

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 10 mg/10 mg tablety
Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 20 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 10 mg/10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum 10 mg (jako rosuvastatinum calcium) a ezetimibum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy 238,39 mg.

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 20 mg/10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum 20 mg (jako rosuvastatinum calcium) a ezetimibum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy 228,29 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 10 mg/10 mg tablety jsou bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní nepotahované tablety a s vyraženým označením „E1“ na jedné straně a „1“ na druhé straně. Rozměry tablet jsou 15 mm x 7 mm.

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 20 mg/10 mg tablety jsou bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní nepotahované tablety. Průměr tablet je 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva je indikován jako doplněk k dietě při léčbě primární hypercholesterolemie jako substituční terapie u dospělých pacientů, kteří odpovídají na léčbu jednotlivými léčivými látkami podávanými současně ve stejné dávce jako v kombinaci s fixní dávkou, ale jako samostatné přípravky.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Ezetimib/Rosuvastatin Teva je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod jako substituční terapie u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (CHD) a anamnézou akutního koronárního syndromu (ACS), kteří jsou adekvátně kontrolováni s jednotlivými látkami podávanými současně ve stejné dávce jako v kombinaci s fixní dávkou, ale jako samostatné přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva je indikován u dospělých pacientů, jejichž hypercholesterolemie je adekvátně kontrolována samostatně podávanými monokomponentními přípravky ve stejných dávkách, jako je doporučená kombinace.

Pacient má dodržovat vhodnou dietu snižující hladinu lipidů a má v ní pokračovat i při léčbě přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Teva.

Doporučená denní dávka je jedna tableta, užívaná s jídlem nebo bez něj.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva není vhodný pro zahájení léčby. Zahájení léčby a případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky. Po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly. Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 10 mg/10 mg a 20 mg/10 mg není vhodný pro léčbu pacientů vyžadujících dávku rosuvastatinu 40 mg.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva má být podáván buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu kyseliny žlučové.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

U pacientů starších 70 let je doporučená úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Pro úvodní léčbu není fixní kombinace vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky. Po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávku.

Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je 5 mg. Fixní kombinace není pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky.

Užití rosuvastatinu v jakékoli dávce je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh skóre 5 až 6) není třeba dávku upravovat. Léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Teva u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh skóre 7 až 9) nebo s těžkou jaterní insuficiencí (Child Pugh skóre > 9) se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva je u pacientů s aktivním jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3).

Rasa

U osob asijského původu byla zaznamenána zvýšená celková expozice rosuvastatinu (viz body 4.4 a 5.2). Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů asijského původu je 5 mg. Fixní kombinace není pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky.

Genetický polymorfismus

Jsou známy specifické typy genetického polymorfismu, které mohou způsobit zvýšenou expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). Pro pacienty, u nichž jsou takové typy polymorfismu známy, se doporučuje nižší denní dávka přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva.

Dávkování u pacientů s predispozičními faktory k myopatii

U pacientů s predispozičními faktory k myopatii je doporučená úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg (viz bod 4.4). Fixní kombinace není pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky.

Současná léčba

Rosuvastatin je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) je zvýšeno, pokud je přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva podáván současně s určitými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat koncentraci rosuvastatinu v plasmě kvůli interakci s těmito transportními proteiny (např. cyklosporinem nebo určitými inhibitory proteázy včetně kombinace ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem, a/nebo tipranavirem – viz body 4.4 a 4.5).

Kdykoli je to možné, má být zvážena možnost alternativní léčby a pokud je to nezbytné, i dočasné přerušení léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Teva. V případě, že se nelze kombinaci těchto léčivých přípravků s přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Teva vyhnout, má být pečlivě zvážen přínos a rizika společné léčby a úprava dávky rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Způsob podání:

Perorální podání.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva se má užívat jednou denně každý den, a to ve stejnou denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Tableta má být spolknuta vcelku a zapita sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva tablety je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku(y) (rosuvastatin, ezetimib) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u pacientů s aktivním onemocněním jater včetně nevysvětleného, přetrvávajícího zvýšení sérových transamináz a jakékoli zvýšení sérových transamináz převyšujícího 3x horní hranici normálu.
- v těhotenství, při kojení a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají příslušná kontraceptivní opatření.
- u pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <30 ml/min).
- u pacientů s myopatií.
- u pacientů současně užívajících cyklosporin (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na kosterní svalstvo

U pacientů léčených rosuvastatinem v jakékoli dávce a zvláště při dávkách >20 mg byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně i rhabdomyolýza.

Postmarketingové zkušenosti s ezetimibem ukazují případy myopatie a rhabdomyolýzy. Rhabdomyolýza však byla hlášena při monoterapii ezetimibem velmi vzácně a velmi vzácně byla hlášena i při přidání ezetimibu k jiným látkám se známým rizikem rhabdomyolýzy. Existuje-li na základě svalových symptomů podezření na myopatii nebo je-li myopatie potvrzena hladinami kreatinkinázy, má být užívání ezetimibu, jakéhokoli statinu nebo jakákoli látky, kterou pacient současně užívá a která je známa svým rizikem rhabdomyolýzy, okamžitě ukončeno. Všichni pacienti, kteří s léčbou začínají, mají být poučeni, aby ihned hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů (viz bod 4.8).

Měření kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) nemá být měřena po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti jiné pravděpodobné příčiny zvýšení CK, která by mohla ovlivnit výsledky měření.

Pokud jsou hladiny CK významně zvýšeny oproti normálu ($>5x$ nad horní hranici), má být během 5-7 dní proveden potvrzující test. Potvrdí-li opakovaný test hladinu CK $>5x$ převyšující horní hranici, nemá být léčba zahájena.

Před léčbou

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, mají být předepisovány opatrně u pacientů s predispozičními faktory pro myopatii/rhabdomyolýzu. Takové faktory zahrnují:

- poruchu funkce ledvin,
- hypotyreóza,
- dědičné svalové onemocnění v osobní nebo rodinné anamnéze,
- dřívější výskyt svalové toxicity související s jiným inhibitorem HMG-CoA reduktázy nebo fibrátem,
- zneužívání alkoholu,
- věk > 70 let,
- situace, kdy může být zvýšena hladina léku v plasmě (viz bod 5.2)
- současné užití fibrátů.

U takových pacientů má být zvažován přínos léčby versus její riziko a je doporučován klinický dohled. Pokud hladiny CK vzrostou výrazně nad normál ($>5x$ nad horní limit), nemá být léčba zahájena.

V průběhu léčby

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zvláště při spojení s malátností (celkovým pocitem nemoci) nebo horečkou. U těchto pacientů mají být změřeny hladiny CK. Léčba má být přerušena, pokud jsou hladiny CK výrazně zvýšeny ($> 5x$ nad horní hranici) nebo pokud jsou svalové příznaky závažné a působí zdravotní potíže v denním životě (i když jsou hladiny CK $< 5x$ nad horní limit). Běžná monitorace hladin CK u asymptomatických pacientů není nutná.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny, včetně rosuvastatinu, byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

Klinické studie neposkytly důkaz zvýšení účinků na kosterní svalstvo u malého počtu pacientů, kteří užívali rosuvastatin spolu s další léčbou. Avšak u pacientů užívajících jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové, včetně gemfibrozilu, cyklosporinu, kyseliny nikotinové, azolových antitymotik, inhibitorů proteázy a makrolidových antibiotik, byl pozorován zvýšený výskyt myozitidy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, pokud je podáván současně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto není kombinace přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva a gemfibrozilu doporučena. Přínos dalšího ovlivnění hladin lipidů kombinovaným podáváním přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva spolu s fibráty má být pečlivě zvažován oproti možným rizikům této kombinace.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva nemá být užíván pacienty s akutním, závažným stavem ukazujícím na myopatii nebo s predispozicí k rozvoji renálního selhání souvisejícího s rhabdomyolýzou (např. sepsa, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované záchvaty).

Vliv na jaterní funkce

V kontrolované studii u pacientů užívajících současně ezetimib a statin bylo zaznamenáno následné zvýšení hladin transamináz ($\geq 3x$ nad horní hranici normálu).

Doporučuje se provést kontrolu jaterních testů 3 měsíce po zahájení léčby rosuvastatinem. Léčba rosuvastatinem má být ukončena nebo jeho dávka snížena, pokud jsou hladiny sérových transamináz 3krát vyšší než je horní hranice normálního rozmezí.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem má být toto onemocnění léčeno před zahájením léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Teva.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva není doporučen pacientům se středně těžkou až těžkou jaterní insuficiencí kvůli neznámému vlivu zvýšené expozici ezetimibu (viz bod 5.2).

Vliv na ledviny

U pacientů léčených vyššími dávkami rosuvastatinu, a to zvláště dávkou 40 mg, byla zaznamenána proteinurie (zjištěná diagnostickými proužky), většinou tubulárního původu, ve většině případů přechodná nebo střídavá. Proteinurie nebyla znamením akutního nebo progresivního renálního onemocnění (viz bod 4.8).

Kyselina fusidová

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dní po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rasa

Farmakokinetické studie s rosuvastatinem ukazují zvýšenou expozici u osob asijského původu ve srovnání s bělošskou populací (viz body 4.2 a 5.2).

Inhibitory proteázy

U osob, které užívaly rosuvastatin společně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená celková expozice rosuvastatinu. Je třeba zvažovat jak přínos snížení lipidů léčbou přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Teva u HIV pozitivních pacientů, kteří užívají inhibitory proteázy, tak i možnost zvýšení koncentrace rosuvastatinu v plasmě při zahajování léčby rosuvastatinem a její titraci zvyšováním dávek u těchto pacientů. Pokud není dávka přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva upravena, nedoporučuje se současné podávání s určitými inhibitory proteázy (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

Při užívání některých statinů byly hlášeny ojedinělé případy intersticiálního onemocnění plic, a to zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky zahrnují dyspnoe, suchý kašel a narušení celkového zdraví (únava, pokles hmotnosti a horečka). Při podezření na intersticiální plicní onemocnění má být léčba statinem ukončena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu mohou vyvolávat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny – redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (hladina glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky i biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla celková frekvence hlášení diabetes mellitus 2,8 % ve skupině s rosuvastatinem a 2,3 % ve skupině s placebem, většinou u pacientů s hladinou glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena.

Pokud je u pacientů užívajících přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva spolu s fibráty podezření na cholelitiázu, je třeba provést vyšetření žlučníku a přerušit léčbu (viz body 4.5 a 4.8).

Antikoagulanty

Je-li přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva přidán k warfarinu, k jinému kumarinovému antikoagulantu nebo fluindionu, je třeba sledovat INR (international normalization ratio) (viz bod 4.5).

Cyklosporin: viz body 4.3 a 4.5.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva u dětí mladších 18 let nebyla stanovena, proto jeho použití u této věkové skupiny není doporučeno.

Jaterní onemocnění a alkohol

U pacientů, kteří konzumují velká množství alkoholu nebo mají jaterní onemocnění v anamnéze, se má přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva používat s opatrností.

