

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езитра 10 mg таблетки  
Ezitra 10 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe).

#### Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 58 mg лактоза монохидрат и 0,80 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели, овални, с формата на капсула таблетки с дължина приблизително 8 mm и ширина приблизително 4 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### Първична хиперхолестеролемия

Езитра, приеман едновременно с HMG-CoA редуктазен инхибитор (статин) е показан за употреба като допълваща терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия, които не са се повлияли достатъчно само от статин.

Монотерапия с Езитра е показана за употреба като допълваща терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и не-фамилна) хиперхолестеролемия, при които статинът се смята за неподходящ или употребата му не се понася.

##### Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

При пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), Езитра е показан за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития (вж. точка 5.1), когато се добавя към текуща терапия със статини или се инициира едновременно със статин.

##### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (Homozygous Familial Hypercholesterolaemia, HoFH)

Приложен едновременно със статин Езитра е показан като допълваща терапия към диетата при пациенти с HoFH. Пациентите могат да ползват и още допълващи терапии (напр. афереза на липопротеините с ниска плътност [LDL]).

##### Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)

Езитра е показан за употреба като допълнителна терапия към диетата на пациенти с хомозиготна фамилна ситостеролемия.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240136
Разрешение №	20-08-2024
BG/MA/MP	66327
Одобрение №	/



## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Пациентът трябва да провежда подходяща липидопонижаваща диета и трябва да продължи да спазва тази диета и по време на лечението с езетимиб.

Препоръчителната доза е една таблетка езетимиб от 10 mg дневно, която може да се приложи по всяко време на деня, със или без храна.

Когато езетимиб се добавя към статин, лечението със статин трябва да продължи или с обичайната първоначална доза за конкретния статин или с вече утвърдената по-висока доза. В тези случаи, трябва да се имат предвид указанията относно дозировката за конкретния статин.

### ***Употреба при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС събития***

За допълнително намаляване на сърдечно-съдовите събития при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС събитие, 10 mg езетимиб могат да се приложат със статин с доказана сърдечно-съдова полза.

### Едновременно приложение със секвестранти на жлъчната киселина

Дозата езетимиб трябва да се прилага или  $\geq 2$  часа преди или  $\geq 4$  часа след прилагане на секвестрант на жлъчната киселина.

### ***Специални популации***

#### Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (степен 5 до 6 по Child-Pugh). Лечение с Езитра не се препоръчва при пациенти с умерено (степен 7 до 9 по Child-Pugh) или тежко изразена (степен по Child-Pugh  $> 9$ ) чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Започването на лечението трябва да се извършва под наблюдението на специалист.

#### ***Деца и юноши на възраст $\geq 6$ години***

Безопасността и ефикасността на езетимиб при деца на възраст от 6 до 17 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да се направят.

Когато езетимиб се прилага със статин, трябва да се съблюдават инструкциите за дозата на статините при деца.

#### ***Деца $< 6$ години***

Безопасността и ефикасността на езетимиб при деца на възраст под 6 години не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на прилагане

За перорална употреба.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.



изброени в точка 6.1.

Когато езетимиб се прилага едновременно със статин, моля прочетете кратката характеристика на конкретния лекарствен продукт.

Едновременна терапия на езетимиб, заедно със статин, е противопоказана по време на бременност и кърмене.

Едновременно приложение на езетимиб със статин е противопоказано при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Езитра се прилага едновременно със статин, моля прочетете кратката характеристика на конкретния лекарствен продукт.

##### Чернодробни ензими

В контролирани проучвания, при пациенти, които приемат едновременно езетимиб и статин е наблюдавано последователно повишение на трансаминазите ( $\geq 3$  пъти над горната граница на нормата [ULN]). При едновременното приложение на езетимиб със статин трябва да се провеждат изследвания на чернодробната функция в началото на лечението и съгласно препоръките за статина (вж. точка 4.8).

В проучването IMPROVE-IT (Подобрено Намаляване на Неблагоприятните Резултати: Международно проучване за ефикасността на Vytorin (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 18 144 пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС събитие са рандомизирани да приемат 10/40 mg езетимиб/симвастатин дневно ( $n = 9\ 067$ ) или 40 mg симвастатин дневно ( $n = 9\ 077$ ). При медиана на проследяване от 6,0 години, честотата на последователно повишаване на трансаминазите ( $\geq 3$  пъти ULN) е 2,5% при езетимиб/симвастатин и 2,3% при симвастатин (вж. точка 4.8).

В контролирано клинично проучване, при което над 9 000 пациенти с хронично бъбречно заболяване са рандомизирани да приемат 10 mg езетимиб в комбинация с 20 mg симвастатин дневно ( $n = 4\ 650$ ) или плацебо ( $n = 4\ 620$ ) (медиана на периода на проследяване от 4,9 години), честотата на последващото повишаване на трансаминазите ( $\geq 3$  пъти ULN) е 0,7% при езетимиб комбиниран със симвастатин и 0,6% при плацебо (вж. точка 4.8).

##### Скелетна мускулатура

От постмаркетинговия опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, при които възниква рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Въпреки това, за рабдомиолиза се съобщава много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавянето на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза. Ако въз основа на мускулните симптоми има съмнения за миопатия или миопатията е потвърдена чрез повишени нива на креатин фосфокиназата (СРК)  $> 10$  пъти над горната граница на нормата, употребата на езетимиб, на всеки статин, и на всяко друго средство, което пациентът същевременно приема трябва веднага да се прекрати. Всички пациенти, започващи терапия с Езитра трябва да бъдат предупредени за риска от поява на миопатия и да бъдат посъветвани да съобщават веднага за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост (вж. точка 4.8).

В проучването IMPROVE-IT, 18 144 пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС събитие са рандомизирани да приемат 10/40 mg езетимиб/симвастатин дневно ( $n = 9\ 067$ ) или 40 mg симвастатин дневно ( $n = 9\ 077$ ). При медиана на проследяване от 6,0 години, честотата на миопатия е 0,2% при езетимиб/симвастатин и 0,1% при симвастатин, където миопатията е дефинирана като необяснима мускулна слабост или болка със серумна СРК  $> 10$  пъти ULN или два последователни случая на  $5 \leq \text{СРК} < 10$  пъти ULN. Честотата на рабдомиолиза е била 0,1% за езетимиб/симвастатин и 0,2% при симвастатин, където миопатията е дефинирана като необяснима мускулна слабост или болка със серумна СРК  $> 10$  пъти ULN.



