

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EZETROL 10 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ezetimibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 55 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Baltos arba balkšvos, kapsulės formos, maždaug 2,60 mm storio tabletės, kurių vienoje pusėje yra žyma “414”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminė hipercholesterolemija

EZETROL kartu su HMG-KoA reduktazės inhibitoriumi (statinu) skiriami papildomai kartu su dieta pirminės hipercholesterolemijos (šeiminės heterozigotinės ar nešeiminės) gydymui, jei gydymo vien statinu nepakanka.

EZETROL monoterapija kartu su dieta skiriama esant pirminei hipercholesterolemijai (šeiminei heterozigotinei ar nešeiminei), jei gydymas statiniais netinka arba netoleruojamas.

Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija (HoŠH)

Homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos dietą papildantis gydymas EZETROL kartu su statinu. Pacientams taip pat gali būti skiriamas kitas papildomas gydymas (pvz., MTL aferezė).

Homozigotinė sitosterolemija (fitosterolemija)

EZETROL skiriama papildomai kartu su dieta pacientams, kuriems yra homozigotinė šeiminė sitosterolemija.

Teigiamas EZETROL poveikis sergamumui ir mirtingumui nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų dar nėra įrodytas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pacientas turi taikyti tinkamą lipidų kiekį mažinančią dietą ir jos toliau laikytis, vartodamas EZETROL.

Vaistinis preparatas yra vartojamas per burną. Rekomenduojama dozė – viena EZETROL 10 mg tabletė per parą. EZETROL galima išgerti bet kuriuo paros metu, neatsižvelgiant į valgi.

Kai EZETROL skiriamas papildomai vartoti kartu su statinu, toliau reikia vartoti arba įprastinę pradinę, arba jau parinktą didesnę statino dozę. Reikia vadovautis statino dozavimo nurodymais.

Vartojimas kartu su tulžies rūgštis surišančiomis dervomis

EZETROL reikia vartoti arba 2 valandos ir daugiau prieš, arba praėjus 4 ir daugiau valandų po tulžies rūgštis surišančių dervų vartojimo.

Senyviems pacientams

Senyviems asmenims dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Gydymą pradėti galima tiksliai po specialisto konsultacijos.

10 metų ir vyresni vaikai ir paaugliai (lytinio brendimo būklė: berniukai – II ir didesnė stadija pagal Tanner, mergaitės – mažiausiai metus laiko turi mėnesines): dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto klinikinių duomenų apie vaisto skyrimą vaikams ir paaugliams (10 - 17 metų) nepakanka.

Jei EZETROL skiriamas kartu su statinu, reikia atsižvelgti į statino dozavimo vaikams nurodymus.

Vyresni kaip 6 metų ir jaunesni kaip 10 metų vaikai: duomenų apie saugumą ir veiksmingumą šios amžiaus grupės pacientams nepakanka (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Jaunesni kaip 6 metų vaikai: duomenų apie Ezetrol skyrimą šios amžiaus grupės pacientams nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų nepakankamumas (5 - 6 balai pagal *Child Pugh*), dozės koreguoti nereikia. EZETROL skirti nerekomenduojama pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (7 – 9 balai pagal *Child Pugh*) ar sunkus (> 9 balai pagal *Child Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra pažeisti inkstai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kai EZETROL vartojamas kartu su statinu, taip pat žiūrėkite atitinkamo vaistinio preparato *Preparato charakteristikų santrauką*.

EZETROL kartu su statinu negalima vartoti nėščiosioms ir žindymams.

EZETROL kartu su statinu negalima vartoti pacientams, kuriems yra aktyvi kepenų liga ar neaiškios kilmės nuolat padidėjusi transaminazių koncentracija serume.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai EZETROL vartojamas kartu su statinu, taip pat žiūrėkite atitinkamo vaistinio preparato *Preparato charakteristikų santrauką*.

Kepenų fermentai

Kontroliuotų klinikinių tyrimų, kai pacientai EZETROL vartojo kartu su statinais, metu stebėta padidėjusi transaminazių koncentracija (3 kartus ar daugiau didesnė už viršutinę normos ribą (VNR)). Kai EZETROL vartojamas kartu su statinu, būtina atlikti kepenų funkcijos tyrimus prieš pradedant gydyti ir pagal statino vartojimo rekomendacijas (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuotame klinikiniame tyrime, kurio metu daugiau kaip 9000 lėtine inkstų liga sirgusiems pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti vieną kartą per parą arba Ezetrol 10 mg ir simvastatino 20 mg dozių derinį (n = 4650), arba placebą (n = 4620) (stebėsenos mediana 4,9 metų),

vartojusiesiems Ezetrol ir simvastatino derinį nuoseklaus transaminazių kiekio padidėjimo (3 ar daugiau kartų negu VNR) dažnis buvo 0,7 %, o vartojusiesiems placebo – 0,6 % (žr. 4.8 skyrių).

