine, uključujući pacijente koji više nisu uzimali ispitivane lijekove, LDL-holesterol je bio redukovao za 26% u odnosu na placebo nakon upotrebe samo 20 mg simvastatina i 38% nakon upotrebe kombinacije ezetimib/simvastatin u dozi od 10/20 mg.

Prema protokolu studije SHARP, specifično primarno poređenje je bila ‘*intention-to-treat*’ analiza “velikih vaskularnih događaja” (koji su definisani kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili smrt srčanog porijekla, moždani udar, ili bilo koja revaskularizaciona procedura) samo kod onih pacijenata koji su na početku bili randomizovani da primaju ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom (n=4193) ili placebo (n=4191). Sekundarna analiza je uključivala iste velike kardiovaskularne događaje u analizi cijele kohorte randomizovane (na početku studije ili u prvoj godini) da dobija ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom (n=4650) ili placebo (n=4620), kao i pojedinačne komponente ovog složenog cilja.

Analiza primarnih ciljeva je pokazala da je ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom značajno redukovao rizik od velikih vaskularnih događaja (749 pacijenata sa događajem u placebo grupi, naspram 639 događaja prilikom kombinacije ezetimib/simvastatin) sa relativnim rizikom redukcije od 16% (p=0,001).

Bez obzira na sve, ovaj dizajn studije nije omogućio da se definiše koliki je doprinos ezetimiba kao monoterapije u efikasnosti značajnog sniženja rizika od velikih vaskularnih događaja kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću.

Pojedinačne komponente velikih vaskularnih događaja kod svih randomizovanih pacijenata su prikazane u Tabeli 2. Ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom je značajno smanjio rizik od moždanog udara i bilo koje revaskularizacije, sa razlikama u vrijednostima koje nisu od značaja, a koje favorizuju ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i srčane smrti.

*Tabela 2. Veliki vaskularni događaji po terapijskim grupama kod svih randomizovanih pacijenata u studiji SHARP<sup>a</sup>*

| Ishod                                         | Ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 20 mg (N=4650) | Placebo (N=4620) | Odnos rizika ( <i>Risk ratio</i> ) (95% CI) | p-vrijednost |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|--------------|
| Veliki vaskularni događaji                    | 701 (15,1%)                                                  | 814 (17,6%)      | 0,85 (0,77-0,94)                            | 0,001        |
| Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda           | 134 (2,9%)                                                   | 159 (3,4%)       | 0,84 (0,66-1,05)                            | 0,12         |
| Smrt srčanog porijekla                        | 253 (5,4%)                                                   | 272 (5,9%)       | 0,93 (0,78-1,10)                            | 0,38         |
| Moždani udar bilo kod porijekla               | 171 (3,7%)                                                   | 210 (4,5%)       | 0,81 (0,66-0,99)                            | 0,038        |
| Nehemoragijski moždani udar                   | 131 (2,8%)                                                   | 174 (3,8%)       | 0,75 (0,60-0,94)                            | 0,011        |
| Hemoragijski moždani udar                     | 45 (1,0%)                                                    | 37 (0,8%)        | 1,21 (0,78-1,86)                            | 0,40         |
| Bilo koja revaskularizacija                   | 284 (6,1%)                                                   | 352 (7,6%)       | 0,79 (0,68-0,93)                            | 0,004        |
| Veliki aterosklerotični događaji <sup>b</sup> | 536 (11,3%)                                                  | 619 (13,4%)      | 0,83 (0,74-0,94)                            | 0,002        |

<sup>a</sup> ‘*Intention-to-treat*’ analiza svih pacijenata iz SHARP studije randomizovane u grupu ezetimib u kombinaciji sa simvastatinom ili placebom na početku ili u prvoj godini

<sup>b</sup> definisani kao kombinacija infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, koronarne smrti, nehemoragijskog moždanog udara ili bilo koje revaskularizacije

Apsolutno smanjenje koncentracije LDL-holesterola koje se postiglo ezetimibom u kombinaciji sa simvastatinom bilo je niže kod pacijenata sa nižom početnom koncentracijom LDL-holesterola (<2,5

mmol/L) i pacijenata koji su na početku ispitivanja bili na dijalizi nego kod drugih pacijenata, a odgovarajuće smanjenje rizika u te dvije grupe bilo je slabije.