Laktóza

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace

Cyklosporin: při souběžné léčbě rosuvastatinem a cyklosporinem byly hodnoty AUC rosuvastatinu v průměru 7x vyšší než hodnoty pozorované u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.3). Souběžné podávání neovlivnilo koncentrace cyklosporinu v plasmě.

Podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva spolu s cyklosporinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu >50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé 10mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3–7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n = 17). V další studii se u pacienta po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další vícečetnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve dvoufázové zkřížené studii, která se provedla s 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

Nedoporučené kombinace

Inhibitory proteázy: Souběžné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteázy může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz tabulka v bodě 4.5). Například, ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku obsahujícího dva inhibitory proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) projevilo přibližně 3násobným zvýšením AUC a 7násobným zvýšením C_{max} . Souběžné podávání rosuvastatinu a některých proteázových inhibitorů je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a tabulka v bodě 4.5). Kombinovaný přípravek s rosuvastatinem není vhodný pro úvodní léčbu. Zahájení léčby a případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky. Po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Inhibitory transportních proteinů: Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny, včetně hepatálního absorpčního transportéru OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva spolu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a tabulka v bodě 4.5).

Gemfibrozil a další přípravky snižující lipidy: Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo k dvojnásobnému zvýšení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4). Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce rosuvastatinu s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce.

Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a látky snižující hladinu lipidů (> nebo rovné 1 g/den) niacinu (kyselina nikotinová) zvyšují při současném podávání s inhibitory HMG-CoA reduktázy riziko myopatie, pravděpodobně proto, že mohou myopatii vyvolat samy.

U pacientů užívajících fenofibrát a ezetimib by si lékaři měli být vědomi možného rizika cholelithiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Pokud je u pacienta užívajícího ezetimib a fenofibrát podezření na cholelitiázu, je třeba provést vyšetření žlučníku a přerušit léčbu (viz bod 4.8). Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu (přibližně 1,5krát resp. 1,7krát). Současné podávání ezetimibu s ostatními fibráty nebylo studováno. Fibráty mohou zvyšovat exkreci cholesterolu do žluče, což může způsobit cholelitiázu. Ve studiích na zvířatech ezetimib někdy zvyšoval cholesterol ve žluči, ale ne u všech druhů (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým užitím ezetimibu nelze vyloučit.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy, se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. **Viz také bod 4.4.**

Ostatní interakce

Antacida: Souběžné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl studován.

Současné podávání antacid snižovalo absorpci ezetimibu, ale nemělo vliv na jeho biologickou dostupnost. Tato snížená absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Erythromycin: Souběžné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC_{0-t} a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto izoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy metabolizující léky na cytochromu P450. Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léky známými svou metabolizací prostřednictvím cytochromů P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo

jiné kumarinové antikoagulanty) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušení léčby rosuvastatinem nebo snížení jeho dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná kontrola INR.

Ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) žádný statisticky významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu ani na protrombinový čas. Po uvedení přípravku na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách INR u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanci nebo fluindionu, je nutno INR řádně sledovat (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba (HRT): Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba při určení dávek perorálního kontraceptiva zvažovat. U pacientek užívajících souběžně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může nastat podobný efekt. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

V klinických studiích interakcí neměl ezetimib vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel).

Kolestyramin: Současné podávání kolestyraminu zmenšilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování LDL-C při přidávání ezetimibu k kolestyraminu se může touto interakcí zpomalit (viz bod 4.2).

Ezetimib: Současné podávání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u hypercholesterolemických jedinců (Tabulka 1). Farmakodynamickou interakci mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze z hlediska nežádoucích účinků vyloučit (viz bod 4.4.). Riziko vzniku takových příhod může být proto u současného podávání ezetimibu a rosuvastatinu zvýšeno. Doporučuje se patřičný monitoring těchto pacientů.

Ostatní léčivé přípravky: Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce rosuvastatinu s digoxinem.

V klinických studiích interakcí nevykazoval ezetimib žádný vliv na farmakokinetiku současně podávaného dapsonu, dextromethorphanu, digoxinu, glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin podávaný současně s ezetimibem neměl žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka níže): Pokud je nutné podávat rosuvastatin souběžně s jinými přípravky, o kterých je známo, že zvyšují expozici, má být upraveno dávkování. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu jednou denně. Maximální denní dávka se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici odpovídající podávání 40 mg rosuvastatinu, podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. 20mg dávka rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10mg dávka rosuvastatinu v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem (3,1násobné zvýšení).

Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikostí) z publikovaných klinických studií

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkovací režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 m	10 mg OD, 10 dní	7,1násobné ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorázově	3,1násobné ↑

Regorafenib 160 mg OD, 14 dní	5 mg, jednorázově	3,8násobné ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobné ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorázově	2,6násobné ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 dní	10 mg, jednorázově	2,3násobné ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2násobné ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dní	10 mg, jednorázově	2,8násobné ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1násobné ↑
Clopidogrel 300 mg úvodní dávka, následovaná 75 mg po 24 hodinách	20 mg, jednorázově	2násobné ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorázově	1,9násobné ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorázově	1,6násobné ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5násobné ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorázově	1,4násobné ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobné ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorázově	1,4násobné ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dní	10 mg, jednorázově	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dní	40 mg, 7 dní	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dní	10 mg, jednorázově	↔
Fenofibrát 67 mg TID, 7 dní	10 mg, 7 dní	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dní	20 mg, jednorázově	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorázově	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dní	80 mg, jednorázově	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorázově	47% ↓
Ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg, OD, 14 dní	1,2násobné ↑**

* Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu.

Zvýšení je uvedeno jako “↑”, beze změny jako “↔”, snížení jako “↓”.

** Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu. Tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.

OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně

Fixní kombinace není pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky. Po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Pediatrická populace

Interakční studie byly prováděny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva je v těhotenství a při kojení kontraindikován.

Ženy v reprodukčním věku musí používat vhodnou antikoncepci.

Těhotenství

Rosuvastatin:

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou pro vývoj plodu nenahraditelné, převažuje potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezenou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka v průběhu užívání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva otěhotní, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

Ezetimib:

Klinické údaje o podávání ezetimibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryofetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Rosuvastatin:

Rosuvastatin se vylučuje do mateřského mléka potkanů. Neexistují údaje o vylučování rosuvastatinu do lidského mateřského mléka (viz bod 4.3).

Ezetimib:

Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva nemá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Studie hodnotící vliv rosuvastatinu nebo ezetimibu na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidla nebo ovládání stroje je však třeba mít na paměti, že během léčby se může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly identifikovány u rosuvastatinu, jsou obvykle mírné a přechodné.

V kontrolovaných klinických studiích přerušilo léčbu pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů léčených rosuvastatinem.

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2 396 pacientům, spolu se statinem 11 308 pacientům nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků ezetimibu

byla podobná jako u placebo. Podobně četnost vysazení pro nežádoucí účinky u ezetimibu byla srovnatelná s placebem.

Podle dostupných dat užívalo kombinaci rosuvastatinu s ezetimibem 1 200 pacientů v klinických studiích. Podle hlášení z publikované literatury byly nejčastější nežádoucí účinky spojené s použitím kombinace rosuvastatin-ezetimib u pacientů s hypercholesterolemií zvýšení jaterních transamináz, gastrointestinální obtíže a svalová bolest. To jsou u těchto léčivých látek známé nežádoucí účinky. Avšak nežádoucí účinky farmakodynamické interakce mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze vyloučit (viz bod 5.2).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence neznámá
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie ²		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce, včetně angioedému ²		
Endokrinní poruchy	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Poruchy metabolismu a výživy Disorders		Snížení chuti k jídlu ³			
Psychiatrické poruchy					Deprese ^{2,5}
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^{2,4} , závratě ²	Parestzie ⁴		Polyneuropatie ² , ztráta paměti ²	Periferní neuropatie ² , poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) ²
Cévní poruchy		Návaly horka ³ ; hypertenze ³			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel ³			Dyspnoe ^{2,5}

Gastrointestinální poruchy	Zácpa ² , nauzea ² , abdominální bolest ^{2,3} , průjem ³ , flatulence ³	Dyspepsie ³ gastroezofageální refluxní onemocnění ³ ; nausea ³ , sucho v ústech ⁴ ; gastritida ⁴	Pankreatitida ²		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené jaterní transaminázy ²	Žloutenka ² , hepatitida ²	Cholelitiáza ⁵ ; cholecystitida ⁵
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Svědění ^{2,4} , vyrážka ^{2,4} , kopřivka ^{2,4}			Stevens-Johnsonův syndrom ² , erythema multiforme ⁵
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie ^{2,4}	Artralgie ³ ; křeče svalů ³ ; bolest krku ³ bolest zad ⁴ ; svalová slabost ⁴ ; bolest končetin ⁴	Myopatie (včetně myozitidy) ² , rhabdomyolýza ²		Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie ² , poruchy šlach, někdy komplikované rupturou ² ,
Poruchy ledvin a močových cest				Hematurie ²	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Gynekomastie ²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie ² , únava ³	Bolest na hrudi ³ , bolest ³ , astenie ⁴ ; periferní edém ⁴			
Vyšetření	Zvýšení ALT a/nebo AST ⁴	zvýšení CPKv krvi ³ ; zvýšení gamaglutamyl transferázy ³ ; změna jaterních testů ³			

¹ Frekvence závisí na přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukózy nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze v anamnéze) – pro rosuvastatin.

² Profil nežádoucích účinků rosuvastatinu na základě klinických studií a rozsáhlé postmarketingové zkušenosti.

³ Ezetimib v monoterapii. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem (n=2396) s vyšší incidencí než u pacientů na placebo (n=1159).

⁴ Ezetimib spolu se statinem. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem (n=11308) s vyšší incidencí než u pacientů užívajících samotný statin (n=9361).

⁵ Další nežádoucí účinky ezetimibu, hlášené po uvedení na trh. Jelikož tyto nežádoucí účinky byly získány ze spontánního hlášení, jejich skutečná frekvence není známa a nelze ji ani odhadnout.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s podáváním některých statinů:

- Sexuální dysfunkce.
- Výjimečně případy intersticiální plicní nemoci především při dlouhodobé terapii (viz bod 4.4).

Podobně jako u ostatních inhibitorů HMG-CoA reduktázy jeví výskyt nežádoucích účinků tendenci závislosti na dávce.

Účinky na ledviny:

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg, resp. 20 mg, a u přibližně 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie (z negativního nálezu, resp. stopového množství na +). V průběhu pokračující léčby nastalo ve většině případů spontánní snížení, resp. vymizení proteinurie. Dosavadní výsledky klinických studií a poregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů léčených rosuvastatinem byla zjištěna hematurie, výstupy klinických studií ukazují nízký výskyt.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených rosuvastatinem byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách > 20 mg, pozorovány nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza s doprovodným akutním selháním ledvin nebo bez něj.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován vzestup kreatinkinázy (CK) závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší (> 5 x horní limit), je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin pozorován vzestup hladin transamináz závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

Četnost hlášení případů rhabdomyolýzy, závažných ledvinových a jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) je vyšší při dávce 40 mg rosuvastatinu.

