Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2014/06407-REG

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. Názov LIEKU**

Coltowan 10 mg tablety

**2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Jedna tableta obsahuje 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 55 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ forma**

Tableta.

Biela, okrúhla, plochá tableta s priemerom približne 6 mm. S vyrazením CB3 na jednej strane.

4. Klinické údaje

**4.1 Terapeutické indikácie**

#### Primárna hypercholesterolémia

Coltowan podávaný súbežne s inhibítorom HMG-CoA reduktázy (statínom) je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní samotným statínom.

Coltowan je v monoterapii indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou, u ktorých je statín považovaný za nevhodný alebo nie je tolerovaný.

#### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Coltowan podávaný súbežne so statínom je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s HoFH. Pacienti môžu dostávať aj podporné liečby (napr. LDL aferézu).

#### Homozygotná sitosterolémia (fytosterolémia)

Coltowan je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u pacientov s homozygotnou familiárnou sitosterolémiou.

Priaznivý účinok ezetimibu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu zatiaľ nebol preukázaný.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacient má držať primeranú diétu na zníženie lipidov a počas liečby Coltowanom má v tejto diéte pokračovať.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Coltowanu je 10 mg jedenkrát denne.

Keď sa Coltowan pridá k statínu, má sa pokračovať buď v indikovanej zvyčajnej počiatočnej dávke príslušného statínu, alebo sa má pokračovať v už určenej vyššej dávke. V tomto prípade sa treba oboznámiť s pokynmi pre dávkovanie príslušného statínu.

#### Súbežné podávanie so sekvestrantmi žlčových kyselín

Coltowan sa má podať ≥ 2 hodiny pred alebo ≥ 4 hodiny po podaní sekvestrantu žlčových kyselín.

#### Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

Liečba sa musí začať pod dohľadom špecialistu.

Dospievajúci a deti nad 6 rokov: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí vo veku 6 až 17 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Keď sa Coltowan podáva so statínom, majú sa vziať do úvahy pokyny pre dávkovanie statínu u detí.

Deti mladšie ako 6 rokov: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu u detí vo veku do 6 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo ťažkou pečeňovou dysfunkciou (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa liečba Coltowanom neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Liek sa podáva perorálne.

Coltowan sa môže podávať kedykoľvek v priebehu dňa, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

* Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Ak sa Coltowan podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.
* Liečba Coltowanom súbežne so statínom je počas gravidity a laktácie kontraindikovaná.
* Coltowan súbežne podávaný so statínom je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo nevysvetlenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa Coltowan podáva súbežne so statínom, oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného lieku.

#### Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaniach súbežného podávania sa u pacientov užívajúcich ezetimib so statínom pozorovali následné zvýšenia transamináz (≥ trojnásobok hornej hranice normy [HHN]). Ak sa Coltowan podáva súbežne so statínom, majú sa na začiatku liečby a ďalej podľa odporúčaní pri príslušnom statíne urobiť vyšetrenia funkcie pečene (pozri časť 4.8).

V kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom bolo viac ako 9 000 pacientov s chronickým ochorením obličiek randomizovaných na užívanie ezetimibu 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu denne (n = 4 650) alebo placeba (n = 4 620) (medián sledovaného obdobia 4,9 rokov), bol výskyt následných zvýšení transamináz (> trojnásobok HHN) 0,7 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom a 0,6 % pri placebe (pozri časť 4.8).

*Kostrový sval*

V rámci skúseností s ezetimibom po jeho uvedení na trh sa hlásili prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala statín súbežne s ezetimibom. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo pri pridaní ezetimibu k iným látkam, o ktorých je známe, že sú spojené so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov alebo ak je potvrdená hladinou kreatínkinázy (CK) > desaťnásobok HHN, podávanie ezetimibu, akéhokoľvek statínu a akýchkoľvek iných týchto látok, ktoré pacient užíva súbežne, musí byť okamžite ukončené. Všetci pacienti, u ktorých sa začína s liečbou Coltowanom, musia byť oboznámení s rizikom myopatie a upozornení, aby okamžite hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolestivosť, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

V klinickom skúšaní, v ktorom bolo viac ako 9 000 pacientov s chronickým ochorením obličiek randomizovaných na užívanie ezetimibu 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu denne (n = 4 650) alebo placeba (n = 4 620) (medián sledovania 4,9 rokov), bol výskyt myopatie/rabdomyolýzy 0,2 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % pri placebe (pozri časť 4.8).

*Pacienti s poruchou funkcie pečene*

V dôsledku neznámych účinkov zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa u nich Coltowan neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť ezetimibu u pacientov vo veku 6 až 10 rokov s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou boli hodnotené v 12-týždňovom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní. Účinky ezetimibu počas obdobia liečby viac ako 12 týždňov neboli v tejto vekovej skupine skúmané (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Ezetimib sa neskúmal u pacientov mladších ako 6 rokov (pozri časti 4.2 a 4.8).