#### *Familijarna homozigotna hiperholesterolemija (HoFH)*

Dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje u trajanju od 12 nedjelja sprovedeno je kod 50 pacijenata sa kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom familijarne homozigotne hiperholesterolemije koji su već primali atorvastatin ili simvastatin (40 mg) sa ili bez LDL-afereze. Ezetimib u kombinaciji sa atorvastatinom (40 mg ili 80 mg) ili simvastatinom (40 mg ili 80 mg) značajno je snizio nivo LDL-cholesterola za 15% u odnosu na povišenu dozu monoterapije simvastatinom ili atorvastatinom sa 40 na 80 mg.

#### *Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)*

U dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 8 nedjelja, 37 pacijenata sa homozigotnom sitosterolemijom je randomizirano u grupe koje su primale ezetimib u dozi od 10 mg (n=30) ili placebo (n=7). Neki pacijenti su koristili i druge lijekove (npr. statine, smole). U odnosu na početne vrijednosti ezetimib je značajno snizio nivo dva najvažnija biljna sterola - sitosterola za 21% i kampesterola za 24%. Nisu poznati efekti smanjenja nivoa sitosterola na mortalitet i morbiditet u ovoj populaciji.

#### *Aortna stenoza*

Studija o primjeni simvastatina i lijeka ezetimib u terapiji aortne stenozе (SEAS, eng. *The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*) je bila multicentrična, dvostruko slijepa, placebo-kontrolisana studija sa srednjim vremenom trajanja od 4,4 godine, koja je sprovedena kod 1873 pacijenta sa asimptomatskom aornom stenozom (AS), koja je potvrđena doplerom sa vrijednošću maksimalne aortne brzine protoka u opsegu 2,5 do 4,0 m/s. U studiju su bili uključeni samo pacijenti za koje se smatralo da ne moraju da primaju terapiju statinima u cilju smanjenja rizika od ateroskleroznog kardiovaskularnog oboljenja. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 u grupe koje primaju placebo, odnosno ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 40 mg, dnevno.

Primarni cilj studije je bio kombinacija velikih kardiovaskularnih događaja u koje spadaju kardiovaskularna smrt, operacija zamjene srčanog zaliska, kongestivna srčana insuficijencija kao posljedica progresije aortne stenozе, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, ugradnja koronarnog bypass grafta, perkutana koronarna intervencija, hospitalizacija zbog nestabilne angine i nehemoragični moždani udar. Ključni sekundarni ishodi studije su predstavljali kombinaciju podgrupa koje pripadaju kategorijama događaja primarnog ishoda.

U poređenju sa placebo, primjena ezetimib/simvastatina u dozi 10/40 mg nije dovela do značajnog sniženja rizika od velikih kardiovaskularnih događaja. Primarni ishodi su se javili kod 333 pacijenta (35,3%) u ezetimib/simvastatin grupi i kod 355 pacijenata (38,2%) u placebo grupi (odnos rizika u ezetimib/simvastatin grupi, 0,96; 95% interval povjerenja, 0,83 do 1,12; p=0,59). Zamjena aortnog zaliska je izvedena kod 267 pacijenta (28,3%) u ezetimib/simvastatin grupi i kod 278 pacijenata (29,9%) u placebo grupi (odnos rizika, 1,00; 95% CI, 0,84 do 1,18; p=0,97). Manji broj pacijenata je imao ishemijske kardiovaskularne događaje u ezetimib/simvastatin grupi (n=148) nego u placebo grupi (n=187) (odnos rizika, 0,78; 95% CI, 0,63 do 0,97; p=0,02), uglavnom zbog manjeg broja pacijenata koji su podvrgnuti ugradnji koronarnog bypass grafta.