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq$ 3krát horní limit, opakovaně) podobná u ezetimibu (0,5 %) i placebo (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem, a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou, a vrátila se po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k normálu (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK > 10x nad horní limit hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu ve srovnání s 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem ve srovnání se 4 z 929 (0,4 %) pacientů léčených samotným statinem. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rhabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin) (viz bod 4.4.).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1).

Rosuvastatin

V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10x nad horní limit a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu u dětí a dospívajících podobný jako u dospělých.

Ezetimib

Pediatrická populace (ve věku 6 až 17 let)

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

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

Tato hodnocení nebyla uspořádána k porovnávání vzácných nežádoucích účinků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Žádná data o předávkování rosuvastatinem nebyla v literatuře publikována.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování rosuvastatinem.

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dní, nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 mg/kg psům pozorována žádná toxicita.

Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem; většina z nich nebyla spojena s nežádoucími příhodami. Hlášené nežádoucí příhody nebyly závažné.

V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření. Při předávkování mají být léčebná opatření symptomatická a podle potřeby podpůrná. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatininy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky upravující hladinu lipidů; inhibitory HMG CoA reductázy v kombinaci s ostatními přípravky upravujícími hladinu lipidů, ATC kód: C10BA06 Rosuvastatin/Ezetimibe Teva je přípravek snižující lipidy, který selektivně inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů a inhibuje endogenní syntézu cholesterolu.

Mechanismus účinku

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reductázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekursor biosyntézy cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán v regulaci hladiny cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL a inhibuje syntézu lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) v játrech. Tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

Ezetimib

Ezetimib patří do nové skupiny hypolipidemických látek, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a jeho mechanismus účinku se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který odpovídá za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci LDL-C, celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-C. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz tabulka 1). Rosuvastatin také snižuje poměr LDL-C/HDL-C, poměr celkového C/HDL-C, poměr nonHDL-C/HDL-C a poměr ApoB/ApoA-I.

Tabulka 1: Odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) závislá na dávce
(upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty)

Dávka	N	LDL-C	Celkový-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutická odpověď se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi, která se pak dále udržuje, je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů.

Ezetimib

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech. Dohromady tyto rozdílné mechanismy zajišťují vzájemně se doplňující snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní

klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

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

Kombinace rosuvastatinu s ezetimibem

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C, a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C. Podávání ezetimibu zároveň se statinem účinně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze.

Klinická účinnost a bezpečnost

Primární hypercholesterolemie

V 6týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii byla hodnocena bezpečnost a účinnost ezetimibu (10 mg), který byl přidán k ustálené léčbě rosuvastatinem ve srovnání se zvyšováním dávek rosuvastatinu od 5 do 10 mg (n=440). Shromážděná data ukázala, že ezetimib přidáný k ustálené léčbě rosuvastatinem (5 mg a 10 mg) snížil LDL cholesterol o 21 %. Naproti tomu zdvojnásobení dávky rosuvastatinu na 10 mg nebo 20 mg snížilo LDL cholesterol o 5,7 % (rozdíl mezi skupinami 15,2 %, $p<0,001$). Individuálně ezetimib plus rosuvastatin 5 mg snížil LDL cholesterol více než rosuvastatin 10 mg (12,3% rozdíl, $p<0,001$) a ezetimib s rosuvastatinem 10 mg snížil LDL cholesterol více než samotný rosuvastatin v dávce 20 mg (17,5% rozdíl, $p<0,001$).

Byla provedena 6týdenní, randomizovaná klinická studie navržená ke zjištění účinnosti a bezpečnosti samotného rosuvastatinu v dávce 40 mg nebo v kombinaci s ezetimibem v dávce 10 mg u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění (n=469). Signifikantně více pacientů užívajících rosuvastatin s ezetimibem dosáhlo cílových hodnot ATP III LDL cholesterolu (<100 mg/dl, 94,0 % vs 79,1 %, $p<0,001$) než pacienti užívající samotný rosuvastatin. Rosuvastatin v dávce 40 mg byl účinný ve zlepšování aterogenního lipidového profilu u této vysoce rizikové populace.

Randomizovaná, otevřená 12týdenní studie sledovala snížení hladiny LDL cholesterolu ve všech ramenech léčby (rosuvastatin 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40/ezetimib 10 mg, simvastatin 80/ezetimib 10 mg). Snížení výchozích hodnot u kombinací s nízkými dávkami rosuvastatinu bylo 59,7 %, což signifikantně převyšovalo kombinace s nízkými dávkami simvastatinu, které bylo 55,2 % ($p<0,05$). Léčba kombinacemi s vysokými dávkami rosuvastatinu snížila LDL cholesterol o 63,5 % ve srovnání se snížením o 57,4 % u kombinací s vysokými dávkami simvastatinu ($p<0,001$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím rosuvastatin a ezetimib u všech podskupin pediatrické populace v léčbě zvýšené hladiny cholesterolu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rosuvastatin a ezetimib v kombinované léčbě

Současné podávání 10 mg rosuvastatinu s 10 mg ezetimibu mělo za následek 1,2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu u osob s hypercholesterolemií. Nežádoucí účinky farmakodynamických interakcí mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze vyloučit.

Rosuvastatin

Absorpce: maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo přibližně za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je asi 20 %.

Distribuce: rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především na albumin.

Biotransformace: rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro cytochrom P450. Hlavním zúčastněným isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylm metabolit a lakton. N-desmetylm metabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, zatímco lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibici HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace: přibližně 90 % dávky rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí.

Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se s rostoucí dávkou přípravku nemění. Hodnota geometrického průměru plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

Linearita: systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny ve farmakokinetických parametrech.

Zvláštní populace

Věk a pohlaví: věk a pohlaví nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla podobná té u dospělých dobrovolníků (viz „Pediatrická populace“ níže).

Rasa: farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} u asijského etnika (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazským etnikem. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} .

Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi kavkazským a černým etnikem.

Porucha funkce ledvin: v klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu ani jeho N-desmetylm metabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) byl zjištěn 3násobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a 9násobný vzestup koncentrací N-desmetylm metabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Porucha funkce jater: ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-Pugh skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child Pugh skóre 8 a 9 byla však systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre.

Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pugh skóre vyšším než 9.

Genetický polymorfismus: přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s vyšší expozicí rosuvastatinu (AUC) ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není

součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Teva.

Pediatrická populace

Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatrické populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10-17 nebo 6-17 let (celkem 214 pacientů) prokázaly, že expozice pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná s expozicí dospělých pacientů nebo je menší než expozice dospělých pacientů. Expozice rosuvastatinu byla predikovatelná s ohledem na dávku a čas po dobu 2 roků.

Ezetimib

Absorpce: po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) se dosahuje během 1 až 2 hodin u ezetimibu-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Současný příjem jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) neměl po perorálním podání ezetimibu žádný vliv na jeho biologickou dostupnost. Ezetimib lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Distribuce: ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě (v uvedeném pořadí).

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

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

Speciální populace

Věk a pohlaví: plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat. Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně 20 %) než u mužů. Snížení LDL-C a profil bezpečnosti jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutno dávku podle pohlaví nijak upravovat.

Porucha funkce ledvin: po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ($n=8$; průměrná hodnota $\text{Cr}_{Cl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci ($n=9$) zvětšená přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat.

U dalšího pacient v dané studii (po transplantaci ledvin, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) byla zjištěna 12násobně větší expozice celkovému ezetimibu.

Porucha funkce jater: po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre 5–6 podle Child-Pugh) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve 14denní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre 7–9 podle Child-Pugh) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC pro

celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci přibližně čtyřnásobná. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou (skóre > 9 podle Child-Pugh) poruchou funkce jater se nedoporučuje těmto pacientům přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Teva podávat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně spojované se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích se tyto interakce neobjevovaly. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávám několikanásobně vyšším než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní. Současné podávání ezetimibu se statiny u potkanů nevykazovalo známky teratogenity. U březích králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (spojené hrudní a kaudální obratle, redukovaný počet kaudálních obratlů).

Rosuvastatin: předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při expozici podobné jako u člověka, zahrnují: ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly pozorovány histopatologické změny jater u myší, laboratorních potkanů a v menší míře účinky na žlučník u psů, ale nikoli u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u laboratorních potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic toxickým dávám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u člověka.

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

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatalní nebo postnatalní vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Podávání ezetimibu s lovastatinem způsobovalo embryoletální účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Krospovidon typ A
Povidon K30
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium - stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC-Al blistr
Balení po 28, 30, 84 a 90 tabletách v blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 10 mg/10 mg tablety: 31/330/17-C
Rosuvastatin/Ezetimibe Teva 20 mg/10 mg tablety: 31/331/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 3. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 11. 2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezetimib Teva 10 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 35 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, bikonvexní tablety ve tvaru tobolek, o rozměrech 8,2 mm x 4,1 mm, s vyraženým „10“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Přípravek Ezetimib Teva podávaný spolu s inhibítozem reduktázy HMG-CoA (statinem) je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých není dostatečná odpověď na léčbu při podávání statinu samotného.

Přípravek Ezetimib Teva v monoterapii je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých není podávání statinu považováno za vhodné nebo není tolerováno.

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Přípravek Ezetimib Teva podávaný spolu se statinem je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s HoFH. Pacienti mohou dostávat i přídatnou terapii (např. aferézu LDL).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Ezetimib Teva 10 mg denně. Přípravek Ezetimib Teva lze podávat v kteroukoli denní dobu, spolu s jídlem nebo bez něj.

Pokud je přípravek Ezetimib Teva přidán ke statinu, mělo by se pokračovat v podávání buď indikované obvyklé počáteční dávky konkrétního statinu, nebo již stanovené vyšší dávky statinu. V tomto případě by měl být brán ohled na pokyny pro dávkování konkrétního statinu.

Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Přípravek Ezetimib Teva 10 mg se může podávat zároveň se statinem pro postupné snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze, přínos této kombinace byl prokázán.

Podávání spolu se sekvestranty žlučových kyselin

Přípravek Ezetimib Teva by měl být podáván buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantů žlučových kyselin.

Starší osoby

U starších osob není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Léčbu je nutno zahájit pod dohledem specialisty.

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

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

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Způsob podání

Perorální podání.

Pacient musí dodržovat příslušnou hypolipidemickou dietu a musí v této dietě během léčby přípravkem Ezetimib Teva pokračovat.

4.3 Kontraindikace

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

Pokud se přípravek Ezetimib Teva podává spolu se statinem, řiďte se prosím souhrnem údajů o přípravku (SPC) příslušného léčivého přípravku.

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

Podávání přípravku Ezetimib Teva spolu se statinem je kontraindikováno u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětleným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se přípravek Ezetimib Teva podává spolu se statinem, řiďte se prosím souhrnem údajů o přípravku (SPC) příslušného léčivého přípravku.

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích společného podávání přípravku Ezetimib Teva se statinem bylo opakovaně pozorováno zvýšení transamináz (≥ 3 krát horní hranice normálu [upper limit of normal, ULN]). Pokud se přípravek Ezetimib Teva podává současně se statinem, je nutno provést při zahájení terapie jaterní testy a řídit se doporučeními pro daný statin (viz bod 4.8).