Účinnosť a bezpečnosť ezetimibu súbežne podávaného so simvastatínom u pacientov vo veku 10 až 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou boli hodnotené v kontrolovanom klinickom skúšaní u dospievajúcich chlapcov (Tannerovo štádium II alebo vyššie) a u dievčat minimálne jeden rok po menarché.

V tomtoo limitovanom kontrolovanom skúšaní nebol u dospievajúcich chlapcov alebo dievčat vo všeobecnosti žiadny zistiteľný vplyv na rast alebo sexuálne dozrievanie, ani akýkoľvek vplyv na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat. Účinky ezetimibu na rast a sexuálne dozrievanie počas liečebného obdobia viac ako 33 týždňov sa však neštudovali (pozri časti 4.2 a 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu súbežne podávaného so simvastatínom v dávkach nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom sa u pediatrických pacientov do veku 10 rokov neštudovali (pozri časti 4.2 a 4.8).

Dlhodobá účinnosť liečby ezetimibom na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa u pacientov mladších ako 17 rokov neštudovala.

#### Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené.

Ak je u pacienta užívajúceho Coltowan a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

*Cyklosporín*

Ak sa začína podávať Coltowan počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Coltowan a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

*Antikoagulanciá*

Ak je Coltowan pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo k fluindiónu, je potrebné náležite sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio, INR) (pozri časť 4.5).

*Laktóza*

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

V predklinických štúdiách sa preukázalo, že ezetimib neindukuje enzýmy cytochrómu P450, ktoré metabolizujú lieky. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

V klinických skúšaniach interakcií nemal ezetimib žiadny vplyv na farmakokinetiku súbežne podávaného dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín súbežne podávaný s ezetimibom nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

*Antacidá*

Súbežné podávanie antacíd znížilo mieru absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu. Toto zníženie miery absorpcie sa nepovažuje za klinicky významné.

*Cholestyramín*

Súbežné podávanie cholestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + glukuronid ezetimibu) približne o 55 %. Prírastok zníženia LDL cholesterolu (LDL-C) v dôsledku pridania ezetimibu k cholestyramínu môže byť touto interakciou znížený (pozri časť 4.2).

*Fibráty*

U pacientov užívajúcich fenofibrát a Coltowan si má byť lekár vedomý možného rizika cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak je u pacienta užívajúceho Coltowan a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo koncentrácie celkového ezetimibu (približne 1,5- a 1,7-násobne v uvedenom poradí).

Súbežné podávanie ezetimibu s inými fibrátmi sa neštudovalo.

Fibráty môžu zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče a tým viesť k cholelitiáze. V štúdiách na zvieratách ezetimib niekedy zvýšil cholesterol v žlčníkovej žlči, nie však u všetkých druhov (pozri časť 5.3). Litogénne riziko spojené s terapeutickým použitím ezetimibu nie je možné vylúčiť.

*Statíny*

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom, simvastatínom, pravastatínom, lovastatínom, fluvastatínom alebo rosuvastatínom sa nepozorovali žiadne klinicky signifikantné farmakokinetické interakcie.

*Cyklosporín*

Vskúšaní s ôsmimi pacientmi po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu mala jednorazová 10-miligramová dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozsah 2,3- až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou z iného skúšania, ktorá dostávala ezetimib samotný (n = 17). V inom skúšaní pacient po transplantácii obličky s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorý dostával cyklosporín a viacero iných liekov, preukázal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolnými pacientmi, ktorí dostávali ezetimib samotný. V skríženom skúšaní v dvoch obdobiach s dvanástimi zdravými jedincami viedlo denné podávanie ezetimibu 20 mg počas 8 dní s jednorazovou 100-miligramovou dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému nárastu AUC cyklosporínu o 15 % (rozsah 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100-miligramovou dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolované skúšanie účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa nevykonalo. Ak sa začína podávať Coltowan pri liečbe cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Coltowan a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

*Antikoagulanciá*

Vskúšaní s dvanástimi zdravými dospelými mužmi nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg jedenkrát denne) signifikantný účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh sa však vyskytli hlásenia o zvýšení medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo fluindiónu. Ak je Coltowan pridaný k warfarínu, inému kumarínovému antikoagulantu alebo fluindiónu, má sa primerane monitorovať INR (pozri časť 4.4).

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Coltowan súbežne podávaný so statínom je kontraindikovaný počas gravidity a laktácie (pozri časť 4.3), oboznámte sa, prosím, s SPC príslušného statínu.