Skeleto raumenys

EZETROL patekus į rinką, pasitaikė miopatijos ir rabdomiolizės atvejų. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė rabdomiolizė, kartu su EZETROL vartojo ir statiną. Tačiau rabdomiolizė pasitaikė labai retai EZETROL vartojant vieną ir kartu su kitais vaistais, dėl kurių padidėja rabdomiolizės rizika. Jei miopatija įtariama remiantis raumenų simptomais arba yra patvirtinta daugiau kaip 10 kartų už VNR padidėjusių kreatininfosfokinazės (KFK) kiekiu, gydymą EZETROL, bet kuriuo statinu arba bet kuriuo iš šių kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų reikia nedelsiant nutraukti. Visus pacientus prieš pradėdant vartoti EZETROL reikia informuoti apie miopatijos riziką ir įspėti, kad nedelsdami praneštų pasireiškus nepaaiškinamam raumenų skausmui, jautrumui ar silpumui (žr. 4.8 skyrių).

Klinikiniame tyrime, kurio metu daugiau kaip 9000 lėtine inkstų liga sirgusiems pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti vieną kartą per parą arba Ezetrol 10 mg ir simvastatino 20 mg dozių derinį (n = 4650), arba placebo (n = 4620) (stebėsenos mediana 4,9 metų), vartojusiesiems arba Ezetrol ir simvastatino derinį miopatijos dažnis buvo 0,2 %, o vartojusiesiems placebo – 0,1 % (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos nepakankamumas

Kadangi nežinoma, kaip padidėjusi ezetimibo ekspozicija veikia pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos nepakankamumas, EZETROL vartoti jiems nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija (nuo 6 iki 17 metų amžiaus)

EZETROL saugumas ir veiksmingumas nuo 6 iki 17 metų amžiaus pacientams, sirgusiems heterozigotine šeimine ar nešeimine hipercholesterolemija, buvo vertintas 12 savaičių trukmės placebo kontroliuotame klinikiniame tyrime. Ezetimibo poveikiai gydant ilgiau nei 12 savaičių su šios amžiaus grupės pacientais neištirti (žr. 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Su jaunesniais nei 6 metų amžiaus pacientais Ezetrol netirtas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

EZETROL ir simvastatino derinio saugumas ir veiksmingumas pacientams nuo 10 iki 17 metų amžiaus, sirgusiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, buvo įvertintas kontroliuotame klinikiniame tyrime su paaugliais berniukais (II ar didesnės stadijos pagal *Tanner*) ir mergaitėmis (kurios jau mažiausiai vienerius metus turėjo mėnesines).

Šio riboto kontroliuoto tyrimo metu pastebimo poveikio berniukų ar mergaičių augimui ar lytiniam brendimui arba bet kokio poveikio mergaičių mėnesinių ciklo trukmei paprastai nebuvo. Vis dėlto ezetimibo poveikis augimui ir lytiniam brendimui gydant ilgiau kaip 33 savaites netirtas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

EZETROL ir didesnės kaip 40 mg paros dozės simvastatino derinio saugumas ir veiksmingumas su vaikais nuo 10 iki 17 metų amžiaus netirtas.

EZETROL ir simvastatino derinio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 10 metų vaikams netirtas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Gydymo EZETROL ilgalaikis veiksmingumas jaunesniems kaip 17 metų pacientams mažinant sergamumą ir mirtingumą suaugus netirtas.

Fibratai

Nenustatyta, ar saugu ir veiksminga EZETROL vartoti kartu su fibratais.

Jeigu pacientui, vartojančiam EZETROL ir fenofibratą, įtariama tulžies akmenligė, reikia iširti tulžies pūslę, o šį gydymą nutraukti (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Ciklosporinas

Ciklosporiną vartojančius pacientus pradėti gydyti EZETROL reikia atsargiai. Pacientams, vartojantiems EZETROL ir ciklosporiną, reikia stebėti ciklosporino koncentraciją (žr. 4.5 skyrių).