пъти ULN с данни за бъбречно увреждане,  $\geq 5$  пъти ULN и  $< 10$  пъти ULN в два последователни случая с данни за бъбречно увреждане или СК  $\geq 10\ 000$  IU/l без данни за бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

В клинично проучване, при което над 9 000 пациенти с хронично бъбречно заболяване са рандомизирани да приемат 10 mg езетимиб, заедно с 20 mg симвастатин дневно (n = 4 650) или плацебо (n = 4 620) (медиана на проследяване 4,9 години), честотата на миопатия/ рабдомиолиза е 0,2% при езетимиб, комбиниран със симвастатин и 0,1% при плацебо (вж. точка 4.8).

#### Чернодробно увреждане

Езетимиб не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, тъй като не са известни ефектите от повишената експозиция на езетимиб (вж. точка 5.2).

#### Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на езетимиб при пациенти от 6 до 10 годишна възраст с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия са оценени в 12-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване. Ефектите на езетимиб за периоди на лечение  $> 12$  седмици не са изследвани в тази възрастова група (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).

Езетимиб не е проучван при пациенти под 6-годишна възраст (вж. точки 4.2 и 4.8).

Ефикасността и безопасността на езетимиб, приложен едновременно със симвастатин при пациенти от 10 до 17 годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са оценени в контролирано клинично проучване при юноши момчета (степен II или по-висока по Танер) и при девойки, при които е изминала поне една година след първата поява на менструация.

В това ограничено контролирано проучване, принципно не се установява ефект върху растежа или половото съзряване при момчета или девойки в юношеска възраст, или някакъв ефект върху продължителността на менструалния цикъл при момчетата. Въпреки това, ефектите на езетимиб за период на лечение  $> 33$  седмици върху растежа и половото съзряване не са проучени (вж. точки 4.2 и 4.8).

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен съвместно със симвастатин в дневни дози над 40 mg не са проучвани при педиатрични пациенти от 10 до 17-годишна възраст.

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен едновременно със симвастатин не са проучвани при педиатрични пациенти  $< 10$ -годишна възраст (вж. точки 4.2 и 4.8).

Дългосрочната ефикасност на терапията с езетимиб при пациенти под 17-годишна възраст за редуциране на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е проучена.

#### Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен с фибрати, не са установени.

Ако при пациенти, които приемат езетимиб и фенофибрат има съмнения за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се прекрати (вж. точки 4.5 и 4.8).

#### Циклоспорин

Необходимо е повишено внимание при назначаването на езетимиб по време на лечение с циклоспорин. При пациенти, които приемат езетимиб и циклоспорин, концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

#### Антикоагуланти

Ако езетимиб се добавя към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, Международното Нормализирано Отношение (INR) трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.5).



точка 4.5).

#### Помощни вещества

##### *Лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

##### *Натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не индуцира ензимите на цитохром P450, които метаболизират лекарствата. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез цитохром P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4, или N-ацетилтрансферазата.

В клинични проучвания за взаимодействия, езетимиб няма ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид, или мидазолам, при едновременното им приложение. Циметидин, прилаган съвместно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

##### Антиациди

Едновременното прилагане на антиацид намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но не оказва ефект върху бионаличността на езетимиб. Това намаляване на скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо.

##### Колестирамин

Едновременното приложение на колестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55%. Постепенната редукция на повишения LDL-холестерол, предизвикана от добавянето на езетимиб към колестирамин може да се намали чрез това взаимодействие (вж. точка 4.2).

##### Фибрати

При пациенти, които приемат фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да са наясно с възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако при пациенти, които приемат езетимиб и фенофибрат има съмнение за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил увеличава незначително общите концентрации на езетимиб (приблизително с 1,5 и съответно 1,7 пъти).

Едновременното приложение на езетимиб с други фибрати не е проучено.

Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. При проучвания върху животни, езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчния сок на жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на Езитра.

##### Статини

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на езетимиб с аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или розувастатин.



### Циклоспорин

При проучване на осем пациенти след бъбречна трансплантация и с креатининов клирънс  $\geq 50$  ml/min, провеждащи лечение с постоянна доза циклоспорин, приложението на еднократна доза от 10 mg езетимиб води до увеличение от 3,4 пъти (от 2,3 до 7,9 пъти) на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здравата контролна популация, участвала в друго проучване (n = 17) и приемала само езетимиб. В друго проучване при пациент с бъбречна трансплантация с тежко бъбречно увреждане, който е получавал циклоспорин и множество други лекарства се наблюдава 12-кратно по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение с контроли, получаващи само езетимиб. В проучване с кръстосване на терапевтичните рамена с два периода при 12 здрави доброволци, ежедневното прилагане на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин в ден 7 води до средно увеличение на AUC на циклоспорина с 15% (в диапазона от намаление с 10% до увеличение с 51%) в сравнение със самостоятелното приложение на еднократна доза от 100 mg циклоспорин. Контролирано проучване за ефекта от едновременно приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация не е провеждано. Необходимо е повишено внимание при започване на лечението с Езитра на фона на лечение с циклоспорин. При пациенти, които приемат Езитра и циклоспорин концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват (вж. точка 4.4).

### Антикоагуланти

Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не оказва съществено влияние върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време в проучване, проведено при дванадесет здрави възрастни мъже. Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за повишено Международно Нормализирано Отношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавян към варфарин или флуиндион. Ако Езитра се добавя към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

По време на бременност и кърмене е противопоказано едновременното приложение на Езитра със статин (вж. точка 4.3); моля реферирайте се към КХП на този конкретен статин.

### Бременност

Езитра трябва да се предписва на бременни жени само при категорична необходимост. Няма налични клинични данни за употребата на Езитра по време на бременност. Проучванията върху животни при монотерапия с езетимиб не показват признаци на преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Езитра не трябва да се употребява по време на кърмене. Проучвания върху плъхове показват, че езетимиб се екскретира в кърмата. Не е известно дали езетимиб се отделя в кърмата при хора.

### Фертилитет

Няма данни от клинични проучвания за ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, когато се шофира или работи с машини, трябва да се вземе предвид следното съобщение за замайване.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид (от клинични проучвания и постмаркетинговия опит)

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, езетимиб в доза 10 mg дневно е прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти, или със статин при 11 308 пациенти или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите реакции обикновено са леки и преходни. Общата честота на нежелани реакции е сходна между езетимиб и плацебо. По същия начин, степента на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е сравнима между езетимиб и плацебо.

##### Езетимиб, приложен самостоятелно или приложен едновременно със статин:

Следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (n = 2 396) и с честота по-висока в сравнение с плацебо (n = 1 159) или при пациенти, лекувани с езетимиб едновременно със статин (n = 11 308) и с по-висока честота от самостоятелно приложен статин (n = 9 361). Постмаркетинговите нежелани реакции са получени от доклади, съдържащи данни за езетимиб, прилаган или самостоятелно или със статин.