Gravidita

Coltowan sa má podávať gravidným ženám iba v nevyhnutných prípadoch. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách s ezetimibom v monoterapii nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Coltowan sa nemá užívať počas laktácie. Štúdie na potkanoch preukázali, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského materského mlieka.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinického skúšania účinkov ezetimibu na fertilitu u ľudí. Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu u samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne skúšania o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov je potrebné však brať do úvahy, že boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

*Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov (klinické skúšania a skúsenosti po uvedení lieku na trh)*

V klinických skúšaniach trvajúcich do 112 týždňov bol denne podávaný ezetimib 10 mg samostatne 2 396 pacientom, so statínom 11 308 pacientom alebo s fenofibrátom 185 pacientom. Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne a prechodné. Celková incidencia nežiaducich účinkov bola pri ezetimibe a placebe podobná. Podobne, počet prerušení účasti v skúšaní z dôvodu nežiaducich účinkov bol pre ezetimib a placebo porovnateľný.

*Ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne so statínom.*

U pacientov liečených ezetimibom (n = 2 396) a vo väčšej miere ako pri placebe (n = 1 159), alebo u pacientov liečených ezetimibom podávaným súbežne so statínom (n = 11 308) a vo väčšej miere ako pri podávaní samotného statínu (n = 9 361) sa pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh sa odvodili z hlásení pri podávaní ezetimibu samostatne alebo so statínom.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Monoterapia ezetimibom** | | |
| **Trieda orgánových systémov** | **Nežiaduce účinky** | **Frekvencia** |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšená ALT a/alebo AST, zvýšená CK v krvi, zvýšená gama­glutamyltransferáza, abnormálny test pečeňovej funkcie | menej časté |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | kašeľ | menej časté |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | bolesť brucha, hnačka, flatulencia | časté |
| dyspepsia, gastroezofageálny reflux, nevoľnosť | menej časté |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | artralgia, svalové kŕče, bolesť šije | menej časté |
| Poruchy metabolizmu a výživy | znížená chuť do jedla | menej časté |
| Poruchy ciev | návaly tepla, hypertenzia | menej časté |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | únava | časté |
| bolesť na hrudi, bolesť | menej časté |
| **Ďalšie nežiaduce reakcie pri ezetimibe podávanom súbežne so statínom** | | |
| **Trieda orgánových systémov** | **Nežiaduce účinky** | **Frekvencia** |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšená ALT a/alebo AST | časté |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy | časté |
| parestézia | menej časté |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | sucho v ústach, gastritída | menej časté |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | *pruritus*, vyrážka, urtikária | menej časté |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | myalgia | časté |
| bolesť chrbta, svalová slabosť, bolesť v končatine | menej časté |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | asténia, periférny edém | menej časté |
| **Skúsenosti po uvedení lieku na trh (so statínom alebo bez neho)** | | |
| **Trieda orgánových systémov** | **Nežiaduce účinky** | **Frekvencia** |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | trombocytopénia | neznáme |
| Poruchy nervového systému | závraty, parestézia | neznáme |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | dyspnoe | neznáme |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | pankreatitída, zápcha | neznáme |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | multiformný erytém | neznáme |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | myalgia, myopatia/rabdomyolýza (pozri časť 4.4) | neznáme |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | asténia | neznáme |
| Poruchy imunitného systému | precitlivenosť vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému | neznáme |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | hepatitída, cholelitiáza, cholecystitída | neznáme |
| Psychické poruchy | depresia | neznáme |

*Ezetimib podávaný s fenofibrátom*

*Poruchy gastrointestinálneho traktu*: bolesť brucha (časté).

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou bolo liečených 625 pacientov počas obdobia do 12 týždňov a 576 pacientov počas obdobia do 1 roka. V tomto skúšaní 172 pacientov liečených ezetimibom a fenofibrátom dokončilo 12 týždňov liečby a 230 pacientov liečených ezetimibom a fenofibrátom (vrátane 109 pacientov, ktorí počas prvých 12 týždňov dostávali samotný ezetimib) dokončilo 1 rok liečby. Toto skúšanie nebolo usporiadané tak, aby porovnávalo liečebné skupiny podľa zriedkavých nežiaducich účinkov. Hodnoty incidencie (95 % IS) klinicky významných zvýšení (> 3-násobok HHN, po sebe) sérových transamináz upravené na expozíciu liečbe boli 4,5 % (1,9; 8,8) pre monoterapiu fenofibrátom a 2,7 % (1,2; 5,4) pre ezetimib podávaný súbežne s fenofibrátom. Zodpovedajúce hodnoty incidencie pre cholecystektómiu boli 0,6 % (0,0; 3,1) pre monoterapiu fenofibrátom a 1,7 % (0,6; 4,0) pre ezetimib podávaný súbežne s fenofibrátom (pozri časti 4.4 a 4.5).

*Pediatrická populácia*

*(vek 6 až 17 rokov)*

V skúšaní zahŕňajúcom pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou (n = 138) sa zvýšenia ALT a/alebo AST (≥ 3-násobok HHN, po sebe) pozorovali u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Zvýšenie CK (≥ 10-násobok HHN) sa neobjavilo. Nehlásili sa žiadne prípady myopatie.