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

V kontrolované klinické studii, kde bylo více než 9 000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně ($n = 4\,650$) nebo do skupiny léčené placebem ($n = 4\,620$) (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence následných zvýšení transamináz ($> 3 \times$ ULN) 0,7 % u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,6 % u placeba (viz bod 4.8).

Kosterní sval

Po uvedení ezetimibu na trh byly popsány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala spolu s ezetimibem i statin. Nicméně velmi vzácně byla rhabdomyolýza popisována i při monoterapii ezetimibem a také velmi vzácně byla popisována i po přidání ezetimibu k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) > 10 násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno ezetimib, všechny statiny a veškeré tyto jiné léky, které pacient současně užívá, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem Ezetimib Teva, je nutno upozornit na riziko myopatie a požádat je, aby urychleně informovali lékaře o případné nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

Ve studii IMPROVE-IT bylo randomizováno 18 144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg denně ($n = 9\,067$) nebo 40 mg simvastatinu denně ($n = 9\,077$). Během mediánu sledování 6,0 roku byla incidence myopatie u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové kreatinkinázy (CK) ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rhabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rhabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo $\geq 10\,000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození (viz bod 4.8).

V klinické studii, kde bylo více než 9 000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizováno do skupiny léčené ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 20 mg denně (n = 4 650) nebo do skupiny léčené placebem (n = 4 620) (medián doby sledování 4,9 roku), byla incidence myopatie/rhabdomyolýzy 0,2 % u ezetimibu v kombinaci se simvastatinem a 0,1 % u placeba (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater se přípravek Ezetimib Teva u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

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

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

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

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

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyly u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let hodnoceny.

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného společně se simvastatinem nebyla studována u pediatrických pacientů mladších než 10 let věku (viz body 4.2 a 4.8).

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

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyly stanoveny.

Při podezření na cholelitiázu se pacientům dostávajícím ezetimib a fenofibrát indikují vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Cyklosporiny

Pokud jsou užívány cyklosporiny, je třeba dbát opatrnosti při zahájení podávání přípravku Ezetimib Teva. U pacientů užívajících přípravek Ezetimib Teva a cyklosporin je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Ezetimib Teva přidá k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio, INR) (viz bod 4.5).

Pomocná látka

Přípravek Ezetimib Teva obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Antacida

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

Kolestyramin

Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) se jako důsledek přidání ezetimibu ke kolestyraminu může touto interakcí oslabit (viz bod 4.2).

Fibráty

U pacientů dostávajících fenofibrát a přípravek Ezetimib Teva si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8).

Při podezření na cholelitiázu se pacientům dostávajícím přípravek Ezetimib Teva a fenofibrát indikují vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz bod 4.8).

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

Současné podávání přípravku Ezetimib Teva s jinými fibráty nebylo studováno.

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči vedoucí k cholelitiáze. Ve studiích prováděných na zvířatech, ezetimib někdy zvýšil hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči (viz bod 5.3), ne však u všech druhů. Litogenní riziko spojené s terapeutickým použitím přípravku Ezetimib Teva nelze vyloučit.

Statiny

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

Cyklosporin

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

Ezetimib Teva k terapii cyklosporinem je třeba dbát opatrnosti. Koncentrace cyklosporinu musí být sledovány u pacientů užívajících přípravek Ezetimib Teva a cyklosporin (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný statisticky významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii s dvanácti zdravými muži. Po uvedení na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících ezetimib přidáný k warfarinu nebo fluindionu. Pokud je ezetimib přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, musí být INR patřičně sledován (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pokud však řídíte vozidla nebo ovládáte stroje, měli byste brát v úvahu, že byla hlášena závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

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

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2 396 pacientům, spolu se statinem 11 308 pacientům nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence uváděných nežádoucích účinků byla u ezetimibu podobná jako u placeba. Podobně četnost vysazení pro nežádoucí účinky ezetimibu a placeba byla srovnatelná.

Přípravek Ezetimib Teva podávaný samostatně nebo společně se statinem:

U pacientů užívajících ezetimib samostatně (N = 2 396) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u placeba (N = 1 159), nebo u pacientů užívajících ezetimib současně se statinem (N = 11 308) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u statinu podávaného samostatně (N = 9 361). Nežádoucí účinky při použití po uvedení na trh byly odvozeny z hlášení týkajících se ezetimibu podávaného v monoterapii nebo se statinem.

Četnosti výskytu byly definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1. Monoterapie ezetimibem

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST; zvýšení krevní CPK; zvýšení gamma-glutamyltransferázy; abnormální hodnoty testu jaterních funkcí	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha; průjem; flatulence	Časté
	dyspepsie; gastroezofageální refluxní nemoc; nauzea	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie; svalové spasmy; bolest krku	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	Méně časté
Cévní poruchy	návaly horka; hypertenze	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	Časté
	bolest na hrudi; bolest	Méně časté

Tabulka 2. Další nežádoucí účinky při užívání ezetimibu současně se statinem

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST	Časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	Časté
	parestezie	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech; gastritida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	pruritus; vyrážka; kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie	Časté
	bolest zad; svalová slabost; bolest končetin	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie; periferní edém	Méně časté

Tabulka 3. Zkušenosti po uvedení na trh (se statinem nebo bez něj)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie	Není známo
Poruchy nervového systému	závrať; parestezie	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe	Není známo

Gastrointestinální poruchy	pankreatitida; zácpa	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	erythema multiforme	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	myalgie; myopatie/rhabdomyolýza (viz bod 4.4)	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	přecitlivělost, včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	hepatitida; cholelitiáza; cholecystitida	Není známo
Psychiatrické poruchy	deprese	Není známo

Přípravek Ezetimib Teva podávaný společně s fenofibrátem:

Gastrointestinální poruchy: bolest břicha (časté)

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů se smíšenou hyperlipidemií se léčilo 625 pacientů po dobu až 12 týdnů a 576 pacientů po dobu až 1 roku. V této studii 172 pacientů léčených ezetimibem a fenofibrátem dokončilo 12 týdnů léčby a 230 pacientů léčených ezetimibem a fenofibrátem (včetně 109 pacientů, kteří dostávali ezetimib samostatně prvních 12 týdnů) dokončilo 1 rok léčby. Tato studie nebyla provedena ke srovnání léčebných skupin z hlediska málo často se vyskytujících příhod. Výskyt (95% CI) klinicky významných zvýšení ($> 3 \times \text{ULN}$, vyskytující se po sobě) sérových transamináz dosáhl po korekci na expozici léčbě při monoterapii fenofibrátem 4,5 % (1,9-8,8) a při podávání ezetimibu spolu s fenofibrátem 2,7 % (1,2-5,4). Odpovídající výskyt po cholecystektomii dosáhl při monoterapii fenofibrátem 0,6 % (0,0-3,1) a při podávání ezetimibu spolu s fenofibrátem 1,7 % (0,6-4,0) (viz body 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace (ve věku 6 až 17 let)

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

V samostatné studii zahrnující dospívající (ve věku 10 až 17 let) pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ($n = 248$) byla u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorována zvýšení ALT a/nebo AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; ohledně zvýšení CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Tato hodnocení nebyla uspořádána k porovnání vzácných nežádoucích účinků.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Ve studii IMPROVE-IT (viz bod 5.1), která zahrnovala 18 144 pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem 10/40 mg ($n = 9\,067$, z toho 6 % bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 mg) nebo simvastatinem v dávce 40 mg ($n = 9\,077$, z toho 27 % bylo titrováno na 80 mg simvastatinu), byly bezpečnostní profily během mediánu sledování 6,0 roku podobné. Kvůli výskytu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 10,6 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a 10,1 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence myopatie byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie

byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rhabdomyolýzy byla u pacientů s ezetimibem/simvastatinem 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rhabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo $\geq 10\,000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození. Incidence následných zvýšení hladin transamináz ($\geq 3 \times$ ULN) byla 2,5 % u ezetimibu/simvastatinu a 2,3 % u simvastatinu. (Viz bod 4.4.) Nežádoucí účinky související se žlučníkem byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem a u 3,5 % pacientů léčených simvastatinem. Incidence hospitalizace kvůli cholecystektomii byla v obou skupinách 1,5 %. Rakovina (definovaná jako jakákoli nová malignita) byla během studie diagnostikována u 9,4 % pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem oproti 9,5 % pacientů léčených simvastatinem.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii „Study of Heart and Renal Protection“ (SHARP) (viz bod 5.1), která zahrnovala více než 9 000 pacientů léčených fixní dávkou ezetimibu 10 mg se simvastatinem 20 mg denně ($n = 4\,650$) nebo placebem ($n = 4\,620$), byly po dobu sledování s mediánem trvání 4,9 roku bezpečnostní profily srovnatelné. V této studii byly zaznamenávány pouze závažné nežádoucí účinky a ukončení léčby kvůli jakýmkoli nežádoucím účinkům. Míry ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků byly srovnatelné (10,4 % u pacientů léčených ezetimibem se simvastatinem, 9,8 % u pacientů léčených placebem). Incidence myopatie/rhabdomyolýzy byla 0,2 % u pacientů léčených ezetimibem se simvastatinem a 0,1 % u pacientů léčených placebem. Následné zvýšení transamináz ($> 3 \times$ ULN) se vyskytlo u 0,7 % pacientů léčených ezetimibem se simvastatinem v porovnání s 0,6 % pacientů léčených placebem. V této studii nebyla žádná statisticky významná zvýšení incidence předem specifikovaných nežádoucích účinků, včetně rakoviny (9,4 % u ezetimibu se simvastatinem, 9,5 % u placeba), hepatitidy, cholecystektomie nebo komplikací žlučnickových kamenů či pankreatitidy.

Laboratorní hodnoty

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

V klinických studiích byla CPK $> 10 \times$ ULN hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu vs 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placeba, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem vs 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rhabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin) (viz bod 4.4.).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 mg/kg psům pozorována žádná toxicita.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva ovlivňující hladinu lipidů, ATC kód: C10A X09

Mechanismus účinku

Ezetimib patří mezi hypolipidemické látky nové skupiny, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Primární hypercholesterolemie

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

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

Ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích s 1 719 pacienty s primární hypercholesterolemií, ezetimib v dávce 10 mg značně snížil, ve srovnání s placebem, hladinu celkového cholesterolu (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %), a zvýšil HDL-C (3 %). Navíc nemá ezetimib žádný vliv na plazmatické koncentrace v tucích rozpustných vitamínů A, D a E, nemá žádný vliv na protrombinový čas a stejně jako ostatní látky snižující lipidy, nenarušuje produkci adrenokortikálního steroidního hormonu.

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované klinické studii (ENHANCE) bylo randomizováno 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií do skupiny léčené po dobu 2 let ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg (n = 357) nebo simvastatinem v dávce 80 mg (n = 363). Primárním cílem studie bylo zjištění účinku léčby kombinací ezetimib/simvastatin na tloušťku intimy-media (intima-media thickness - IMT) karotidy v porovnání s monoterapií simvastatinem. Vliv tohoto náhradního markeru na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stále není prokázán.