Честотите на нежеланите реакции са определени като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции

<b>Монотерапия с езетимиб</b>		
<b>Системо-органи класове</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
Изследвания	повишен ALT и/или AST повишена СРК в кръвта повишена гамаглутамилтрансфераза отклонения в изследванията, отразяващи чернодробната функция	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	абдоминална болка диария флатуленция	Чести
	диспепсия гастрозофагеална рефлуксна болест гадене	Нечести
Нарушения на мускулно- скелетната система и на съединителната тъкан	Артралгия мускулни спазми болка във врата	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит	Нечести
Съдови нарушения	горещи вълни хипертония	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	Чести
	болка в гърдите болка	Нечести



<b>Допълнителни нежелани реакции при езетимиб, приложен едновременно със статин</b>		
<b>Системо-органи класове</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
Изследвания	повишен ALT и/или AST	Чести
Нарушения на нервната система	главоболие	Чести
	парестезия	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	сухота в устата гастрит	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	пруритус обрив уртикария	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и на съединителната тъкан	миалгия	Чести
	болка в гърба мускулна слабост болка в крайниците	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения периферен оток	Нечести

<b>Постмаркетингов опит (със или без статин)</b>		
<b>Системо-органи класове</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	тромбоцитопения	с неизвестна честота
Нарушения на нервната система	замаяност парестезия	с неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	панкреатит запек	с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	еритема мултиформе	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и на съединителната тъкан	миалгия миопатия/рабдомиолиза (вж. точка 4.4)	с неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения	с неизвестна честота
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангиоедем	с неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	хепатит холелитиаза холецистит	с неизвестна честота
Психични нарушения	депресия	с неизвестна честота

Езетимиб, приложен едновременно с фенофибрат:

Стомашно-чревни нарушения: коремна болка (чести).

В многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти със смесена хиперлипидемия, 625 пациенти са лекувани в продължение на до 12 седмици и 576 пациенти за период до 1 година. В това проучване, 172 пациенти, лекувани с езетимиб и фенофибрат са завършили 12-седмичния курс на лечение, и 230 пациенти, лекувани с езетимиб и фенофибрат (включително 109, които са провели монотерапия с езетимиб през първите 12 седмици) са завършили едногодишната терапия. Това проучване не е било предназначено да



сравни лекуваните групи относно редки събития. Честотата на случаите (95% CI) на клинично значимо повишение ( $> 3$  пъти ULN, последователно) на серумните трансминази е 4,5% (1,9; 8,8) и 2,7% (1,2; 5,4) съответно при монотерапия с фенофибрат и езетимиб, приложен заедно с фенофибрат, адаптирани спрямо експозицията на лечението. Съответните проценти на холецистектомия са 0,6% (0,0; 3,1) при монотерапия с фенофибрат и респективно 1,7% (0,6; 4,0) за езетимиб, прилаган съвместно с фенофибрат (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Педиатрична популация

В проучване, което включва педиатрични пациенти (от 6 до 10 годишна възраст), пациенти с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия ( $n = 138$ ), се наблюдават повишени нива на ALT и/или AST ( $\geq 3$  пъти ULN, последователно) при 1,1% (1 пациент) от пациентите на лечение с езетимиб в сравнение с 0% в групата с плацебо. Не се наблюдава повишение на CPK ( $\geq 10$  пъти ULN). Не се съобщава за случаи на миопатия.

В проучване, включващо пациенти в юношеска възраст (от 10 до 17-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ( $n = 248$ ), са наблюдавани повишени стойности на ALT и/или AST ( $\geq 3$  пъти ULN, последователно) при 3% от пациентите (4 пациенти) на терапия с езетимиб/симвастатин в сравнение с 2% (2 пациенти) от групата на монотерапия със симвастатин; тези цифри са съответно 2% (2 пациенти) и 0% за повишаване на CPK ( $\geq 10$  пъти ULN). Не се съобщава за случаи на миопатия.

Тези проучвания не са подходящи за сравнение на редки нежелани лекарствени реакции.

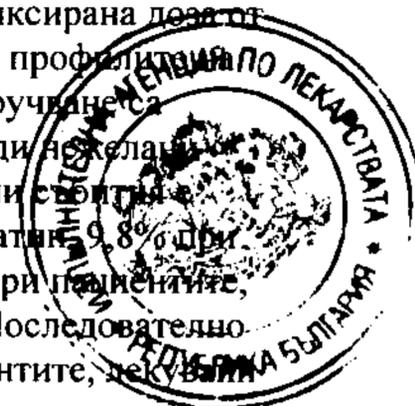
#### Пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС събития

В проучването IMPROVE-IT (вж. точка 5.1), включващо 18 144 пациенти лекувани или с 10/40 mg езетимиб/симвастатин ( $n = 9 067$ , от които 6% са титрирани до по-висока доза от 10/80 mg езетимиб/симвастатин) или с 40 mg симвастатин ( $n = 9 077$ , от които 27% са титрирани до 80 mg симвастатин), профилите на безопасност са подобни при медиана на проследяване от 6,0 години. Процентът на прекъсналите лечения поради нежелани лекарствени реакции е 10,6% при пациентите, лекувани с езетимиб/симвастатин и 10,1% при пациентите, лекувани със симвастатин. Честотата на миопатия е 0,2% за езетимиб/симвастатин и 0,1% за симвастатин, където миопатията е определена като необяснима мускулна слабост или болка със серумна CK  $\geq 10$  пъти ULN или две последователни наблюдения на CK  $\geq 5$  и  $< 10$  пъти ULN. Честотата на рабдомиолиза е 0,1% за езетимиб/симвастатин и 0,2% за симвастатин, където рабдомиолизата е определена като необяснима мускулна слабост или болка със серумна CK  $\geq 10$  пъти ULN с данни за бъбречно увреждане,  $\geq 5$  пъти ULN и  $< 10$  пъти ULN два пъти последователно с данни за бъбречно увреждане или CK  $\geq 10 000$  IU/l без доказателства за бъбречно увреждане.

Честотата на последователно повишение на трансминазите ( $\geq 3$  пъти ULN) е 2,5% при езетимиб/симвастатин и 2,3% при симвастатин (вж. точка 4.4). Нежелани реакции, свързани с жлъчния мехур са съобщени при 3,1% срещу 3,5% от пациентите, разпределени на езетимиб/симвастатин и съответно на симвастатин. Честотата на хоспитализации по повод холецистектомия е 1,5% в двете групи на лечение. Рак (дефиниран като всяко ново злокачествено заболяване) е диагностициран по време на проучването при 9,4% срещу 9,5%, съответно.