Antikoagulantai

Jei EZETROL vartojamas kartu su varfarinu, kitu kumarino antikoaguliantu ar fluindionu, reikia atitinkamai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *INR*) (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinė medžiaga

Pacientai, kuriems yra paveldimas galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės nepakankamumas arba gliukozės-galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negali.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad ezetimibas nestimuliuoja citochromo P450 vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų. Tarp ezetimibo ir vaistų, metabolizuojamų citochromų P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ir 3A4 bei N-acetiltransferazės, kliniškai reikšmingos sąveikos nestebėta.

Klinikinių vaistų sąveikos tyrimų metu ezetimibas neveikė kartu vartojamų dapsono, dekstrometorfano, digoksino, geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio), glipizido, tolbutamido ar midazolamo farmakokinetikos. Cimetidinas, vartojamas kartu su ezetimibu, pastarojo biologinio įsisavinimo neveikė.

Antacidiniai vaistai. Kartu vartojami antacidiniai vaistai mažina ezetimibo absorbcijos greitį, tačiau biologinio įsisavinimo neveikia. Manoma, kad sumažėjęs absorbcijos greitis yra kliniškai nereikšmingas.

Cholestiraminas. Kartu vartojamas cholestiraminas maždaug 55 % sumažina vidutinį bendrąjį ezetimibo (ezetimibo ir ezetimibo gliukuronido) plotą po kreive (AUC). Dėl šios sąveikos, prie cholestiramino pridėjus EZETROL, gali daugiau nemažėti mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) koncentracija (žr. 4.2 skyrių).

Fibratai. Gydytojai turi žinoti apie galimą tulžies akmenligės ir tulžies pūslės ligos pavojų pacientams, kartu vartojantiems EZETROL ir fenofibratą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Jeigu pacientui, vartojančiam EZETROL ir fenofibratą, įtariama tulžies akmenligė, reikia ištirti tulžies pūslę, o šį gydymą nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Kartu vartojamas fenofibratas ar gemfibrozilis šiek tiek padidina bendrąjį ezetimibo koncentraciją (atitinkamai apie 1,5 ir 1,7 karto).

EZETROL vartojimo su kitais fibratais tyrimų neatlikta.

Fibratai gali skatinti cholesterolį išsiskirti į tulžį ir susidaryti tulžies akmenis. Tyrimų su gyvūnais metu ezetimibas retkarčiais didino cholesterolio kiekį tulžyje, tačiau ne visų rūšių gyvūnams (žr. 5.3 skyrių). Negalima atmesti, kad akmenų formavimosi pavojus yra susijęs su gydymu EZETROL.

Statinai. Ezetimibą skiriant kartu su atorvastatinu, simvastatinu, pravastatinu, lovastatinu, fluvastatinu ar rosuvastatinu, kliniškai reikšmingos sąveikos nebuvo stebėta.

Ciklosporinas. Tiriant 8 pacientus po inkstų transplantacijos, kurių kreatinino klirensas > 50 ml/min, vartojusius pastovią ciklosporino dozę, nustatyta, kad vienkartinė 10 mg EZETROL dozė 3,4 karto (2,3 – 7,9 karto) padidino vidutinį bendrojo ezetimibo AUC lyginant su sveikais kito tyrimo kontrolinės grupės pacientais (n = 17), kurie gavo vien tik ezetimibą. Kito tyrimo metu pacientui po inkstų transplantacijos, kuriam buvo sunkus inkstų nepakankamumas ir kuris buvo gydytas

ciklosporinu ir įvairiais kitais vaistais, 12 kartų padidėjo bendrojo ezetimibo ekspozicija lyginant su kontrolinės grupės pacientų, kurie gavo vien tik ezetimibą, duomenimis. Dviejų periodų pereinamame tyrime, kuriame dalyvavo dvylika sveikų asmenų, vartojusiems 20 mg ezetimibo 8 dienas kartu su vienkartinę 100 mg ciklosporino doze septintąją dieną ciklosporino AUC vidutiniškai padidėjo 15 % (svyravo nuo 10 % sumažėjimo iki 51 % padidėjimo), lyginant su vartojusiaisiais vieno ciklosporino vienkartinę 100 mg dozę. Kontroliuojamas tyrimas nustatyti kartu skiriamo ezetimibo poveikį ciklosporino ekspozicijai pacientams po inkstų transplantacijos nebuvo atliktas. Reikia imtis atsargumo priemonių pradedant vartoti EZETROL kartu su ciklosporinu. Pacientams, vartojantiems EZETROL ir ciklosporiną, reikia stebėti ciklosporino koncentraciją (žr. 4.4 skyrių).