V separátnom skúšaní zahŕňajúcom dospievajúcich pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n = 248) sa zvýšenia ALT a/alebo AST (≥ 3-násobok HHN, po sebe) pozorovali u 3 % pacientov (4 pacienti) v skupine s ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine so simvastatínom v monoterapii; pre zvýšenie CK (≥ 10-násobok HHN) boli hodnoty v skupine s ezetimibom/simvastatínom 2 % (2 pacienti) a v skupine so simvastatínom v monoterapii 0 %. Nehlásili sa žiadne prípady myopatie.

Tieto skúšania neboli vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich liekových reakcií.

*Pacienti s chronickým ochorením obličiek*

V skúšaní *Study of Heart and Renal Protection (*SHARP) (pozri časť 5.1) zahŕňajúcom viac ako 9 000 pacientov liečených kombináciou fixných dávok ezetimibu 10 mg s 20 mg simvastatínu denne (n = 4 650) alebo placebom (n = 4 620), boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 4,9 rokov porovnateľné. V tomto skúšaní sa zaznamenávali len závažné nežiaduce udalosti a prerušenia liečby z dôvodu akýchkoľvek nežiaducich udalostí. Miery prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí boli porovnateľné (10,4 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom, 9,8 % u pacientov liečených placebom). Výskyt myopatie/rabdomyolýzy bol 0,2 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom a 0,1 % u pacientov liečených placebom. Následné zvýšenia transamináz (> 3-násobok HHN) sa objavili u 0,7 % pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so simvastatínom v porovnaní s 0,6 % pacientov liečených placebom. V tomto skúšaní sa neobjavili žiadne štatisticky významné zvýšenia výskytu vopred špecifikovaných nežiaducich udalostí, vrátane rakoviny (9,4 % pri ezetimibe v kombinácii so simvastatínom, 9,5 % pri placebe), hepatitídy, cholecystektómie alebo komplikácií žlčových kameňov alebo pankreatitídy.

#### Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických skúšaniach monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 3-násobok HHN, po sebe) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebe (0,3 %). V skúšaniach súbežného podávania bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so statínom a 0,4 % u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a vrátili sa na východiskovú hodnotu po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaniach bola CK > 10-násobok HHN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov, ktorí dostávali ezetimib samotný oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali súbežne ezetimib a statín oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorí dostávali samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou vetvou (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nevyskytla nadmerná myopatia alebo rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach bolo podávanie ezetimibu 50 mg/deň 15 zdravým osobám až po dobu 14 dní alebo 40 mg/deň 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. U zvierat sa nepozorovala žiadna toxicita po jednorazových perorálnych dávkach 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myší a 3 000 mg/kg u psov.

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom; väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. V prípade predávkovania je potrebné použiť symptomatické a podporné opatrenia.

5. Farmakologické vlastnosti

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly, samotné, iné látky upravujúce lipidy, ATC kód: C10AX09

Mechanizmus účinku

Ezetimib patrí do novej triedy látok znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je perorálne aktívny a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín látok znižujúcich cholesterol (napr. statíny, sekvestranty žlčových kyselín [živice], deriváty kyseliny fibrovej a rastlinné stanoly). Molekulárnym cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženiu dodania črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni, a tieto odlišné mechanizmy účinku spolu poskytujú komplementárnu redukciu cholesterolu. V dvojtýždňovom klinickom skúšaní u 18 pacientov s hypercholesterolémiou ezetimib inhiboval črevnú absorpciu cholesterolu o 54 % v porovnaní s placebom.

Farmakodynamické účinky

Na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu sa vykonala séria predklinických štúdií. Ezetimib inhiboval absorpciu [14C]-cholesterolu bez účinku na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žlčových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového-C a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C.

Priaznivý účinok ezetimibu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu zatiaľ nebol preukázaný.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných klinických skúšaniach ezetimib v monoterapii aj súbežne podávaný so statínom signifikantne znížil celkový cholesterol (celkový-C), cholesterol nízkodenzitných lipoproteínov (LDL‑C), apolipoproteín B (Apo B) a triglyceridy (TG) a zvýšil cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (HDL-C) u pacientov s hypercholesterolémiou.

#### Primárna hypercholesterolémia

V dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, 8-týždňovom skúšaní bolo 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu statínom a podľa „National Cholesterol Education Program (NCEP)“ nedosiahli cieľový LDL-C (2,6 až 4,1 mmol/l [1 až 1,6 g/l] v závislosti od vstupných hladín) randomizovaných tak, aby k prebiehajúcej liečbe statínom dostávali buď ezetimib 10 mg alebo placebo.