#### Пациенти с хронично бъбречно заболяване

В проучването за сърдечна и бъбречна протекция SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (вж. точка 5.1), с участието на над 9 000 пациенти, лекувани с комбинация на фиксирана доза от 10 mg езетимиб и 20 mg симвастатин дневно ( $n = 4 650$ ) или плацебо ( $n = 4 620$ ), профилите на безопасност са сравними при медиана на проследяване от 4,9 години. В това проучване са описвани само сериозните нежелани събития и прекратяване на лечението поради нежелани събития. Честотата на прекратяване на участието поради настъпване на нежелани събития е сравнима (10,4% при пациентите, лекувани с езетимиб комбиниран със симвастатин и 9,8% при пациентите, лекувани с плацебо). Честотата на миопатия/рабдомиолиза е 0,2% при пациентите, лекувани с езетимиб/симвастатин и 0,1% при пациентите, лекувани с плацебо. Последователно повишаване на трансминазите ( $> 3$  пъти ULN) се наблюдава при 0,7% от пациентите, лекувани с езетимиб/симвастатин и 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо.



с езетимиб/симвастатин в сравнение с 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4). В това проучване не се наблюдава статистически значимо повишаване на честотата на предварително определени нежелани събития, включително рак (9,4% за езетимиб/симвастатин, 9,5% за плацебо), хепатит, холецистектомия или усложнения от камъни в жлъчката или панкреатит.

#### Лабораторни стойности

В контролирани клинични проучвания с монотерапия, честотата на клинично значими повишения на серумните трансаминази (ALT и/или AST  $\geq$  3 пъти ULN, последователно) е сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). В проучвания с едновременно приложение, честотата е 1,3% при пациентите, лекувани с езетимиб, прилаган едновременно със статин и 0,4% при пациентите, лекувани само със статин. Тези повишения обикновено са асимптоматични, не са свързани с холестаза, и се връщат до норма след прекратяване на лечението или при продължаване на лечението (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания СРК > 10 пъти ULN е съобщено за 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, приемали само езетимиб срещу 1 от 786 (0,1%) пациенти, приемали плацебо и за 1 от 917 (0,1%) пациенти, приемали едновременно езетимиб и статин срещу 4 от 929 (0,4%) пациенти, приемали само статин. Честотата на миопатия или рабдомиолиза, свързана с езетимиб не е била по-висока в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или само статин) (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

#### **Изпълнителна агенция по лекарствата**

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: 02 8903417

уебсайт: www.bda.bg

#### **4.9 Предозиране**

В клинични проучвания, приложението на езетимиб 50 mg дневно на 15 здрави лица за период до 14 дни, или 40 mg дневно на 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия за период от 56 дни като цяло е понесено добре. При животни не се наблюдава токсичност след прилагане на еднократни перорални дози от 5 000 mg/kg на езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Докладвани са няколко случая на предозиране с езетимиб – повечето от тях не са свързани с поява на нежелани лекарствени реакции. Съобщените нежелани лекарствени реакции не са били сериозни. При предозиране трябва да се приложат симптоматични и поддържащи мерки.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, самостоятелно; други липидомодифициращи средства, АТС код: C10AX09

#### Механизъм на действие

Езетимиб принадлежи към нов клас липидопонижаващи съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерола и сродните растителни стероли. Езетимиб е активен при перорално приложение и има механизъм на действие, който се различава от този



на останалите класове холестеролопонижаващи вещества (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителните станולי). Молекулярната мишена на езетимиб е стероловият транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за абсорбцията на холестерол и фитостероли от тънките черва.

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, като по този начин намалява транспортирането на холестерола от тънките черва в черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно, тези два различни механизма на действие, осигуряват допълващо се намаляване на холестерола. В 2-седмично клинично проучване при 18 пациенти с хиперхолестеролемиа, езетимиб потиска чревната абсорбция на холестерола с 54%, в сравнение с плацебо.

#### Фармакодинамични ефекти

Проведена е серия от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб при инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [<sup>14</sup>C] белязания холестерол без да оказва ефект върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинилестрадиола, или мастноразтворимите витамини А и D.

В епидемиологични проучвания е установено, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират правопрпорционално на нивото на общия холестерол, LDL холестерола и обратнопропорционално на нивото на HDL холестерола.

Приложението на езетимиб със статин е ефективно за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС събитие.

#### Клинична ефикасност и безопасност

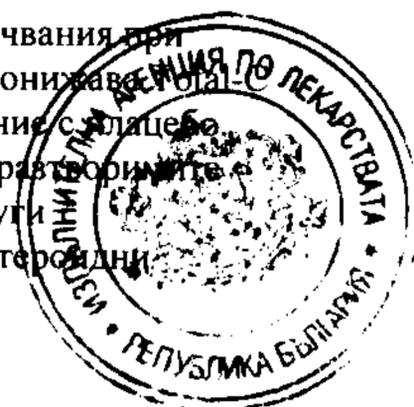
В контролирани клинични проучвания езетимиб, като монотерапия, или приложен заедно със статин намалява значително общия холестерол (общ-С), холестерола с ниска плътност на липопротеините (LDL-С), аполипопротеин В (Аро В) и триглицеридите (TG) и повишава холестерола с висока плътност на липопротеините (HDL-С) при пациенти с хиперхолестеролемиа.

#### **Първична хиперхолестеролемиа**

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 769 пациенти с хиперхолестеролемиа, които вече са приемали монотерапия със статин и при които не са достигнати таргетните стойности на LDL-С (2,6 до 4,1 mmol/l [100-160 mg/dl], посочени от National Cholesterol Education Program, NCEP, въз основа на изходните стойности) са рандомизирани да приемат или 10 mg езетимиб или плацебо в допълнение към текущата терапия със статин.

Сред пациентите, лекувани със статин, при които изходната стойност на LDL-С не е целевата (~ 82%), значително повече пациенти, рандомизирани на езетимиб постигат целевото LDL-С в края на проучването в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо – съответно 76% и 19%. Съответните намаления на LDL-С също се различават значително (25% и 4% съответно за езетимиб спрямо плацебо). В допълнение, езетимиб прилаган към текущата терапия със статин значително намалява общия холестерол (Total-С), Аро В, TG и повишава HDL-С в сравнение с плацебо. Езетимиб или плацебо добавени към терапия със статин редуцират медианата на С-реактивния протеин съответно с 10% или 0% спрямо изходната стойност.