Antikoagulantai. Kartu skiriamas ezetimibas (10 mg vieną kartą per parą) reikšmingai neveikė varfarino biologinio prieinamumo ir protrombino laiko tyrime, kuriame dalyvavo dvylika sveikų suaugusių vyrų. Vis dėlto vaistui patekus į rinką, buvo pranešta apie padidėjusį tarptautinį normalizuotą santykį (INR) pacientams, vartojusiems EZETROL kartu su varfarinu ar fluindionu. Jei EZETROL paskiriamas jau vartojantiems varfariną, kitą kumarino antikoagulantą ar fluindioną, reikia atitinkamai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (INR) (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėščiosioms ir žindydėms negalima vartoti EZETROL kartu su statiniais (žr. 4.3 skyrių), žiūrėkite atitinkamo statino *Preparato charakteristikų santrauką*.

Nėštumas

EZETROL nėščiosioms skirti tik tuomet, kai neišvengiama. Nėra klinikinių duomenų apie EZETROL vartojimą nėštumo laikotarpiu. Tyrimai su gyvūnais, kuriems buvo duodama tik ezetimibo, tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

EZETROL negalima vartoti žindydėms. Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad ezetimibo išsiskiria į patelių pieną. Nežinoma, ar jo išsiskiria į moterų pieną.

Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie ezetimibo poveikius žmogaus vaisingumui nėra. Poveikio žiurkių patinėlių ir patelių vaisingumui ezetimibas neturėjo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EZETROL gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto vairuojant ar valdant mechanizmus reikia atsiminti, kad buvo pastebėtas svaigulys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikiniai tyrimai bei duomenys, gauti vaistinį preparatą pateikus į rinką

Iki 112 savaičių trukmės klinikiniuose tyrimuose vien tik 10 mg EZETROL per parą dozė buvo skirta 2 396 pacientams, kartu su statiniais - 11 308 pacientams, o 185 pacientai vartojo kartu su fenofibratu. Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo nesunkios ir laikinos. Bendrasis šalutinių reiškinių dažnis vartojusiems EZETROL ir placebo buvo panašus. EZETROL ir placebo vartojusių tiriamųjų gydymo nutraukimo dažnis dėl nepageidaujamų reiškinių buvo panašus.

EZETROL vartotas vienas arba kartu su statinu

Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pacientams, vartojusiems vieno EZETROL (n = 2 396), pasireiškė dažniau, negu vartojusiems placebo (n = 1 159), bei kurios pacientams, vartojusiems EZETROL kartu su statinu (n = 11 308), pasireiškė dažniau, negu vartojusiems vien tik

statiną (n = 9 361). Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas vaistinį preparatą pateikus į rinką, yra gauti iš pranešimų apie vartotą arba vieną EZETROL, arba kartu su statinu.

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

EZETROL monoterapija		
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Tyrimai	ALAT ir (arba) ASAT kiekio padidėjimas; KFK kiekio kraujyje padidėjimas; gamagliutamilttransferazės kiekio padidėjimas; nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai	Nedažnos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Nedažnos
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas; viduriavimas; dujų kaupimasis žarnyne.	Dažnos
	Nevirškinimas; gastroezofaginio reflukso liga; pykinimas	Nedažnos
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Sąnarių skausmas; raumenų spazmai; sprando skausmas	Nedažnos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Nedažnos
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą; kraujospūdžio padidėjimas	Nedažnos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Dažnos
	Krūtinės skausmas, skausmas	Nedažnos
Papildomos nepageidaujamos reakcijos, kai EZETROL vartojamas kartu su statinu		
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Tyrimai	ALAT ir (arba) ASAT kiekio padidėjimas	Dažnos
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnos
	Parestezijos	Nedažnos
Virškinimo trakto sutrikimai	Burnos džiūvimas; gastritas	Nedažnos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas; bėrimas; dilgėlinė	Nedažnos
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas	Dažnos
	Nugaros skausmas; raumenų silpnumas; galūnių skausmas	Nedažnos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Bendras silpnumas; periferinė edema	Nedažnos
Duomenys, gauti ezetimiba pateikus į rinką (vartojant vieną arba kartu su statinu)		
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys, parestzija	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pankreatitas, vidurių užkietėjimas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Daugiaformė eritema	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas; miopatija ir (arba) rabdomiolizė (žr. 4.4 skyrių)	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Bendras silpnumas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas, įskaitant bėrimą, dilgėlinę, anafilaksiją ir angioedemą	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Hepatitas, tulžies akmenligė, tulžies pūslės uždegimas	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Depresija	Dažnis nežinomas

EZETROL vartotas kartu su fenofibratu

Virškinimo trakto sutrikimai: pilvo skausmas (dažnai).