Medzi pacientmi liečenými statínom, ktorí pri vstupe do skúšania nemali cieľovú hladinu LDL-C (~82 %), signifikantne viac pacientov randomizovaných na ezetimib dosiahlo cieľovú hladinu LDL-C na konci skúšania v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo, 72 % a 19 % v uvedenom poradí. Príslušné zníženia LDL-C boli signifikantne rozdielne (25 % pre ezetimib a 4 % pre placebo). Okrem toho, ezetimib pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C. Ezetimib alebo placebo pridané k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 %, resp. 0 % oproti vstupným hladinám.

V dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných, 12-týždňových skúšaniach u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou ezetimib 10 mg v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %). Navyše ezetimib nemal žiadny účinok na plazmatické koncentrácie v tukoch rozpustných vitamínov A, D a E, nemal žiadny účinok na protrombínový čas a tak, ako ostatné látky znižujúce lipidy, neovplyvnil tvorbu adrenokortikálneho steroidného hormónu.

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, kontrolovanom klinickom skúšaní (ENHANCE) bolo 720 pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou randomizovaných na ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (n = 357) alebo na simvastatín 80 mg (n = 363) počas 2 rokov. Primárnym cieľom skúšania bolo preskúmať účinok kombinovanej liečby ezetimib/simvastatín na hrúbku vrstvy intima-média (intima-media thickness, IMT) krčnej tepny v porovnaní s monoterapiou simvastatínom. Vplyv tohto zástupného markera na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nie je stále preukázaný.

Primárny cieľový ukazovateľ, zmena strednej hodnoty IMT všetkých šiestich segmentov krčnej tepny meraná ultrazvukom v B-móde, sa medzi dvoma liečebnými skupinami signifikantne nelíšil (p = 0,29). Počas 2-ročného trvania skúšania sa hrúbka vrstvy intima-média zväčšila o 0,0111 mm pri ezetimibe 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (východisková stredná hodnota karotickej IMT 0,68 mm) a o 0,0058 mm pri samotnom simvastatíne 80 mg (východisková stredná hodnota karotickej IMT 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg znížil LDL-C, celkový-C, Apo B a TG signifikantne viac ako simvastatín 80 mg. Percentuálne zvýšenie HDL-C bolo podobné pre obe liečebné skupiny. Nežiaduce účinky hlásené pre ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg boli zhodné s jeho známym bezpečnostným profilom.

*Pediatrická populácia*

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, kontrolovanom skúšaní bolo 138 pacientov (59 chlapcov a 79 dievčat), vo veku 6 až 10 rokov (priemerný vek 8,3 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) s východiskovými hladinami LDL-C medzi 3,74 a 9,92 mmol/l, randomizovaných buď na ezetimib 10 mg alebo na placebo počas 12 týždňov.

V 12. týždni ezetimib v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C (-21 % oproti 0 %), LDL-C (-28 % oproti -1 %), Apo B (-22 % oproti -1 %), a non-HDL-C (-26 % oproti 0 %). Výsledky pri týchto dvoch liečebných skupinách boli podobné pre TG a HDL-C (‑6 % oproti +8 % a +2 % oproti +1 %).

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, kontrolovanom skúšaní bolo 142 chlapcov (Tannerovo štádium II a vyššie) a 106 dievčat po menarché, vo veku 10 až 17 rokov (priemerný vek 14,2 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) s východiskovými hladinami LDL-C medzi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizovaných buď na ezetimib 10 mg podávaný súbežne so simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) alebo na samotný simvastatín (10, 20 alebo 40 mg) počas 6 týždňov, ďalej na ezetimib podávaný súbežne so simvastatínom 40 mg alebo na samotný simvastatín 40 mg počas ďalších 27 týždňov a následne na otvorené súbežné podávanie ezetimibu a simvastatínu (10, 20 alebo 40 mg) počas ďalších 20 týždňov.

V 6. týždni ezetimib podávaný súbežne so simvastatínom (všetky dávky) v porovnaní so samotným simvastatínom (všetky dávky) signifikantne znížil celkový-C (38 % oproti 26 %), LDL-C (49 % oproti 34 %), Apo B (39 % oproti 27 %), a non-HDL-C (47 % oproti 33 %). Výsledky týchto liečebných skupín boli podobné pre TG (‑17 % oproti ‑12 %) a HDL-C (+7 % oproti +6 %). V 33. týždni boli výsledky konzistentné s výsledkami zo 6. týždňa a signifikantne viac pacientov užívajúcich ezetimib a simvastatín 40 mg (62 %) dosiahlo ideálny cieľ podľa NCEP APP (< 2,8 mmol/l [1,1 g/l]) pre LDL-C v porovnaní s pacientmi užívajúcimi samotný simvastatín 40 mg (25 %). V 53. týždni, na konci otvoreného predĺženia, boli účinky na lipidové parametre zachované.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne s dávkami simvastatínu nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali. Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom sa u pediatrických pacientov vo veku do 10 rokov neštudovali. Dlhodobá účinnosť liečby s ezetimibom u pacientov mladších ako 17 rokov na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa neštudovala.

*Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)*

Dvojito zaslepené, randomizované, 12-týždňové skúšanie zahŕňalo 50 pacientov s klinickou a/alebo genotypovou diagnózou HoFH, ktorí dostávali atorvastatín alebo simvastatín (40 mg) so súčasnou LDL aferézou alebo bez nej. Ezetimib podávaný súbežne s atorvastatínom (40 alebo 80 mg) alebo simvastatínom (40 alebo 80 mg) signifikantne znížil LDL-C o 15 % v porovnaní so zvýšením dávky simvastatínu alebo atorvastatínu od 40 do 80 mg pri monoterapii.

*Homozygotná sitosterolémia (fytosterolémia)*

V dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, 8-týždňovom skúšaní bolo randomizovaných 37 pacientov s homozygotnou sitosterolémiou tak, že dostávali ezetimib 10 mg (n = 30) alebo placebo (n = 7). Niektorí pacienti dostávali inú liečbu (napr. statíny, živice). Ezetimib signifikantne znížil dva hlavné rastlinné steroly, sitosterol o 21 % a kampesterol o 24 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Účinky zníženia sitosterolu na morbiditu a mortalitu v tejto populácii nie sú známe.

*Prevencia veľkých vaskulárnych príhod pri chronickom ochorení obličiek (Chronic Kidney Disease, CKD)*

Skúšanie *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) bolo mnohonárodné randomizované, placebom kontrolované, dvojito zaslepené skúšanie vykonané u 9 438 pacientov s chronickým ochorením obličiek, z ktorých jedna tretina podstupovala pri zaradení do skúšania dialýzu. Celkovo bolo 4 650 pacientov randomizovaných na kombináciu fixných dávok ezetimibu 10 mg s 20 mg simvastatínu a 4 620 na placebo a pacienti sa sledovali počas mediánu 4,9 rokov. Priemerný vek pacientov bol 62 rokov a 63 % boli muži, 72 % boli belosi, 23 % boli diabetici a u tých pacientov, ktorí nepodstupovali dialýzu, bola priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m2. Neboli udané žiadne vstupné kritéria pre hladiny lipidov. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 108 mg/dl. Vrátane pacientov, ktorí už viac neužívali skúšaný liek, sa po jednom roku znížila hladina LDL-C samotným simvastatínom 20 mg o 26 % a ezetimibom 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu o 38 % v porovnaní s placebom.

Primárnym porovnaním, ktoré bolo špecifikované protokolom skúšania SHARP, bola analýza podľa liečebného zámeru (*intention to treat*) „veľkých vaskulárnych príhod“ (MVE, definované ako nefatálny infarkt myokardu alebo kardiálne úmrtie, cievna mozgová príhoda alebo akýkoľvek revaskularizačný výkon) len u tých pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní do skupiny s ezetimibom v kombinácii so simvastatínom (n = 4 193) alebo do skupiny s placebom (n = 4 191). Sekundárne analýzy zahŕňali rovnaký súbor analyzovaný v celej kohorte randomizovanej (na začiatku skúšania alebo v 1. roku) na ezetimib v kombinácii so simvastatínom (n = 4 650) alebo na placebo (n = 4 620), ako aj zložky tohto súboru.

Analýza primárneho cieľového ukazovateľa preukázala, že ezetimib v kombinácii so simvastatínom signifikantne znížil riziko veľkých vaskulárnych príhod (749 pacientov s príhodami v skupine s placebom oproti 639 v skupine s ezetimibom v kombinácii so simvastatínom) s relatívnym znížením rizika o 16 % (p = 0,001).

Tento dizajn skúšania však neumožnil sledovať separátny prínos samotného ezetimibu k účinnosti signifikantne znížiť riziko veľkých vaskulárnych príhod u pacientov s CKD.

Jednotlivé zložky MVE u všetkých randomizovaných pacientov sú uvedené v tabuľke 1. Ezetimib v kombinácii so simvastatínom signifikantne znížil riziko cievnej mozgovej príhody a akejkoľvek revaskularizácie, s nesignifikantnými číselnými rozdielmi v prospech ezetimibu v kombinácii so simvastatínom pri nefatálnom infarkte myokardu a kardiálnom úmrtí.