В две, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо контролирани, 12-седмични проучвания при 1 719 пациенти с първична хиперхолестеролемиа, 10 mg езетимиб значително понижават общия холестерол (13%), LDL-С (19%), Аро В (14%) и TG (8%) и увеличава HDL-С (3%) в сравнение с плацебо. В допълнение, езетимиб няма ефект върху плазмените концентрации на мастноразтворимите витамини А, D и E, няма ефект върху протромбиновото време, и подобно на други липидопонижаващи средства не нарушава образуването на адренкортикални стероидни хормони.



В мултицентрово, двойно-сляпо, контролирано клинично проучване (ENHANCE), 720 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са рандомизирани да приемат 10 mg езетимиб в комбинация с 80 mg симвастатин (n = 357) или симвастатин 80 mg (n = 363) в продължение на 2 години. Основната цел на проучването е да се изследва ефектът от комбинираната терапия езетимиб/симвастатин върху дебелината на интима-медия на каротидната артерия (Intima-Media Thickness, IMT) в сравнение с монотерапия симвастатин. Влиянието на този сурогатен маркер върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност все още не е установено.

Първичната крайна цел, промяната на средната IMT на всичките шест каротидни сегменти, не се различава значително (p = 0,29) между двете лечебни групи, измерено чрез В-режим на ултразвук. С комбинацията езетимиб 10 mg/симвастатин 80 mg или при монотерапия с 80 mg симвастатин, задебеляването на интима-медия се увеличава съответно с 0,0111 mm и 0,0058 mm за 2-годишния период на проучването (изходна средна каротидна IMT 0,68 mm и 0,69 mm, съответно).

Езетимиб 10 mg в комбинация с 80 mg симвастатин намалява LDL-C, Total-C, Apo B и TG значително повече от 80 mg симвастатин. Процентът на увеличение на HDL-C е сходен за двете групи на лечение. Нежеланите реакции, наблюдавани при комбинацията езетимиб 10 mg/симвастатин 80 mg съответстват на техния установен профил на безопасност.

#### Педиатрична популация

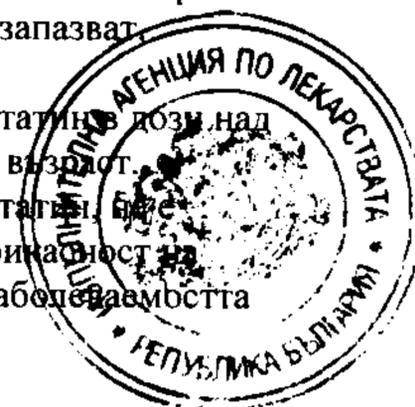
В многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано проучване, 138 пациенти (59 момчета и 79 момичета) от 6 до 10 годишна възраст (средна възраст 8,3 години) с хетерозиготна фамилна или не-фамилна хиперхолестеролемиа (HeFH) с изходни нива на LDL-C между 3,74 и 9,92 mmol/l са рандомизирани или на 10 mg езетимиб или на плацебо в продължение на 12 седмици.

На седмица 12, езетимиб значително намалява Total-C (-21% срещу 0%), LDL-C (-28% срещу -1%), Apo-B (-22% срещу -1%), и не-HDL-C (-26% срещу 0%) в сравнение с плацебо. Резултатите за двете групи на лечение са подобни за TG и HDL-C (-6% спрямо + 8% и съответно + 2% спрямо + 1%).

В многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано проучване, 142 момчета (II-ри и по-висок стадий по Танер) и 106 момичета в пост менархе на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,2 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (HeFH) с изходни стойности на LDL-C между 4,1 и 10,4 mmol/l са рандомизирани или на езетимиб 10 mg, прилаган съвместно със симвастатин (10, 20 или 40 mg) или на симвастатин (10, 20 или 40 mg) самостоятелно в продължение на 6 седмици; съвместно приложение на езетимиб и 40 mg симвастатин или 40 mg симвастатин самостоятелно в следващите 27 седмици и открито едновременно приемане на езетимиб и симвастатин (10 mg, 20 mg, или 40 mg) за 20 седмици след това.

На седмица 6, езетимиб, прилаган съвместно със симвастатин (всички дози) статистически значимо намалява Total-C (38% спрямо 26%), LDL-C (49% спрямо 34%), Apo B (39% спрямо 27%), и не-HDL-C (47% спрямо 33%) в сравнение със симвастатин самостоятелно (всички дози). Резултатите за двете групи на лечение са подобни за TG и HDL-C (-17% спрямо -12% и + 7% спрямо + 6%, съответно). На седмица 33, резултатите са в съответствие с тези от седмица 6 и значително повече пациенти, приемащи езетимиб и 40 mg симвастатин (62%) постигат идеалната NCEP AAP цел (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) за LDL-C в сравнение с тези, които получават 40 mg симвастатин (25%). На седмица 53, в края на продължението с открито приемане на лекарствените продукти, ефектите върху липидните параметри се запазват.

Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган едновременно със симвастатин в дози над 40 mg дневно, не са проучвани при педиатрични пациенти от 10 до 17-годишна възраст. Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган едновременно със симвастатин, не е проучена при педиатрични пациенти на възраст < 10 години. Дългосрочната ефикасност на терапията с езетимиб при пациенти под 17-годишна възраст за намаляване на заболеваемостта и смъртността в зряла възраст не е проучена.



### **Профилактика на сърдечно-съдови събития**

Проучването IMPROVE-IT (The IMProved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial) е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване при 18 144 пациенти, които са включени до 10 дни след хоспитализация по повод остър коронарен синдром (ОКС - или остър миокарден инфаркт [МИ] или нестабилна стенокардия [НС]). По време на ОКС пациентите са имали LDL-C  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l), ако не са приемали липидопонижаваща терапия, или  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/l), ако са приемали липидопонижаваща терапия. Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1: 1 да получават или 10/40 mg езетимиб/симвастатин (n = 9 067) или 40 mg симвастатин (n = 9 077) и са проследени за средно 6,0 години.

Пациентите са на средна възраст от 63,6 години; 76% са мъже, 84% са с кавказки произход, а 27% страдат от диабет. Средната стойност на LDL-C към момента на събитието, което прави пациента подходящ за включване в проучването, е 80 mg/dl (2,1 mmol/l) за тези, които са на липидопонижаваща терапия (n = 6 390) и 101 mg/dl (2,6 mmol/l) за тези, които преди не са провеждали липидопонижаващо лечение (n = 11 594). Преди хоспитализацията по повод на ОКС събитието, 34% от пациентите са били на лечение със статин. След една година средната LDL-C при пациенти, които продължават терапията е 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) за групата на езетимиб/симвастатин и 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) за групата на монотерапия със симвастатин. Най-общо, стойностите на липидите са получени от пациенти, които са останали на изследваната терапия.