Daugiacentriame, dvigubai aklame, placebo kontroliuotame klinikiniam tyrimo buvo tirti pacientai, kuriems buvo mišri hiperlipidemija, jo metu 625 pacientai buvo gydyti iki 12 savaičių ir 576 pacientai – iki 1 metų. Šiame klinikiniam tyrimo 172 pacientai EZETROL ir fenofibratą vartojo visas 12 gydymo savaičių, o 230 pacientų (tarp jų 109 pacientai, pirmąsias 12 savaičių gavę vien tik EZETROL) EZETROL ir fenofibratą vartojo visus vienerius gydymo metus. Tyrimas nebuvo sudarytas taip, kad būtų galima palyginti gydymo grupes pagal nedažnus reiškinius. Kliniškai reikšmingas (daugiau kaip tris kartus už VNR, nuosekliai) serumo transaminazių kiekio padidėjimo dažnis (95 % PI), pakoreguotas pagal gydymo ekspoziciją, vartojusiųjų vien tik fenofibratą grupėje buvo 4,5 % (1,9; 8,8), ir 2,7 % (1,2; 5,4) – vartojusiųjų EZETROL kartu su fenofibratu grupėje. Atitinkami cholecistektomijos dažniai buvo 0,6 % (0,0; 3,1) vartojusiųjų vien tik fenofibratą grupėje ir 1,7 % (0,6; 4,0) vartojusiųjų EZETROL kartu su fenofibratu grupėje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vaikų populiacija (nuo 10 iki 17 metų amžiaus)

Klinikiniam tyrimo, kuriame dalyvavo heterozigotine šeimine ar nešeimine hipercholesterolemija sirgę nuo 6 iki 10 metų amžiaus vaikai (n = 138), ALAT ir (arba) ASAT kiekio padidėjimas (3 ar daugiau kartų už VNR, nuosekliai) buvo stebėtas 1,1 % (1 pacientui) ezetimibu gydytų pacientų, lyginant su 0 % placebo grupėje. KFK kiekio padidėjimo (10 ar daugiau kartų už VNR) atvejų nebuvo. Miopatijos atvejų nepastebėta.

Kitame klinikiniam tyrimo, kuriame dalyvavo heterozigotine šeimine hipercholesterolemija sirgę nuo 10 iki 17 metų amžiaus paaugliai (n = 248), ALAT ir (arba) ASAT kiekio padidėjimas (3 ar daugiau kartų už VNR, nuosekliai) buvo stebėtas 3 % (4 pacientams) ezetimibu ir simvastatinu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 2 % (2 pacientais) simvastatino monoterapijos grupėje. KFK kiekio padidėjimas (10 ar daugiau kartų už VNR) stebėtas atitinkamai 2 % (2 pacientams) ir 0 %. Miopatijos atvejų nepastebėta.

Šie tyrimai netiko retų nepageidaujamų reakcijų palyginimui.