**Tabuľka 1**

**Veľké vaskulárne príhody podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v skúšaní SHARPa**

| Výsledok | ezetimib 10 mg v kombinácii s 20 mg simvastatínu (n = 4 650) | placebo  (n = 4 620) | pomer rizika  (95 % IS) | hodnota p |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Veľké vaskulárne príhody | 701 (15,1 %) | 814 (17,6 %) | 0,85 (0,77 – 0,94) | 0,001 |
| Nefatálny infarkt myokardu | 134 (2,9 %) | 159 (3,4 %) | 0,84 (0,66 – 1,05) | 0,12 |
| Kardiálne úmrtie | 253 (5,4 %) | 272 (5,9 %) | 0,93 (0,78 – 1,10) | 0,38 |
| Akákoľvek cievna mozgová príhoda | 171 (3,7 %) | 210 (4,5 %) | 0,81 (0,66 – 0,99) | 0,038 |
| Nehemoragická cievna mozgová príhoda | 131 (2,8 %) | 174 (3,8 %) | 0,75 (0,60 – 0,94) | 0,011 |
| Hemoragická cievna mozgová príhoda | 45 (1,0 %) | 37 (0,8 %) | 1,21 (0,78 – 1,86) | 0,40 |
| Akákoľvek revaskularizácia | 284 (6,1 %) | 352 (7,6 %) | 0,79 (0,68 – 0,93) | 0,004 |
| Veľké aterosklerotické príhody (Major Atherosclerotic Events, MAE)b | 526 (11,3 %) | 619 (13,4 %) | 0,83 (0,74 – 0,94) | 0,002 |

a Analýza podľa liečebného zámeru u všetkých pacientov v skúšaní SHARP randomizovaných na ezetimib v kombinácii so simvastatínom alebo placebo buď na začiatku, alebo po 1. roku.

b MAE; definované ako súbor nefatálneho infarktu myokardu, koronárneho úmrtia, nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo akejkoľvek revaskularizácie.

Absolútne zníženie LDL cholesterolu dosiahnuté ezetimibom v kombinácii so simvastatínom medzi pacientmi s nižšou východiskovou hladinou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a pacientmi podstupujúcimi pri vstupe do skúšania dialýzu bolo nižšie ako u ostatných pacientov a zodpovedajúce zníženia rizika v týchto dvoch skupinách boli zoslabené.

*Aortálna stenóza*

Multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie „Simvastatín a ezetimib na liečbu aortálnej stenózy“ (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS) s mediánom trvania 4,4 rokov sa uskutočnilo u 1 873 pacientov s asymptomatickou aortálnou stenózou (AS) zdokumentovanou pomocou Dopplerovho merania maximálnej rýchlosti prúdenia aortou v rozmedzí 2,5 až 4,0 m/s. Do skúšania boli zaradení len tí pacienti, u ktorých sa zvážilo, že nie je potrebná liečba statínmi za účelom zníženia rizika aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali placebo alebo im bol denne súbežne podávaný ezetimib 10 mg a simvastatín 40 mg.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol súbor veľkých kardiovaskulárnych udalostí (major cardiovascular events, MCE) pozostávajúci z kardiovaskulárneho úmrtia, chirurgickej náhrady aortálnej chlopne (aortic valve replacement, AVR), kongestívneho srdcového zlyhania (congestive heart failure, CHF) v dôsledku progresie AS, nefatálneho infarktu myokardu, bypassu koronárnej artérie (coronary artery bypass grafting, CABG), perkutánnej koronárnej intervencie (percutaneous coronary intervention, PCI), hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris a nehemoragickej cievnej mozgovej príhody. Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli súbory podskupín kategórií udalostí primárneho cieľového ukazovateľa.

Ezetimib/simvastatín 10/40 mg v porovnaní s placebom signifikantne neznížili riziko MCE.

Primárny výsledok sa vyskytol u 333 pacientov (35,3 %) v skupine ezetimib/simvastatín a u 355 pacientov (38,2 %) v skupine s placebom (pomer rizika v skupine ezetimib/simvastatín 0,96; 95 % interval spoľahlivosti 0,83 až 1,12; p = 0,59). Náhrada aortálnej chlopne sa uskutočnila u 267 pacientov (28,3 %) v skupine ezetimib/simvastatín a u 278 pacientov (29,9 %) v skupine s placebom (pomer rizika 1,00; 95 % IS 0,84 až 1,18; p = 0,97). V skupine ezetimib/simvastatín (n = 148) malo menej pacientov ischemické kardiovaskulárne príhody ako v skupine s placebom (n = 187) (pomer rizika 0,78; 95 % IS 0,63 až 0,97; p = 0,02) predovšetkým kvôli menšiemu počtu pacientov, ktorí podstúpili bypass koronárnej artérie.

V skupine ezetimib/simvastatín sa častejšie vyskytovala rakovina (105 oproti 70, p = 0,01). Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, pretože vo väčšom skúšaní SHARP sa celkový počet pacientov s akýmkoľvek výskytom rakoviny (438 pri ezetimibe/simvastatíne oproti 439 v skupine s placebom) nelíšil, a preto zistenie zo skúšania SEAS nie je možné potvrdiť skúšaním SHARP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a extenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (Cmax) ezetimib-glukuronidu sa dosiahnu za 1 až 2 hodiny a ezetimibu za 4 až 12 hodín. Absolútnu biologickú dostupnosť ezetimibu nemožno stanoviť, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekciu.