Primární cílový ukazatel, změna průměrné hodnoty IMT ve všech šesti segmentech karotidy, se mezi oběma léčenými skupinami významně nelišil ($p = 0,29$), jak bylo změřeno pomocí ultrazvuku v B-modu. U ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg nebo u samotného simvastatinu v dávce 80 mg se za 2 roky trvání studie tloušťka intimy-media zvětšila o 0,0111 mm, respektive o 0,0058 mm (výchozí průměrná hodnota IMT karotidy 0,68 mm, respektive 0,69 mm).

Ezetimib v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg snižoval LDL-C, celkový cholesterol, Apo B a TG významně více než samotný simvastatin v dávce 80 mg. Procentuální vzestup HDL-C byl v obou léčených skupinách podobný. Nežádoucí účinky hlášené u ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg byly konzistentní s jeho známým bezpečnostním profilem.

Pediatrická populace

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

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

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

V 6. týdnu ezetimib v kombinaci se simvastatinem (všechny dávky) v porovnání se simvastatinem (všechny dávky) samotným významně snižoval celkový cholesterol (38 % vs 26 %), LDL-C (49 % vs 34 %), Apo B (39

% vs 27 %) a non-HDL-C (47 % vs 33 %). Výsledky byly ohledně TG a HDL-C (-17 % vs -12 % a +7 % vs +6 %, v uvedeném pořadí) u obou skupin podobné. Ve 33. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky v 6. týdnu, přičemž významně více pacientů léčených kombinací ezetimibu a 40 mg simvastatinu (62 %) dosáhlo ideálního cíle NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) ohledně LDL-C v porovnání s pacienty léčenými 40 mg simvastatinu (25 %). V 53. týdnu, což je konec otevřeného prodloužení studie, byly účinky na parametry lipidů zachovány.

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

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

Prevence kardiovaskulárních příhod

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

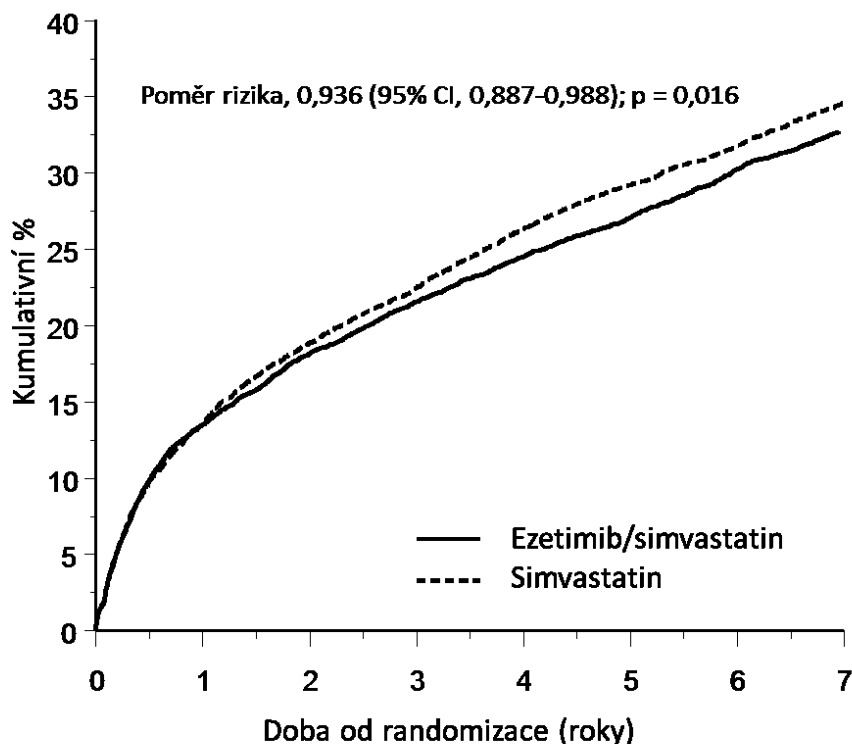
Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390), a 2,6 mmol/l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

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

Ve studii byl pozorován celkový přínos pro všechny typy cévní mozkové příhody, nicméně bylo zaznamenáno malé nesignifikantní zvýšení rizika u hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným simvastatinem (viz Tabulka 4). Riziko hemoragické cévní mozkové příhody pro ezetimib podávaný se statiny s vyšší účinností nebylo hodnoceno v dlouhodobých studiích.

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

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



Subjekty s KV rizikem

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

Tabulka 4. Velké kardiovaskulární příhody podle skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

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

příhoda)						
Sekundární složený cílový ukazatel účinnosti						
Úmrtí z důvodu ICHS, nefatální infarkt myokardu, urgentní koronární revaskularizace po 30 dnech	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Velká koronární příhoda, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí (z jakékoli příčiny)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, jakákoli revaskularizace, nefatální cévní mozková příhoda	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Složky primárního složeného cílového ukazatele a vybrané cílové ukazatele účinnosti (první výskyt dané příhody v jakékoli chvíli)						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Velká koronární příhoda:						
Nefatální infarkt myokardu	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06%	148	19,2%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronární revaskularizace po 30 dnech	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107

Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Infarkt myokardu (fatální i nefatální)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Cévní mozková příhoda (fatální i nefatální)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Nehemoragická cévní mozková příhoda ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Hemoragická cévní mozková příhoda	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Úmrtí z jakékoli příčiny	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

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

^c Kaplan-Meierův odhad pro 7 let.

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

Prevence velkých cévních příhod při chronickém onemocnění ledvin (CKD)

Studie „Study of Heart and Renal Protection“ (SHARP) byla mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studií provedenou na 9 438 pacientech s chronickým onemocněním ledvin, z nichž třetina byla při zahájení studie na dialýze. Do skupiny léčené ezetimibem 10 mg se simvastatinem v dávce 20 mg bylo randomizováno celkem 4 650 pacientů a do skupiny léčené placebem 4 620 pacientů, přičemž tito pacienti byli sledováni po medián doby 4,9 let. Střední hodnota věku pacientů byla 62 let, přičemž 63 % z nich byli muži, 72 % běloši, 23 % diabetici, přičemž u těch pacientů, kteří nebyli na dialýze, byla střední hodnota odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Kritéria pro zařazení týkající se lipidů nebyla stanovena. Střední hodnota LDL-C při zařazení byla 108 mg/dl. Po jednom roce, a to i u pacientů, kteří již nepodstupovali hodnocenou léčbu, došlo v porovnání s placebem ke snížení LDL-C o 26 % u simvastatinu 20 mg samotného a o 38 % u ezetimibu 10 mg se simvastatinem v dávce 20 mg.

Primární porovnání specifikované v protokolu studie SHARP byla analýza léčených dle záměru (intention-to-treat analysis) s ohledem na "velké cévní příhody" (definované jako nefatální infarkt myokardu nebo srdeční smrt, cévní mozková příhoda nebo revaskularizační procedura) pouze u těch pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené ezetimibem se simvastatinem (n = 4 193) nebo placebem (n = 4 191). Sekundární analýzy zahrnovaly stejné složené kritérium analyzované u celé kohorty randomizované (na začátku studie nebo po 1 roce) do skupiny léčené ezetimibem se simvastatinem (n = 4 650) nebo placebem (n = 4 620), stejně jako komponenty tohoto složeného kritéria.

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

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

Jednotlivé složky velké cévní příhody u všech randomizovaných pacientů jsou uvedeny v Tabulce 5. Ezetimib v kombinaci se simvastatinem významně snižoval riziko mrtvice a jakékoli revaskularizace při nevýznamných numerických rozdílech upřednostňujících ezetimib v kombinaci se simvastatinem při nefatálním infarktu myokardu a srdeční smrti.

Tabulka 5 Velké cévní příhody dle léčené skupiny u všech randomizovaných pacientů ve studii SHARP^a

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

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

^bVelké cévní příhody; definovány jako složené kritérium zahrnující nefatální infarkt myokardu, koronární smrt, nehemoragickou mrtvici nebo jakoukoli revaskularizaci

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

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

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

Stenóza aorty

Studie The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) byla multicentrickou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studií s mediánem doby trvání 4,4 roku, která se prováděla na 1 873 pacientech s asymptomatickou stenózou aorty (AS), doloženou Dopplerovým efektem měřenou maximální výtokovou rychlostí z aorty v rozmezí od 2,5 do 4,0 m/s. Do studie byli zařazeni pouze pacienti, u kterých se nemělo za to, že potřebují léčbu statiny za účelem snížení rizika aterosklerotického

kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené placebem nebo ezetimibem v dávce 10 mg a simvastatinem v dávce 40 mg denně.

Primárním cílovým ukazatelem byla kombinace závažných kardiovaskulárních příhod (major cardiovascular event - MCE) sestávajících z kardiovaskulárního úmrtí, náhrady aortální chlopně (aortic valve replacement - AVR), městnavého srdečního selhání (congestive heart failure - CHF) v důsledku progresu AS, nefatálního infarktu myokardu, koronárního arteriálního bypassu, perkutánní koronární intervence, hospitalizace kvůli nestabilní angině pectoris a nehemoragické mrtvice. Klíčovými sekundárními cílovými ukazateli byla kombinace podskupin kategorií příhod primárních cílových ukazatelů.

V porovnání s placebem kombinace ezetimib/simvastatin v dávce 10/40 mg významně nesnižovala riziko MCE. Primární výsledek se objevil u 333 pacientů (35,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin a u 355 pacientů (38,2 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin, 0,96; 95% interval spolehlivosti, 0,83 až 1,12; $p = 0,59$). Náhrada aortální chlopně byla provedena u 267 pacientů (28,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin a u 278 pacientů (29,9 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik, 1,00; 95% interval spolehlivosti, 0,84 až 1,18; $p = 0,97$). Méně pacientů bylo postiženo ischemickými kardiovaskulárními příhodami ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin ($n = 148$), než ve skupině léčené placebem ($n = 187$) (poměr rizik, 0,78; 95% interval spolehlivosti, 0,63 až 0,97; $p = 0,02$), zejména díky menšímu počtu pacientů, kterým byl zaveden koronární arteriální bypass.

Ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin se vyskytla častěji rakovina (105 oproti 70, $p = 0,01$). Klinická relevance tohoto zjištění není jasná, protože ve větší studii SHARP se celkový počet pacientů s jakoukoli vyskytnuvší se rakovinou (438 ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin oproti 439 ve skupině léčené placebem) nelišil a proto zjištění studie SEAS nemohla být studií SHARP potvrzena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) se dosahuje během 1 až 2 hodin u ezetimibu-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Současné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) nemělo na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv, pokud se ezetimib 10 mg podal ve formě tablety. Přípravek Ezetimib Teva lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Distribuce

Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě (v uvedeném pořadí).

Biotransformace

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

Eliminace

Po perorálním podání ^{14}C -ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného

období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Speciální populace

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ($n = 8$; průměrná hodnota $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci ($n = 9$) zvětšena přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat.