Karcinom se češće javljao u ezetimib/simvastatin grupi (105 naspram 70, p=0,01). Klinički značaj ovog nalaza nije jasan jer u obimnijoj SHARP studiji ukupan broj pacijenata sa incidencom karcinoma (438 u grupi liječenoj kombinacijom ezetimiba i simvastatina naspram 439 u grupi koja je primala placebo) nije bio različit. Pored toga, u studiji IMPROVE-IT ukupni broj pacijenata sa bilo kojim novim malignitetom (835 u grupi na ezetimib/simvastatinu, naspram 863 u grupi na simvastatinu) se nije značajno razlikovao, pa tako nalazi SEAS studije nisu potvrđeni i studijama SHARP ili IMPROVE-IT.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Nakon oralne primjene, ezetimib se brzo apsorbuje i u velikoj mjeri se konjuguje u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja najviša koncentracija ezetimib-glukuronida u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže se za 1-2 sata, a ezetimiba za 4-12 sati. Nije moguće odrediti apsolutnu

bioraspoloživost ezetimiba, jer ovo jedinjenje gotovo uopšte nije rastvorljivo u vodenim rastvorima za injekcije.

Istovremena primjena sa hranom (bogatom mastima ili bez njih) nije uticala na oralnu bioraspoloživost ezetimiba nakon primjene tableta od 10 mg. Ezetimib može da se uzima sa hranom ili bez nje.

#### Distribucija

99,7% ezetimiba i 88% - 92% ezetimib-glukuronida se vezuje za proteine u plazmi kod ljudi.

#### Biotransformacija

Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crijevu i jetri konjugacijom sa glukuronidom (reakcija II faze), a zatim se izlučuje u žuči. Kod svih ispitivanih vrsta uočen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcija I faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid su najvažniji derivati lijeka uočeni u plazmi, od kojih ezetimib čini približno 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnog lijeka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid se sporo eliminišu iz plazme uz značajnu enterohepatičku cirkulaciju. Poluvrijeme eliminacije ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi približno 22 sata.

#### Eliminacija

Nakon oralne primjene ezetimiba označenog radioizotopom  $^{14}\text{C}$  (20 mg) kod ljudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tokom 10-dnevnog perioda, oko 78% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a oko 11% u urinu. Nakon 48 sati nije bilo mjerljivih nivoa radioaktivnosti u plazmi.

#### Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

##### *Pedijatrijski pacijenti*

Farmakokinetika ezetimiba je slična kod djece  $\geq 6$  godina i odraslih pacijenata. Nema podataka o farmakokinetici lijeka kod djece mlađe od 6 godina. Kliničko iskustvo kod pedijatrijskih pacijenata i adolescenata je ograničeno na pacijente sa homozigornom familijarnom hiperholesterolemijom, heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom ili sitosterolemijom.

##### *Stariji pacijenti*

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi kod starijih pacijenata ( $\geq 65$  godina) su oko dva puta veće nego kod mlađih pacijenata (od 18 do 45 godina). Smanjenje nivoa LDL-holesterola i profil bezbjednosti su uporedivi kod starijih i mlađih pacijenata koji su liječeni ezetimibom. Iz tog razloga, nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata.

##### *Oštećena funkcija jetre*

Nakon jednokratne primjene ezetimiba u dozi od 10 mg, srednja vrijednost PIK za ukupni ezetimib kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 5 ili 6) povećala se oko 1,7 puta u odnosu na zdrave dobrovoljce. U 14-dnevnoj studiji sa višekratnom primjenom lijeka u dozi od 10 mg, kod pacijenata sa umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 7 do 9) srednja vrijednost PIK ukupnog ezetimiba bila je oko 4 puta veća nego kod zdravih dobrovoljaca, 1-og i 14-og dana u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre. Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor  $\geq 9$ ) ne preporučuje se upotreba ezetimiba kod ovih pacijenata (*vidjeti odjeljak 4.4*).