Súbežné podanie jedla (jedál s vysokým obsahom tukov alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu po perorálnom podaní podávaného ako ezetimib 10-miligramové tablety. Ezetimib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

99,7 % ezetimibu a 88 až 92 % ezetimib-glukuronidu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Ezetimib je primárne metabolizovaný v tenkom čreve a v pečeni konjugáciou na glukuronid (reakcia fázy II) a následne je vylučovaný do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné od liečiva odvodené látky detegované v plazme, pričom ezetimib tvoril približne 10 až 20 % a ezetimib-glukuronid približne 80 až 90 % celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sú pomaly eliminované z plazmy s dôkazom signifikantnej enterohepatálnej cirkulácie. Biologický polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Eliminácia

Po perorálnom podaní 14C-ezetimibu (20 mg) ľudským jedincom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkovej rádioaktívne značenej látky v plazme. Počas 10-dňového obdobia zberu sa izolovalo približne 78 % rádioaktívne značenej látky v stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách neboli v plazme detegovateľné koncentrácie rádioaktívne značenej látky.

*Osobitné skupiny pacientov*

*Pediatrická populácia*

Farmakokinetika ezetimibu je podobná medzi deťmi nad 6 rokov a dospelými. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu do 6 rokov nie sú k dispozícii. Klinická skúsenosť u pediatrických a adolescentných pacientov zahŕňa pacientov s HoFH, HeFH alebo sitosterolémiou.

#### Staršie osoby

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u starších pacientov (≥ 65 rokov) približne 2-násobne vyššie ako u mladých pacientov (18 až 45 rokov). Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u starších a mladých jedincov liečených ezetimibom porovnateľné. Preto u starších nie je nutná úprava dávkovania.

#### Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej 10-miligramovej dávke ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými jedincami. V 14-dňovom skúšaní opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) bola priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšená približne 4‑násobne 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými jedincami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa u týchto pacientov ezetimib neodporúča (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie obličiek

Po jednorazovej 10-miligramovej dávke ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,5-násobne u pacientov so závažným renálnym ochorením (n = 8; priemerný klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min/1,73 m2) v porovnaní so zdravými jedincami (n = 9). Tento výsledok nie je považovaný za klinicky významný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Ďalší pacient v tomto skúšaní (po transplantácii obličky, ktorý dostával mnohopočetnú liečbu, vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu.

#### Pohlavie

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú mierne vyššie (približne 20 %) u žien ako u mužov. Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u mužov a žien liečených ezetimibom porovnateľné. Preto nie je vzhľadom na pohlavie nutná úprava dávkovania.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadne cieľové orgány pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom (≥ 0,03 mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žlčníkovej žlči zvýšila 2,5- až 3,5-násobne. V jednoročnej štúdii na psoch, ktorým sa podávali dávky do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity spojené s terapeutickým užívaním ezetimibu nemožno vylúčiť.

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov boli pozorované toxické účinky v podstate tie isté, aké sú typicky spojené s užívaním statínov. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako pozorované pri liečbe samostatnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám súbežnej liečby. V klinických skúšaniach sa neobjavili žiadne takéto interakcie. Myopatie sa objavili u potkanov až po vystavení dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako ľudské terapeutické dávky (približne 20-násobok AUC pre statíny a 500- až 2 000-násobok AUC pre aktívne metabolity).

V sérii *in vivo* a *in vitro* hodnotení ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne so statínmi neprejavil žiadny genotoxický potenciál. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne.

Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov, ani sa nezistila jeho teratogenita u potkanov alebo u králikov a nemal ani vplyv na prenatálny alebo postnatálny vývin. U gravidných potkanov a králikov, ktorí dostali opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nebolo teratogénne u potkanov. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet deformít skeletu (spojené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Podávanie ezetimibu súbežne s lovastatínom malo za následok embryoletálne účinky.

6. Farmaceutické informácie

**6.1 Zoznam pomocných látok**

laktóza, monohydrát

mikrokryštalická celulóza (typ 102)

stearan horečnatý

povidón (K29-32)

laurylsíran sodný

kroskarmelóza, sodná soľ

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné opatrenia na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Coltowan 10 mg tablety sú balené do bielych, nepriehľadných PVC/PE/PVDC/PE/PVC//hliníkových blistrov. Blistre sú balené do papierových skladačiek s písomnou informáciou pre používateľa v každej škatuli.

Veľkosť balenia: 30 tabliet

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budapešť

Gyömrői út 19-21.

Maďarsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

31/0001/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2016