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

Pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

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

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních žebér, zmenšený počet kaudálních žebér). Podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokryсталická celulóza 101
Sodná sůl kroskarmelózy, typ A
Povidon K30
Natrium-lauryl-sulfát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kyselina stearová
Poloxamer 407

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ezetimib Teva 10 mg je zabalený v PVC/ACLAR/PVC-Al blistrech po 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 90, 90x1, 98, 98x1, 100, 105 a 120 tabletách nebo v HDPE lahvičkách s PP dětským bezpečnostním uzávěrem se zatavenou vnitřní těsnicí folií a s nádobkou se silikagelovým vysoušedlem obsahujících 100 a 105 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

31/255/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.6.2016

Datum posledního prodloužení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.6.2016

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/10 mg tablety

Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg a simvastatinum 10 mg.

Jedna tableta obsahuje ezetimibum 10 mg a simvastatinum 20 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/10 mg obsahuje 58,225 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/20 mg obsahuje 126,450 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/10 mg: Bílé až téměř bílé tablety ve tvaru tobolek s označením „93“ na jedné straně a „7584“ na druhé straně.

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva 10mg/20 mg: Bílé až téměř bílé tablety ve tvaru tobolek s označením „E10“ na jedné straně a „S20“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), bez ohledu na to, zda předtím byli léčeni statinem.

Hypercholesterolemie

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, kde je vhodné použití kombinovaného přípravku:

- u pacientů, kteří nejsou samotným statinem dostatečně kontrolováni
- u pacientů, kteří se již léčí statinem a ezetimibem

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s HoFH. Pacienti mohou dostávat i další přídatnou terapii (např. aferézu nízkodenzitního lipoproteinu [LDL]).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypercholesterolemie

Pacient musí být na odpovídající hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva musí v dietě pokračovat.

Přípravek se podává perorálně. Dávkovací rozmezí přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva je od 10 mg/10 mg/den až po 10 mg/80 mg/den večer. Všechny velikosti dávky nemusí být k dispozici ve všech členských státech (přípravky Ezetimibe/Simvastatin Teva 10mg/40mg a 10 mg/80 mg nejsou v současné době registrovány, tyto síly však mohou být k dispozici u jiných držitelů rozhodnutí o registraci). Běžná dávka je 10 mg/20 mg/den nebo 10 mg/40 mg/den podaná jednorázově večer. Dávka 10 mg/80 mg se doporučuje pouze u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých se při nižších dávkách nedosáhlo léčebných cílů a pokud se očekává, že přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz body 4.4 a 5.1). Při zahajování léčby nebo úpravě dávky je třeba vzít v úvahu koncentraci cholesterolu nízkodenzitního lipoproteinu (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), riziko ischemické choroby srdeční a odpověď na aktuální cholesterol snižující léčbu.

Dávku přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva je nutno individuálně upravit podle známé účinnosti různých sil dávek přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva (viz bod 5.1, Tabulka 1) a podle odpovědi na aktuální cholesterol snižující léčbu. Úprava dávky, pokud je zapotřebí, se musí provádět s odstupem minimálně 4 týdnů. Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva lze podávat s jídlem nebo bez něj. Tableta nemá být rozdělena.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

Ve studii zaměřené na snížení rizika kardiovaskulárních příhod (IMPROVE-IT) byla počáteční dávka 10 mg/40 mg jednou denně večer. Dávka 10 mg/80 mg se doporučuje, pouze pokud se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Doporučená dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva pro pacienty s homozygotní familiární hypercholesterolemií je 10 mg/40 mg/den večer. Dávka 10 mg/80 mg se doporučuje, pouze pokud se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz dále; body 4.3 a 4.4). Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva lze použít jako přídatný přípravek k dalším formám hypolipidemické léčby (např. LDL aferéza) u těchto pacientů, nebo pokud není taková léčba k dispozici.

U pacientů užívajících lomitapid současně s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva překročit množství 10 mg/40 mg denně (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva je nutno podávat ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

U pacientů užívajících amiodaron, amlodipin, verapamil, diltiazem nebo přípravky obsahující elbsavir nebo grazoprevir současně s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva překročit hodnotu 10 mg/20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

U pacientů, kteří užívají hypolipidemické dávky niacinu (≥ 1 g/denně) současně s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva, nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva překročit hodnotu 10 mg/20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutno dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Léčba musí být zahájena pod dohledem specialisty.

Dospívající ≥ 10 let věku (pubertální status: chlapci Tannerův stupeň II a vyšší a dívky, které již alespoň jeden rok menstruuji): klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů (ve věku 10 až 17 let) jsou omezené. Obvyklá doporučená zahajovací dávka je 10 mg/10 mg jednou denně večer. Doporučené dávkové rozmezí je 10 mg/10 mg až maximálně 10 mg/40 mg/den (viz body 4.4 a 5.2).

Děti < 10 let: přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva se u dětí mladších 10 let kvůli nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz bod 5.2). Zkušenosti s dětmi před pubertou jsou omezené.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5 až 6) není nutno dávkování upravovat. Nedoporučuje se podávat přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva pacientům se středně závažnou (Child-Pughovo skóre 7 až 9) nebo závažnou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre > 9). (Viz body 4.4 a 5.2.)

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace ≥ 60 ml/min/1,73 m²) není vyžadována úprava dávkování. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin a odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² je doporučená dávka přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/20 mg jednou denně večer (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Vyšší dávky je nutno podávat opatrně.

Způsob podání

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva je určen k perorálnímu podání. Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva může být podáván jedenkrát denně večer.

4.3 Kontraindikace

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

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlené přetrvávající zvýšení sérových transamináz. Současné podávání účinných inhibitorů CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) (např. itraconazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, erythromycinu, klarithromycinu, telithromycinu, inhibitorů HIV-proteázy (např. nelfinaviru), bocepreviru, telapreviru, nefazodonu a léčiv obsahujících kobicistat) (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání gemfibrozilu, cyklosporinu nebo danazolu (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání lomitapidu s přípravkem Ezetimibe/Simvastatin Teva v dávce > 10 mg/40 mg u pacientů s HoFH (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/Rhabdomyolýza

Po uvedení ezetimibu na trh byly popsány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala statiny současně s ezetimibem. Rhabdomyolýza však byla velmi vzácně popsána při monoterapii ezetimibem a velmi vzácně po přidání ezetimibu k jiným látkám, o nichž je známo, že mohou vyvolat zvýšené riziko rozvoje rhabdomyolýzy.

Tento kombinovaný přípravek obsahuje simvastatin. Simvastatin, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, ojediněle vyvolává myopatii projevující se svalovou bolestí, citlivostí nebo slabostí při hodnotách kreatinkinázy (CK) vyšších než 10násobek horní hranice normálu (upper limit of normal, ULN). Někdy má myopatie podobu rhabdomyolýzy bez akutního selhání ledvin nebo s ním na podkladě myoglobinurie a velmi vzácně se vyskytly případy úmrtí. Riziko myopatie se zvyšuje s vysokým stupněm aktivity inhibitorů HMG-CoA reduktázy v plazmě.

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy závisí riziko myopatie/rhabdomyolýzy na dávce simvastatinu. V databázi klinické studie, ve které bylo léčeno 41 413 pacientů simvastatinem, z nichž 24 747 (přibližně 60 %) bylo zařazeno do studií s mediánem doby pozorování alespoň 4 roky, byl výskyt myopatie přibližně 0,03 %, 0,08 % a 0,61 % při dávkách 20, 40 a 80 mg/den v uvedeném pořadí. V těchto studiích byli pacienti pečlivě sledováni a některé léčivé přípravky, u kterých dochází k interakci, byly vyloučeny.

V klinické studii, kde byli pacienti s infarktem myokardu v anamnéze léčeni simvastatinem v dávce 80 mg/den (střední hodnota doby pozorování 6,7 roku), byla incidence myopatie přibližně 1,0 % v porovnání s 0,02 % u pacientů léčených dávkou 20 mg/den. Přibližně polovina těchto případů myopatie se objevila během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby byla přibližně 0,1 %. (Viz body 4.8 a 5.1.)

Riziko myopatie je v porovnání s jinými terapiemi založenými na statinech u pacientů léčených ezetimibem/simvastatinem v dávce 10 mg/80 mg vyšší, přičemž účinnost ohledně snížení LDL-C je podobná. Proto se ezetimib/simvastatin v dávce 10 mg/80 mg smí používat pouze u pacientů s těžkou hypercholesterolemií a s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, u kterých nebylo léčebných cílů dosaženo při nižších dávkách a tam, kde se předpokládá, že přínosy převáží nad potenciálními riziky. U pacientů užívajících ezetimib/simvastatin v dávce 10/80 mg, u nichž je potřebné interagující léčivo, se musí použít nižší dávka kombinace ezetimibu a simvastatinu nebo alternativní režim založený na statinech s nižším potenciálem k lékovým interakcím (viz dále *Opatření ke snížení rizika myopatie způsobeného interakcemi léčivých přípravků* a body 4.2, 4.3 a 4.5).

Ve studii IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bylo randomizováno 18 144 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze do skupiny léčené kombinací ezetimibu a simvastatinu 10 mg/40 mg denně (n = 9 067) nebo 40 mg simvastatinu denně (n = 9 077). Během mediánu sledování 6,0 roku byla incidence myopatie u pacientů s kombinací ezetimibu a simvastatinu 0,2 % a u pacientů se simvastatinem 0,1 %, přičemž myopatie byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové kreatinkinázy (CK) ≥ 10 násobek ULN nebo s koncentrací CK ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve dvou následných měřeních. Incidence rhabdomyolýzy byla u pacientů s kombinací ezetimibu a simvastatinu 0,1 % a u pacientů se simvastatinem 0,2 %, přičemž rhabdomyolýza byla definována jako nevysvětlená svalová slabost nebo bolest s hladinou sérové CK ≥ 10 násobek ULN s prokázaným renálním poškozením, ≥ 5 násobek a zároveň < 10 násobek ULN ve

dvou následných měřeních s prokázaným renálním poškozením nebo $\geq 10\,000$ IU/l bez prokázaného renálního poškození. (Viz bod 4.8.)

V klinické studii, ve které bylo randomizováno více než 9 000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin do skupiny léčené kombinací ezetimibu a simvastatinu 10 mg/20 mg denně (n = 4 650) nebo placebem (n = 4 620) (medián doby pozorování 4,9 roku), byla incidence myopatie 0,2 % u kombinace ezetimibu a simvastatinu a 0,1 % u placeba. (Viz bod 4.8.)

V klinické studii, ve které byli pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění léčeni simvastatinem v dávce 40 mg/den (medián doby sledování 3,9 roku), byla incidence myopatie přibližně 0,05 % u pacientů jiného než čínského původu (n = 7 367) v porovnání s 0,24 % u pacientů čínského původu (n = 5 468). Protože jediná asijská populace hodnocená v této klinické studii byla čínská, je třeba být opatrný při předepisování kombinace ezetimibu a simvastatinu asijským pacientům a musí být použita nejnižší možná dávka.