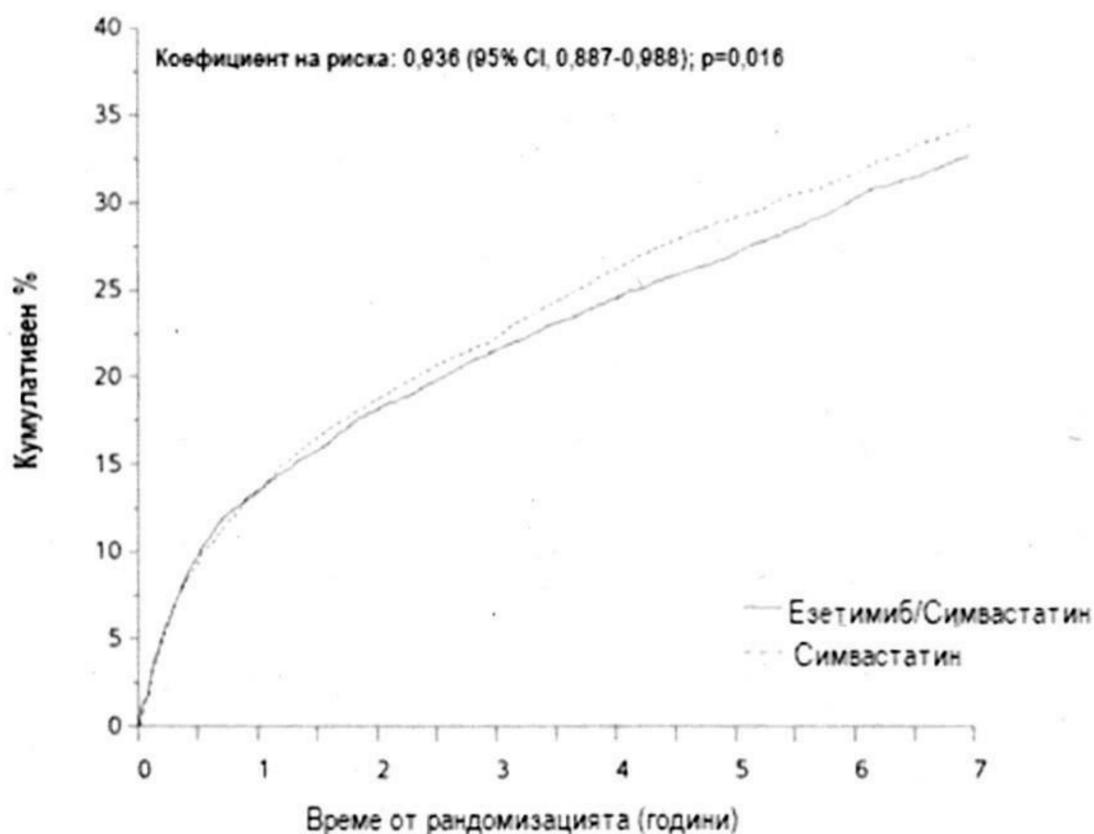
Първичната крайна точка е съставна от смърт по сърдечно-съдови причини, големи коронарни събития (ГКС; дефинирани като нелетален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна стенокардия, която изисква хоспитализация, или някаква коронарна реваскуларизационна процедура, които се наблюдават най-малко 30 дни след назначаването на рандомизирано лечение) и нелетален инсулт. Проучването показва, че лечението с езетимиб, добавен към симвастатин осигурява допълнителна полза за намаляване на събитията от първичната съставна крайна точка – смърт по сърдечно-съдова причина, ГКС и нелетален инсулт в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин (редукция на относителния риск от 6,4%, p = 0,016). Първичната крайна точка се наблюдава при 2 572 от 9 067 пациенти (честота от 32,72% по Kaplan-Meier [KM] при 7-годишно проследяване) в групата на езетимиб/симвастатин и при 2 742 от 9 077 пациенти (честота от 34,67% по KM при 7-годишно проследяване) в групата на самостоятелно приложение на симвастатин. (вж. Фигура 1 и Таблица 2). Очаква се тази допълнителна полза да бъде подобна при едновременното прилагане с други статини, които са показали, че са ефективни в намаляване на риска от сърдечно-съдови събития. Общата смъртност е останала непроменена в тази високо рискова група (вж. Таблица 2).

Наблюдавана е цялостна полза при всички инсулти; обаче се наблюдава малко, незначително увеличение на хеморагичен инсулт в групата на езетимиб/симвастатин в сравнение със симвастатин самостоятелно (вж. Таблица 2). Рискът от хеморагичен инсулт при едновременно приложение на езетимиб с много мощни статини в дългосрочни проучвания не е оценяван.

Ефектът от лечението с езетимиб/симвастатин като цяло е в съответствие с общите резултати в много подгрупи, включително пол, възраст, раса, медицинска анамнеза за захарен диабет, изходните нива на липидите, предишно лечение със статини, предишен инсулт и хипертония.



Фигура 1: Ефект на езетимиб/симвастатин върху първичната съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, голям коронарен инцидент, или нелетален мозъчен инсулт.



Пациенти под риск	0	1	2	3	4	5	6	7
Езетимиб/Симвастатин	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Симвастатин	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Таблица 2

Големи сърдечно-съдови инциденти по групи на лечение при всички рандомизирани пациенти в проучването IMPROVE-IT

Резултат	Езетимиб/Симвастатин 10/40 mg <sup>a</sup> (n=9 067)		Симвастатин 40 mg <sup>b</sup> (n=9 077)		Коефициент на риска (95% CI)	p- стой ност
	n	К-М % <sup>c</sup>	n	К-М % <sup>c</sup>		
<b>Първична съставна крайна точка за ефикасност</b>						
(Сърдечно-съдова смърт, големи съдови инциденти и нелетален инсулт)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
<b>Вторични съставни крайни точки за ефикасност</b>						
Смърт от ИБС, нелетален МИ, спешна коронарна реваскуларизация след 30 дни	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
ГКС, нелетален инсулт, смърт (по всякакви причини)	3 089	38,65%	3 246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Сърдечно-съдова смърт, нелетален МИ, нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация, реваскуларизация от всякакъв вид, нелетален инсулт	2 716	34,49%	2 869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035



Резултат	Езетимиб/Симвастатин 10/40 mg <sup>a</sup> (n=9 067)		Симвастатин 40 mg <sup>b</sup> (n=9 077)		Коефициент на риска (95% CI)	p- стой ност
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Компоненти на първичната съставна крайна точка и избрани крайни точки за ефикасност (първите случаи на определено събитие по всяко време)</b>						
Сърдечно-съдова смърт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Големи съдови инциденти:						
Нелетален МИ	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Коронарна реваскуларизация след 30 дни	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Нелетален инсулт	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Всички МИ (летален и нелетален)	977	13,13%	1 118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Всички инсулти (летален и нелетален)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Нехеморагичен инсулт <sup>d</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Хеморагичен инсулт	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Смърт по всякакви причини	1 215	15,36%	1 231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

<sup>a</sup> 6% са титрирани до по-висока доза от 10/80 mg езетимиб/симвастатин.