Lėtine inkstų liga sergantys pacientai

Širdies ir inkstų apsaugos klinikiniam tyrimo (angl. *Study of Heart and Renal Protection (SHARP)*) (žr. 5.1 skyrių), kuriame dalyvavo daugiau kaip 9000 fiksuotų Ezetrol 10 mg ir simvastatino 20 mg paros dozių deriniu (n = 4650) ar placebo (n = 4620) gydytų pacientų, stebėjimo laikotarpiu, kurio mediana 4,9 metų, saugumo pobūdis buvo panašus. Šio klinikinio tyrimo metu buvo registruojami tik sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gydymo nutraukimai dėl bet kokio nepageidaujamo reiškinio. Abiejose gydymo grupėse gydymo nutraukimo dėl bet kokio nepageidaujamo reiškinio dažniai buvo panašūs (10,4 % Ezetrol ir simvastatino deriniu gydytų pacientų grupėje ir 9,8 % placebo grupėje). Miopatijos ar raudoniolizės dažnis buvo 0,2 % Ezetrol ir simvastatino deriniu gydytų pacientų grupėje ir 0,1 % placebo grupėje. Nuoseklus transaminazių kiekio padidėjimas (> 3 kartus virš VNR) pasireiškė 0,7 % Ezetrol ir simvastatino deriniu gydytų pacientų, lyginant su 0,6 % placebo gydytų pacientų. Šiame klinikiniam tyrimo iš anksto apibrėžtų nepageidaujamų reiškinių, įskaitant vėžį (9,4 % Ezetrol ir simvastatino derinio grupėje, 9,5 % placebo grupėje), hepatitą, cholecistektomiją ar tulžies akmenligės komplikacijas arba pankreatitą, statistiškai reikšmingo dažnio padidėjimo nebuvo.

Laboratoriniai rodmenys

Kontroliuojamų klinikinų monoterapijos tyrimų metu kliniškai svarbus serumo transaminazių koncentracijos padidėjimas (ALAT ir (ar) ASAT $\geq$ 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, nuoseklus) buvo panašus EZETROL (0,5 %) ir placebo (0,3 %) vartojusiems pacientams. Tyrimų, kai buvo vartojami keli vaistiniai preparatai, metu šių reiškinių dažnis buvo toks: 1,3 % - EZETROL vartojant su statinu ir 0,4 % - vartojant tik statiną. Šis padidėjimas paprastai buvo besimptomis, nesusijęs su cholestaze, rodikliai sunormalėjo nutraukus gydymą ar toliau gydant (žr. 4.4 skyrių).

Klinikiniuose tyrimuose KFK koncentracijos padidėjimas daugiau kaip 10 kartų už VNR pasireiškė 4 iš 1674 pacientų (0,2 %), vartojusių vieną EZETROL, lyginant su 1 iš 786 pacientų (0,1 %), vartojusių placebo, ir 1 iš 917 pacientų (0,1 %), vartojusių EZETROL ir statiną, lyginant su 4 iš 929 pacientų

(0,4 %), vartojusių vieną statiną. Miopatią arba rabdomiolizę, susijusi su EZETROL, nepasireiškė dažniau negu susijusiose kontrolinėse grupėse (placebo arba vieno statino) (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato pateikimo į rinką, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir atsiųsti ją paštu Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos, Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius, faksu 8 800 20131 arba el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniuose tyimuose 15 sveikų asmenų 14 dienų gerai toleravo 50 mg ezetimibo per parą arba 18 pirmine hipercholesterolemija sergančių pacientų 56 dienas – 40 mg ezetimibo per parą. Po vienkartinės peroralinės 5000 mg/kg ezetimibo dozės žiurkėms bei pelėms ir 3000 mg/kg dozės šunims toksinio poveikio nebuvo stebėta.

Pastebėta nedaug EZETROL perdozavimo atvejų, dauguma iš jų buvo nesusiję su nepageidaujamais reiškiniais. Pastebėti nepageidaujami reiškiniai nebuvo sunkūs. Perdozavimo atveju reikia taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - kitos lipidus modifikuojančios medžiagos, ATC kodas - C10A X09.

Veikimo mechanizmas

EZETROL priklauso naujos klasės lipidų kiekį kraujyje mažinančioms medžiagoms, kurios selektyviai slopina cholesterolio ir panašių augalinių sterolių absorbciją žarnyne. Šis vaistinis preparatas yra aktyvus išgertas, jo veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų cholesterolio koncentraciją mažinančių medžiagų (pvz., statinų, tulžies rūgštis surišančių sekvestrantų [dervų], fibro rūgšties darinių ir augalų stanolių). Ezetimibo molekulės taikinyje yra sterolių nešiklis, *Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*, kuris yra atsakingas už cholesterolio ir fitosterolių absorbciją iš žarnyno.

Farmakodinaminis poveikis

Ezetimibas kaupiasi plonosios žarnos gaurelių riboje ir slopina cholesterolio absorbciją, taip sumažindamas cholesterolio patekimą iš žarnyno į kepenis. Statinai slopina cholesterolio sintezę kepenyse. Kartu abu šie mechanizmai užtikrina suminį cholesterolio koncentracijos sumažėjimą. Dviejų savaičių klinikinių tyrimų metu 18 pacientų, kuriems buvo hipercholesterolemija, EZETROL cholesterolio absorbciją žarnyne nuslopino 54 % lyginant su placebo.