##### *Oštećena funkcija bubrega*

Nakon jednokratne primjene doze od 10 mg ezetimiba kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega ( $n=8$ , srednja vrijednost klirensa kreatinina  $\leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) srednja vrijednost PIK povećala se oko 1,5 puta u poređenju sa zdravim dobrovoljcima ( $n=9$ ). Smatra se da ovaj nalaz nije od kliničkog značaja. Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

U ovoj studiji, samo kod jednog naknadno uključenog pacijenta (nakon presađivanja bubrega, a koji je primao više različitih lijekova, uključujući i ciklosporin) došlo je do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

##### *Pol*

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su više kod žena (oko 20%) nego kod muškaraca. Ipak, smanjenje nivoa LDL-holesterola i profil bezbjednosti ezetimiba su bili uporedivi kod pripadnika oba pola. Iz tog razloga, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka u zavisnosti od pola pacijenta.



### 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Ispitivanja hronične toksičnosti ezetimiba u studijama na životinjama nisu utvrdila postojanje ciljnog organa za toksične efekte. Kod pasa koji su ezetimib primali 4 nedjelje (u dozi  $\geq 0,03$  mg/kg dnevno), koncentracija holesterola u žuči u cističnom kanalu porasla je za 2,5 - 3,5 puta. Međutim, jednogodišnje ispitivanje sa dozama ezetimiba do 300 mg/kg dnevno kod pasa nije pokazalo povećanu učestalost holelitijaze ili drugih hepatobilijarnih efekata. Nije poznato kakav je značaj ovih podataka kod ljudi. Ipak, ne može se isključiti postojanje rizika za stvaranje žučnih kamenaca povezanog sa upotrebom lijeka ezetimib u terapijskim dozama.

U ispitivanjima istovremene terapije ezetimibom i statinima uočeni toksični efekti uglavnom su se odnosili na one karakteristično povezane sa primjenom statina. Neki od toksičnih efekata bili su izraženiji od onih zabilježenih tokom primjene statina u monoterapiji. Ovo se objašnjava farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u kombinovanoj terapiji. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. Kod pacova je uočena miopatija tek nakon njihovog izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijskih doza za ljude (oko 20 puta više od vrijednosti PIK-a za statine i 500 do 2000 puta više od vrijednosti PIK-a za aktivne metabolite). U nekoliko *in vivo* i *in vitro* istraživanja, gdje je ezetimib primjenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim od statina, nije ispoljio genotoksični potencijal. Dugotrajne studije karcinogenosti ezetimiba su bile negativne.

Ezetimib nije imao uticaj na plodnost mužjaka ili ženki pacova niti se pokazao teratogenim kod pacova ili kunića i nije uticao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentalnu barijeru kod gravidnih ženki pacova i kunića koje su primale višekratne doze lijeka od 1000 mg/kg na dan. Kombinovana primjena ezetimiba i statina nije ispoljila teratogeni efekat kod pacova. Kod gravidnih ženki kunića uočeni su manji deformiteti skeleta ploda (spojeni torakalni i kaudalni pršljenovi, smanjeni broj kaudalnih pršljenova). Primjena ezetimiba u kombinaciji sa lovastatinom dovela je do embrioletalnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Laktoza, monohidrat
- Eluloza, mikrokristalna
- Povidon K30
- Kroskarmeloza natrijum
- Natrijum laurilsulfat
- Magnezijum stearat.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

PVC/PE/PVdC//Al blister sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

**6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. Proizvođač (administrativno sjedište)**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

**8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

04-07.3-2-1368/24 od 11.09.2024. godine

Datum revizije:

11.09.2024. godine