Snížení funkce transportních proteinů

Snížení funkce jaterních OATP transportních proteinů může zvyšovat systémovou expozici simvastatinu a zvyšovat riziko myopatie a rhabdomyolýzy. Snížení jejich funkce se může vyskytovat jako důsledek inhibice interagujícími přípravky (např. cyklosporin) nebo u pacientů, kteří jsou nosiči genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienti, kteří jsou nosiči alely genu SLCO1B1 (c.521T>C) kódující méně aktivní OATP1B1 protein, mají zvýšenou systémovou expozici simvastatinu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie spojené s užíváním vysokých dávek simvastatinu (80 mg) je obecně, bez genetického testování, asi 1 %. Na základě výsledků studie SEARCH mají homozygotní nosiči alely C (nazývání také CC), kteří jsou léčeni 80 mg simvastatinu, v průběhu jednoho roku léčby riziko vzniku myopatie 15 %, zatímco u heterozygotních nosičů alely C (CT) je riziko 1,5 %. U nosičů nejčastějšího genotypu (TT) (viz bod 5.2) je odpovídající riziko 0,3 %. Tam, kde je to možné, má být v rámci posouzení individuálních přínosů a rizik léčby před předepsáním simvastatinu v dávce 80 mg zvaženo genetické vyšetření na přítomnost alely C a u nosičů genotypu CC se má od předepsání vysoké dávky upustit. Nepřítomnost tohoto genu při genetickém vyšetření ovšem nevylučuje, že se myopatie může vyskytnout.

Měření kreatinkinázy

Koncentrace kreatinkinázy (CK) se nesmí měřit po namáhavém fyzickém zatížení nebo při jakékoli jiné věrohodné příčině zvýšení CK, protože se tak ztěžuje interpretace hodnot. Pokud jsou koncentrace CK statisticky zvýšené při výchozím vyšetření (> 5 násobek ULN), je nutno k potvrzení výsledků stanovit koncentrace znovu za 5 až 7 dní.

Před léčbou

Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba kombinací ezetimibu a simvastatinu nebo se dávka kombinace ezetimibu a simvastatinu zvyšuje, je nutno poučit o riziku myopatie a upozornit je na nutnost okamžitě ohlásit jakoukoli nevysvětlenou svalovou bolest, bolestivost nebo slabost. Pozornost je třeba věnovat pacientům s faktory predispozice k rhabdomyolýze. Aby byla stanovena základní referenční hodnota, je nutno změřit koncentraci CK ještě před zahájením léčby v následujících případech:

- starší pacienti (věk ≥ 65 let)
- ženské pohlaví
- porucha renální funkce
- nekontrolovaná hypotyreóza
- dědičné onemocnění svalů v osobní nebo rodinné anamnéze
- svalová toxicita při použití statinu nebo fibrátu v anamnéze
- závislost na alkoholu

V takových případech je nutno zvážit riziko léčby v poměru k možnému přínosu a doporučuje se klinické sledování. Pokud již pacient dříve trpěl poruchou svalové funkce při užívání fibrátu nebo statinu, je nutno zahajovat léčbu jakýmkoli přípravkem obsahujícím statin (jako je kombinace ezetimibu a simvastatinu) s opatrností. Pokud jsou koncentrace CK při výchozím vyšetření statisticky významně zvýšeny (> 5 násobek ULN), nelze léčbu zahájit.

Během léčby

Jestliže během léčby kombinací ezetimibu a simvastatinu pociťuje pacient svalovou bolest, slabost nebo křeče, je nutno mu změřit hodnotu CK. Pokud se zjistí, že hodnoty jsou i bez zvýšené tělesné námahy statisticky významně zvýšené (> 5 násobek ULN), je třeba léčbu ukončit. Pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní nepříjemné pocity, a to i pokud jsou hodnoty CK < 5 násobek ULN, je nutno zvážit vysazení léčby. Při podezření na myopatii z jiných příčin je nutno léčbu přerušit.

Velmi vzácně byl hlášen výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny (viz bod 4.8).

Jestliže příznaky odezní a hodnota CK se vrátí k normálu, lze zvážit možnost obnovení léčby kombinací ezetimibu a simvastatinu nebo jiným přípravkem obsahujícím statin v nejnižší dávce a při důsledném sledování pacienta.

Vyšší míra myopatie byla pozorována u pacientů titrovaných na dávku simvastatinu 80 mg (viz bod 5.1). Doporučuje se pravidelné měření kreatinkinázy, protože může být užitečné při identifikaci subklinických případů myopatie. Takové monitorování však nezaručuje, že se myopatii zabrání.

Léčbu kombinací ezetimibu a simvastatinu je třeba dočasně vysadit několik dní před plánovaným chirurgickým zákrokem a pokud nastane vážný zdravotní nebo chirurgický stav.

Opatření ke snížení rizika myopatie způsobené interakcemi léčivých přípravků (viz také bod 4.5)

Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se významně zvyšuje současným podáváním kombinace ezetimibu a simvastatinu a účinných inhibitorů CYP3A4 (jako jsou itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, léčivé přípravky obsahující kobicistat), stejně jako cyklosporinu, danazolu a gemfibrozilu. Podávání těchto léčivých přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kvůli simvastatinu jako složce této kombinace se riziko myopatie a rhabdomyolýzy zvyšuje také při současném podávání dalších fibrátů, hypolipidemických dávek (≥ 1 g/den) niacinu nebo při současném užívání amiodaronu, amlodipinu, verapamilu nebo diltiazemu s určitými dávkami kombinace ezetimibu a simvastatinu (viz body 4.2 a 4.5). Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se může zvyšovat při současném podávání kyseliny fusidové s kombinací ezetimibu a simvastatinu. U pacientů s HoFH může být toto riziko zvýšeno užíváním lomitapidu současně s kombinací ezetimibu a simvastatinu (viz bod 4.5).

Proto, pokud se týče inhibitorů CYP3A4, je současné užívání kombinace ezetimibu a simvastatinu s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavirem), boceprevirem, telaprevirem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem a léčivými přípravky obsahujícími kobicistat kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Pokud je léčba silnými inhibitory CYP3A4 (látkami, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) nezbytná, musí se po dobu léčby terapie kombinací ezetimibu a simvastatinu přerušit (a zvážit podávání jiného statinu). Navíc je nutná opatrnost při současném užívání kombinace ezetimibu a simvastatinu s některými dalšími méně účinnými inhibitory CYP3A4: flukonazolem,

verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.5). Je nutno se vyvarovat současného požívání grapefruitové šťávy a kombinace ezetimibu a simvastatinu.

Simvastatin se nesmí podávat současně s kyselinou fusidovou. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika případů úmrtí) (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Pacienta je nutno poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se objeví jakékoli příznaky slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statiny lze znovu zahájit sedm dní po podání poslední dávky kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při závažných infekcích, je možno o potřebě současného podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu a kyseliny fusidové uvažovat pouze případ od případu pod pečlivým lékařským dohledem.

Podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu v dávkách nad 10 mg/20 mg denně současně s hypolipidemickými dávkami niacinu (≥ 1 g/den) je třeba se vyhnout, pokud není pravděpodobné, že klinický přínos pro pacienta převáží nad zvýšeným rizikem myopatie (viz body 4.2 a 4.5.)

Současné podávání inhibitorů reduktázy HMG-CoA a niacinu (kyseliny nikotinové) v lipidy modifikujících dávkách (≥ 1 g/den) bylo spojeno se vzácnými případy myopatie/rhabdomyolýzy, přičemž každá z těchto látek může myopatii způsobit sama.

V klinické studii (medián doby sledování 3,9 roku) zahrnující pacienty s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění a s dobře kontrolovanými hladinami LDL cholesterolu při dávce simvastatinu 40 mg/den s nebo bez ezetimibu v dávce 10 mg nebyl při přidavku lipidy modifikujících dávek (≥ 1 g/den) niacinu (kyseliny nikotinové) u kardiovaskulárních výsledků žádný přidatný benefit. Proto lékaři zvažující kombinovanou léčbu simvastatinem a niacinem (kyselinou nikotinovou) v lipidy modifikujících dávkách (≥ 1 g/den) nebo přípravky s obsahem niacinu musí pečlivě zvážit možné přínosy a rizika a pacienty pečlivě sledovat s ohledem na jakékoli projevy a symptomy bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů, zejména během prvních měsíců léčby a při zvyšování dávky kteréhokoli z léčivých přípravků.

Kromě toho byla v této studii incidence myopatie přibližně 0,24 % u pacientů čínského původu užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebo kombinaci ezetimib/simvastatin v dávce 10 mg/40 mg v porovnání s 1,24 % u pacientů čínského původu užívajících simvastatin v dávce 40 mg nebo kombinaci ezetimib/simvastatin v dávce 10 mg/40 mg s kombinací kyselina nikotinová/laropiprant v dávce 2000 mg/40 mg s řízeným uvolňováním. Protože jediná asijská populace hodnocená v této studii byla čínská, a protože incidence myopatie je vyšší u pacientů čínského původu než u pacientů jiného původu, současné podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu s lipidy modifikujícími dávkami (≥ 1 g/den) niacinu (kyseliny nikotinové) se u asijských pacientů nedoporučuje.

Acipimox je strukturně příbuzný s niacinem. Ačkoliv acipimox nebyl studován, riziko toxických účinků na svaly může být podobné jako u niacinu.

Kombinovaného užívání kombinace ezetimibu a simvastatinu v dávkách nad 10 mg/20 mg denně současně s amiodaronem, amlodipinem, verapamilem nebo diltiazemem je nutno se vyvarovat. U pacientů s HoFH je třeba se vyvarovat současného užívání kombinace ezetimibu a simvastatinu v dávkách vyšších než 10 mg/40 mg denně s lomitapidem. (Viz body 4.2, 4.3 a 4.5.)

Pacienti užívající spolu s kombinací ezetimibu a simvastatinu, zejména s kombinací ezetimibu a simvastatinu obsahujícím vyšší dávky, jiné léčivé přípravky, u nichž je uvedeno, že v terapeutických dávkách mají středně silný inhibiční účinek na CYP3A4, mohou být vystaveni vyššímu riziku myopatie. Pokud se kombinace ezetimibu a simvastatinu podává současně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně 2- až 5násobně), může být nutná úprava

dávky. U některých středně silných inhibitorů CYP3A4, např. diltiazemu, se doporučuje maximální dávka kombinace ezetimibu a simvastatinu 10 mg/20 mg (viz bod 4.2).

Simvastatin je substrát efluxního transportéru BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Současné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie; proto se má v závislosti na předepsané dávce zvážit úprava dávky simvastatinu. Současné podávání elbasviru a grazopreviru se simvastatinem nebylo studováno, nicméně u pacientů se současnou léčbou přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka simvastatinu přesáhnout 20 mg denně (viz bod 4.5).

Bezpečnost a účinnost kombinace ezetimibu a simvastatinu podávaného současně s fibráty nebyly sledovány. Existuje zvýšené riziko myopatie, jestliže je simvastatin užíván současně s fibráty (zejména s gemfibrozilem). Proto je současné užívání kombinace ezetimibu a simvastatinu s gemfibrozilem kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné užívání s jinými fibráty se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích současného podávání ezetimibu se simvastatinem bylo pozorováno postupné zvyšování koncentrací transamináz (≥ 3 násobek ULN) (viz bod 4.8).