<sup>b</sup> 27% са титрирани до по-висока доза от 80 mg симвастатин.

<sup>c</sup> оценка на Kaplan-Meier на 7 години.

<sup>d</sup> включва исхемичен инсулт или инсулт от неопределен вид

### Профилактика на големи съдови събития при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

Проучването за сърдечна и бъбречна защита SHARP (Study of Heart and Renal Protection) е мултинационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, проведено при 9 438 пациенти с хронично бъбречно заболяване, една трета от които са на диализа в началото на проучването. Общо 4 650 пациенти са рандомизирани да приемат комбинация с фиксирана доза езетимиб/симвастатин 10/20 mg и 4 620 на плацебо и са проследени за медиана от 4,9 години. Пациентите са на средна възраст от 62 години и 63% от тях са мъже, 72% са от бялата раса, 23% страдат от диабет. При тези, които не провеждат диализа, средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Няма включващи критерии относно липидите. Средният LDL-C в началото на проучването е 108 mg/dl. След една година включително при пациенти, които вече не приемат изпитвания лекарствен продукт, LDL-C е намален с 26% в сравнение с плацебо вследствие на монотерапия с 20 mg симвастатин и 38% в следствие на комбинирана терапия с езетимиб/симвастатин 10 mg/20 mg.

По протокол главната цел за сравнение в проучването SHARP е „intention-to-treat“ анализ на „големите съдови събития“ (ГСС; определени като нелетален инфаркт на миокарда или сърдечна смърт, инсулт, или някаква процедура за реваскуларизация) само на тези групи, които първоначално са рандомизирани да приемат езетимиб/симвастатин (n = 4 193) или плацебо (n = 4 191). Вторичните анализи включват същата комбинирана цел, анализирана за цялата кохорта рандомизирана (изходно или след 1 година) на езетимиб/симвастатин (n = 4 650) или



плацебо (n = 4 620), както и съставните компоненти на комбинираната цел.

Анализът на първичната крайна точка показва, че езетимиб/симвастатин значително намалява риска от големи съдови събития (749 пациенти със събития в плацебо групата, спрямо 639 в групата на езетимиб/симвастатин) с намаление на относителния риск с 16% (p = 0,001).

Въпреки това, дизайнът на това проучване не позволява да се прецени какъв е отделният принос на монокомпонентата езетимиб относно ефикасността за значително намаляване на риска от големи съдови събития при пациенти с ХБЗ.

Отделните компоненти на ГСС при всички рандомизирани пациенти, са представени в Таблица 3. Езетимиб/симвастатин значително намалява риска от инсулт и реваascularизация, с незначителна числена разлика в полза на езетимиб/симвастатин за нелетален инфаркт на миокарда и сърдечна смърт.

Таблица 3

Големи съдови събития по групи на лечение при всички рандомизирани пациенти в SHARP<sup>a</sup>

Резултат	Езетимиб/ симвастатин 10 mg/20 mg (n = 4 650)	Плацебо (n = 4 620)	Коефициент на риска (95% CI)	P- стойност
Големи съдови събития	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Нефатален МИ	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Сърдечна смърт	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Инсулт от всякакъв вид	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Нехеморагичен инсулт	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Хеморагичен инсулт	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Реваascularизация от всякакъв вид	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Големи атеросклеротични събития (ГАС) <sup>b</sup>	526(11,3%)	619(13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup> „intention-to-treat“ анализ на всички пациенти от SHARP проучването, рандомизирани на езетимиб/симвастатин или плацебо или в началото или 1 година след това.

<sup>b</sup> ГАС; дефинирано като комбинацията от летален инфаркт на миокарда, коронарна смърт, нехеморагичен инсулт, или всякакъв вид реваascularизация.

Абсолютното намаляване на LDL холестерола, постигнато с езетимиб/симвастатин е по-ниско при пациенти с по-ниски изходни стойности на LDL-C (< 2,5 mmol/l) и при пациенти на диализа в началото, отколкото при другите пациенти и съответното намаляване на риска в тези две групи не е толкова изявено.

#### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH)

Двойно-сляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване включва пациенти с клинична и/или генотипна диагноза за HoFH, които са приемали аторвастатин или симвастатин (40 mg) със или без съпътстваща LDL афереза. Едновременното приложение на езетимиб с аторвастатин (40 mg или 80 mg) или симвастатин (40 mg или 80 mg) сигнификантно редуцира LDL-C с 15% в сравнение с увеличаване на дозите монотерапия с аторвастатин или симвастатин от 40 до 80 mg.

#### Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 37 пациенти с хомозиготна ситостеролемия са рандомизирани да приемат 10 mg езетимиб (n = 30) или плацебо (n = 7). Някои пациенти са получавали други лечения (например статини, смоли). Езетимиб значително понижава два основни растителни стерола – ситостерол и кампестерол, съответно с 27% и 29% от изходното ниво. Ефектите от намаления ситостерол върху заболяемостта и смъртността при тази популация не са известни.



## Аортна стеноза

Проучването SEAS (Симвастатин и Езетимиб за лечението на Аортна Стеноза [Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis]) е многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с медиана на продължителност от 4,4 години, проведено при 1 873 пациенти с безсимптомна аортна стеноза (АС), установена чрез измерена с доплер-ехография максимална скорост на кръвта в аортата в границите от 2,5 до 4,0 m/s. Включени са само пациенти, за които се счита, че не се изисква терапия със статини с цел намаляване на риска от атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване. Пациентите са рандомизирани 1:1 да приемат плацебо или едновременно езетимиб 10 mg и симвастатин 40 mg дневно.

Първичната крайна точка е съставна от големи сърдечно-съдови събития (ГСС), като сърдечно-съдова смърт, хирургична подмяна на аортната клапа (ПАК), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) в резултат на прогресирането на АС, нелетален миокарден инфаркт, коронарен байпас (КБ), перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), хоспитализация по повод на нестабилна стенокардия и нехеморагичен инсулт. Ключовите вторични крайни точки са съставни от подгрупи на категориите събития на първичната крайна точка.