Buvo atlikta ikiklinikinių tyrimų selektyviam cholesterolio absorbciją slopinančiam ezetimibo poveikiui nustatyti. Ezetimibas slopino [¹⁴C]-cholesterolio absorbciją, bet neveikė trigliceridų, riebalų rūgščių, tulžies rūgščių, progesterono, etinilestradiolio ar riebaluose tirpių vitaminų A ir D absorbcijos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Epidemiologiniai tyrimai įrodė, kad sergamumas ir mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų yra tiesiogiai proporcingas bendrojo-Ch bei MTL-Ch ir atvirkščiai proporcingas DTL-Ch koncentracijai. Teigiamas EZETROL poveikis sergamumui ir mirtingumui nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų dar nėra įrodytas.

Klinikiniai tyrimai

Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu EZETROL, vartojamas vienas ar kartu su statinu, reikšmingai sumažino bendrojo cholesterolio (bendrojo Ch), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch), apolipoproteino B (Apo B) bei trigliceridų (TG) bei padidino didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-Ch) koncentraciją pacientams, kuriems buvo hipercholesterolemija.

Pirminė hipercholesterolemija

Dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų 8 savaitių tyrimų metu 769 pacientai, kuriems buvo hipercholesterolemija ir jie vartojo vieną statiną, bet jų MTL-Ch koncentracija neatitiko Nacionalinės cholesterolio švietimo programą (*National Cholesterol Education Program*, NCEP) rekomenduojamo tikslo (2,6-4,1 mmol/l [100-160 mg/dl], atsižvelgiant į pradinius duomenis), buvo atsitiktinai atrinkti dar papildomai vartoti arba 10 mg EZETROL, arba placebo.

Iš statinu gydomų pacientų, kurių pradinis MTL-Ch skyrėsi nuo tikslinės koncentracijos (apie 82 %), patikimai daugiau tiriamųjų, atsitiktinai atrinktų vartoti EZETROL, pasiekė siektiną MTL-Ch koncentraciją tyrimo pabaigoje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, atitinkamai 72 % ir 19 %. Patikimai skirtingai sumažėjo MTL-Ch koncentracija (atitinkamai 25 % - vartojant EZETROL ir 4 % - vartojant placebo). Be to, EZETROL, pridėtas prie statino, reikšmingai sumažino bendrojo Ch, Apo B, TG ir padidino DTL-Ch, lyginant su placebo. EZETROL ar placebo, pridėtas prie statino, sumažino vidurinę C reaktyvaus baltymo koncentraciją nuo pradinio lygio atitinkamai 10 % ir 0 %.

Dviejuose dvigubai akluose, randomizuotuose, placebo kontroliuotuose 12 savaitių trukmės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 719 pirminė hipercholesterolemija sergančių pacientų, 10 mg EZETROL dozė reikšmingai sumažino bendrojo Ch (13 %), MTL-Ch (19 %), Apo B (14 %) ir TG (8 %) ir padidino DTL-Ch (3 %), lyginant su placebo. Be to, EZETROL neveikė riebaluose tirpių vitamino A, D ir E koncentracijų kraujyje, protrombino laiko ir, kaip kiti lipidų koncentraciją mažinantys vaistai, neslopino antinksčių steroidinių hormonų gamybos.

Daugiacentrio, dvigubai aklo, kontroliuoto klinikinio tyrimo (ENHANCE) metu 720 pacientų, sirgusių heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, atsitiktine tvarka buvo paskirta gerti 2 metus arba ezetimibo 10 mg ir simvastatino 80 mg derinį (n = 357), arba simvastatino 80 mg dozę (n = 363). Pagrindinis tyrimo tikslas buvo ištirti ezetimibo ir simvastatino derinio gydomąjį poveikį miego arterijos intimos-medijos storiui (angl. *IMT*), lyginant su simvastatino monoterapija. Šio pakaitinio žymens poveikis sergamumui ir mirtingumui nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų kol kas neįrodytas.

Pagrindinė tyrimo baigtis – visų šešių miego arterijos segmentų vidutinio IMT pokytis – tarp abiejų gydymo grupių reikšmingai nesiskyrė (p = 0,29), matuojant B-režimo ultragarsu. Vartojant ezetimibo 10 mg ir simvastatino 80 mg derinį arba tik simvastatino