В сравнение с плацебо, езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg не намалява значително риска от ГСС. Събития свързани с първичната крайна точка са наблюдавани при 333 пациенти (35,3%) в групата с езетимиб/симвастатин и при 355 пациенти (38,2%) в групата на плацебо (коефициент на риска в езетимиб/симвастатин групата - 0,96; 95% доверителен интервал от 0,83 до 1,12;  $p = 0,59$ ). Подмяна на аортната клапа е извършена при 267 пациенти (28,3%) в групата с езетимиб/симвастатин и при 278 пациенти (29,9%) в групата с плацебо (коефициент на риска, 1,00; 95% CI от 0,84 до 1,18;  $p = 0,97$ ). При по-малко пациенти в групата на езетимиб/симвастатин ( $n = 148$ ) се наблюдават исхемични сърдечно-съдови събития, в сравнение с групата на плацебо ( $n = 187$ ) (коефициент на риска, 0,78; 95% CI от 0,63 до 0,97;  $p = 0,02$ ), главно поради по-малкия брой пациенти, подложени на коронарен байпас.

Карцином се наблюдава по-често в групата на езетимиб/симвастатин (105 срещу 70,  $p = 0,01$ ). Клиничното значение на това наблюдение е несигурно, тъй като в по-голямото проучване SHARP общият брой на пациентите с всякакъв вид карцином (438 в езетимиб/симвастатин групата, спрямо 439 в плацебо групата) не се различава. В допълнение, в проучването IMPROVE-IT общият брой на пациентите с всякакво ново злокачествено заболяване (853 в групата на езетимиб/симвастатин срещу 863 в групата на симвастатин) не се различава значително и следователно данните от проучването SEAS не могат да се потвърдят от SHARP или от IMPROVE-IT.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение, езетимиб се абсорбира бързо и екстензивно се конюгира до фармакологично активния фенолен-глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средни максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) за езетимиб-глюкуронид се достигат в рамките на 1 до 2 часа и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

Едновременното прилагане на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) не оказва влияние върху пероралната бионаличност на езетимиб, когато се прилага като таблетки от 10 mg. Езетимиб може да бъде прилаган със или без храна.

### Разпределение

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват с плазмените протеини съответно в 99% и 92%.

### Биотрансформация

Езетимиб се метаболизира предимно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (фаза II реакция) с последваща билиарна екскреция. При всички изследвани видове



се наблюдава минимален окислителен метаболизъм (фаза I реакция). Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни съединения на лекарственото вещество, които се откриват в плазмата, съставляващи съответно около 10 до 20% и 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с данни за значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

#### Елиминиране

След перорално приложение на  $^{14}\text{C}$ -езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб съставлява около 93% от общото радиоактивно белязано количество в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивно белязана доза се отделят съответно във фецеса и урината в продължение на 10 дни. След 48 часа не се откриват нива на радиоактивност в плазмата.

#### **Специални популации**

##### Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри на езетимиб са сходни между децата  $\geq 6$  години и възрастни. Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация  $< 6$ -годишна възраст. Клиничният опит при педиатрични пациенти включва пациенти с HoFH, HeFH, или ситостеролемия.

##### Старческа възраст

Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години), отколкото при млади (18-45 години). Намалването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, лекувани с езетимиб. Ето защо при пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата.

##### Чернодробно увреждане

След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (5 или 6 по скалата на Child-Pugh), в сравнение със здрави лица. В 14-дневно проучване с многократно приложение (10 mg дневно) при пациенти с умерено чернодробно увреждане (7 до 9 по скалата на Child-Pugh), средната AUC за общия езетимиб се повишава почти 4 пъти в ден 1 и ден 14 в сравнение със здрави лица. При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не е необходимо адаптиране на дозата. Тъй като не е известно какви могат да бъдат ефектите от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерено или тежко изразено чернодробно увреждане (Child-Pugh степен  $> 9$ ), езетимиб не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 4.4).

##### Бъбречно увреждане

След приложение на еднократна доза от 10 mg езетимиб на пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $n = 8$ ; среден  $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), средните стойности на AUC за общия езетимиб се увеличават приблизително 1,5 пъти, в сравнение с тези при здрави лица ( $n = 9$ ). Този резултат не се счита за клинично значим. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречни увреждания.

Допълнително, при един от пациентите в това проучване (след бъбречна трансплантация и получаващ множество лекарства, включително циклоспорин) се наблюдава 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.

##### Пол

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20% при жени, отколкото при мъже. Намалването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб. Ето защо не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията върху животни за хронична токсичност на езетимиб не са установени прицелни органи за токсично въздействие. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб ( $\geq 0,03$  mg/kg/ден), концентрацията на холестерол в жлъчния мехур нараства с коефициент от 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, в едногодишно проучване на кучета, които са третирани с дози до 300 mg/kg/ден не се наблюдава увеличена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни нарушения. Значението на тези данни при хора не е известно. Рискът от литогенност, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб не може да бъде изключен.

В проучвания при съвместно приложение на езетимиб и статини, наблюдаваните токсични ефекти са основно тези, които са типични за статините. Някои от токсичните ефекти са по-силно изразени, отколкото наблюдаваните по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното лечение. В клиничните проучвания не се наблюдават такива взаимодействия. Миопатии са наблюдавани при плъхове само след експозиция на дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статини и 500 до 2 000 пъти нивото на AUC за активните метаболити).

В поредица от *in vivo* и *in vitro* тестове, езетимиб, прилаган самостоятелно или съвместно със статини, не проявява генотоксичен потенциал. Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, не е тератогенен при плъхове и зайци и не засяга пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получавали многократни дози от 1 000 mg/kg/ден. Едновременното приложение на езетимиб и статини не е било тератогенно при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой скелетни деформации (сливане на гръдни и опашни прешлени, намален брой на каудалните прешлени). Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин води до ембриолетални ефекти.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза (Е 460)  
Повидон К30 (Е 1201)  
Кроскармелоза натрий (Е 468)  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат (Е 470b)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката



PVC/PCTFE/PVC или PVC/PE/PVdC (прозрачно) фолио // А1 блистери  
Опаковка, съдържаща 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 таблетки  
PVC/PCTFE/PVC или PVC/PE/PVdC (прозрачно) фолио // еденична доза А1 блистери  
Опаковка, съдържаща 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при употреба**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2 - 18  
61118 Bad Vilbel  
Германия

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №: 20240136

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 май 2024 г.  
Дата на последно подновяване:

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2024