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

V klinické studii, ve které bylo randomizováno více než 9 000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin do skupiny léčené kombinací ezetimibu a simvastatinu 10 mg/20 mg denně ($n = 4\,650$) nebo placebem ($n = 4\,620$) (medián doby pozorování 4,9 roku), byla incidence následných zvýšení transamináz ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 0,7 % u kombinace ezetimibu a simvastatinu a 0,6 % u placeba (viz bod 4.8).

Doporučuje se provést vyšetření jaterní funkce ještě před zahájením léčby kombinací ezetimibu a simvastatinu a dále kdykoli je to z klinického hlediska indikováno. U pacientů titrovaných na 10/80mg dávku je vždy nutno provést další vyšetření před titrací, 3 měsíce po titraci na 10 mg/80mg dávku a dále pravidelně (např. každého půl roku) po dobu prvního roku léčby. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům se zvýšenými sérovými koncentracemi transamináz a u těchto pacientů je nutno měření brzy opakovat a pak provádět častěji. Při zjištění progresy zvyšování koncentrací transamináz, zvláště pokud se zvýší na trojnásobek ULN a zvýšení přetrvává, je nutno přípravek vysadit. Mějte na paměti, že ALT se může uvolňovat ze svalů, proto vzestup ALT s CK může ukazovat na myopatii (viz výše *myopatie/rhabdomyolýza*).

U pacientů užívajících statiny, včetně simvastatinu, existují vzácná poregistrační hlášení fatálního a nefatálního selhání jater. Pokud se během léčby kombinací ezetimibu a simvastatinu objeví závažné poškození jater s klinickými symptomy a/nebo hyperbilirubinemií nebo žloutenkou, léčbu je nutno ihned přerušit. Pokud se nezjistí žádná jiná etiologie, kombinace ezetimibu a simvastatinu znovu nenasazujte.

Kombinace ezetimibu a simvastatinu je nutno podávat opatrně pacientům konzumujícím alkohol ve větším množství.

Porucha funkce jater

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje těmto jedincům kombinace ezetimibu a simvastatinu podávat (viz bod 5.2).

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost ezetimibu podávaného současně se simvastatinem pacientům ve věku 10 až 17 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla hodnocena v kontrolované klinické studii u dospívajících chlapců (Tannerův stupeň II nebo vyšší) a dívek, které již alespoň rok menstruovaly. V této omezené kontrolované studii obecně nebyl u dospívajících chlapců nebo dívek prokázán žádný detekovatelný účinek na růst a pohlavní zrání, ani žádný účinek na menstruační cyklus u dívek. Nicméně účinky ezetimibu na růst a pohlavní zrání při trvání léčby > 33 týdnů nebyly hodnoceny (viz body 4.2 a 4.8).

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného současně s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyly u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let hodnoceny. Ezetimib nebyl u pacientů mladších 10 let nebo dívek před první menstruací hodnocen. (Viz body 4.2 a 4.8.)

Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let s ohledem na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla hodnocena.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného společně s fibráty nebyly zkoumány (viz výše a body 4.3 a 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se přidá kombinace ezetimibu a simvastatinu k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno řádně sledovat hodnotu International Normalised Ratio (INR) (viz bod 4.5).

Intersticiální plicní choroba

U některých statinů, včetně simvastatinu, byly hlášeny případy intersticiální plicní choroby, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdravotního stavu (únava, úbytek tělesné hmotnosti a horečka). V případě podezření, že se u pacienta vyvinula intersticiální plicní choroba, musí být léčba kombinací ezetimibu a simvastatinu vysazena.

Pomocná látka

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami nesnášenlivosti galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Interakce s hypolipidemiky, které mohou při samostatném podávání vyvolat myopatii

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání simvastatinu s fibráty. Navíc dochází k farmakokinetické interakci simvastatinu s gemfibrozilem, která vede ke zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu (viz dále *Farmakokinetické interakce* a body 4.3 a 4.4). Vzácné případy myopatie/rhabdomyolýzy se vyskytly při současném podávání simvastatinu s niacinem v lipidy modifikujících dávkách (≥ 1 g/den) (viz bod 4.4).

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči s následným rozvojem cholelitiázy. V preklinické studii se psy zvýšil ezetimib cholesterol ve žlučnickové žluči (viz bod 5.3). I když význam tohoto preklinického zjištění pro člověka není znám, současné podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu a fibrátů se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Doporučení pro předepisování pro vzájemně reagující látky jsou shrnuty v tabulce níže (další podrobnosti jsou uvedeny v textu; viz také body 4.2, 4.3 a 4.4).

Lékové interakce související se zvýšeným rizikem myopatie/rhabdomyolýzy

Reagující látky	Předepsaná doporučení
Silné inhibitory CYP3A4, např: Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Kobicistat Cyklosporin Danazol Gemfibrozil	Kontraindikováno s kombinací ezetimibu a simvastatinu
Jiné fibráty Kyselina fusidová	Nedoporučuje se podávat s kombinací ezetimibu a simvastatinu.
Niacin (kyselina nikotinová) (≥ 1 g/den)	Nedoporučuje se podávat s kombinací ezetimibu a simvastatinu u asijských pacientů.
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Nesmí být překročena dávka 10 mg/20 mg kombinace ezetimibu a simvastatinu denně.

Niacin (≥ 1 g/den)	
Lomitapid	U pacientů s HoFH nesmí být překročena dávka 10 mg/40 mg kombinace ezetimibu a simvastatinu denně.
Grapefruitová šťáva	Je třeba se vyvarovat požití grapefruitové šťávy během podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu.

Působení jiných léčivých přípravků k na kombinaci ezetimibu a simvastatinu

Kombinace ezetimibu a simvastatinu

Niacin: ve studii na 15 zdravých dospělých způsobilo souběžné podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu (10 mg/20 mg denně po dobu 7 dní) mírný vzestup středních hodnot plochy pod křivkou AUC niacinu (22 %) a nikotinyglycinu (19 %) podávaných v přípravku NIASPAN tablety s prodlouženým uvolňováním (1 000 mg po dobu 2 dní a 2 000 mg po dobu 5 dní po nízkotučné snídani). Ve stejné studii současně podávaný přípravek NIASPAN lehce zvyšoval střední hodnoty plochy pod křivkou AUC ezetimibu (9 %), celkového ezetimibu (26 %), simvastatinu (20 %) a kyseliny simvastatinové (35 %). (Viz bod 4.2 a 4.4.)

Studie lékových interakcí s vyššími dávkami simvastatinu nebyly provedeny.

Ezetimib

Antacida: Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, nemělo však žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu. Tato snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Cholestyramin: Současné podávání cholestyraminu zmenšilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snížení LDL-C při přidávání kombinace ezetimibu a simvastatinu k cholestyraminu se může touto interakcí zpomalit (viz bod 4.2).

Cyklosporin: Ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu ≤ 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé 10mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3–7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n = 17). V další studii se u pacienta po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. V crossover studii ve dvou obdobích, která se provedla se 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Současné podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu a cyklosporinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fibráty: Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu zvýšilo koncentrace celkového ezetimibu přibližně 1,5násobně a přibližně 1,7násobně v tomto pořadí. I když se uvedená zvýšení nepovažují za

klinicky významná, současné podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu s gemfibrozilem je kontraindikováno a s jinými fibráty se nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.4).

Simvastatin

Simvastatin je substrátem cytochromu P450 3A4. Účinné inhibitory cytochromu P450 3A4 zvyšují riziko myopatie a rhabdomyolýzy tím, že zvyšují plazmatickou koncentraci inhibitorů HMG-CoA reduktázy během léčby simvastatinem. Mezi tyto inhibitory patří itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon a léčivé přípravky obsahující kobicistat. Současné podávání itakonazolu vedlo k více než 10násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové (aktivní metabolit beta-hydroxykyseliny). Telithromycin vedl k 11násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové.

Kombinace s itakonazolem, ketokonazolem, posakonazolem, vorikonazolem, inhibitory HIV-proteázy (např. nelfinavirem), boceprevirem, telaprevirem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem a léčivými přípravky obsahujícími kobicistat je kontraindikována, stejně tak s gemfibrozilem, cyklosporinem a danazolem (viz bod 4.3). Pokud je léčba silnými inhibitory CYP3A4 (látky, které zvyšují AUC přibližně pěti- nebo vícenásobně) nevyhnutelná, je nutno během této léčby podávání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva dočasně přerušit (a zvážit podávání jiného statinu). Opatrnosti je třeba při podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu s některými jinými, méně účinnými inhibitory CYP3A4: flukonazolem, verapamilem, diltiazemem (viz body 4.2 a 4.4).

Flukonazol: V souvislosti se současným podáváním simvastatinu a flukonazolu byly hlášeny vzácné případy rhabdomyolýzy. (viz bod 4.4).

Cyklosporin: Riziko rozvoje myopatie/rhabdomyolýzy se při současném podávání cyklosporinu a kombinace ezetimibu a simvastatinu zvyšuje. Proto je podávání spolu s cyklosporinem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4). Přestože není mechanismus zcela objasněn, zdá se, že cyklosporin zvětšuje AUC inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Zvětšení velikosti AUC kyseliny simvastatinové, je nejspíše zčásti v důsledku inhibice CYP3A4 a/nebo OATP1B1.

Danazol: Riziko rozvoje myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání danazolu s kombinací ezetimibu a simvastatinu, proto je podávání danazolu kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil zvětšuje velikost AUC simvastatinové kyseliny 1,9násobně, nejspíše v důsledku blokády dráhy glukuronidace a/nebo OATP1B1 (viz body 4.3 a 4.4). Současné podávání s gemfibrozilem je kontraindikováno.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Současné podávání této kombinace může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím obou látek. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika smrtelných případů). Pokud je léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba kombinací ezetimibu a simvastatinu. (Viz bod 4.4.)

Amiodaron: Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje při současném podávání amiodaronu se simvastatinem (viz bod 4.4). V klinické studii byla myopatie hlášena u 6 % pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg a amiodaronem. Proto nesmí dávka kombinace ezetimibu a simvastatinu u pacientů současně léčených amiodaronem přesáhnout 10 mg/20 mg denně.

Blokátory vápníkového kanálu

- *Verapamil*: riziko myopatie a rhabdomyolýzy je současným podáváním verapamilu se simvastatinem v dávce 40 nebo 80 mg zvýšeno (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vedlo současné podávání simvastatinu a verapamilu k 2,3násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové, zčásti nejspíše v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka kombinace ezetimibu a simvastatinu proto nesmí překročit hodnotu 10 mg/20 mg denně u pacientů užívajících současně verapamil.
- *Diltiazem*: riziko myopatie a rhabdomyolýzy je současným podáváním diltiazemu se simvastatinem v dávce 80 mg zvýšeno (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii vyvolalo současné podávání diltiazemu a simvastatinu 2,7násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Dávka kombinace ezetimibu a simvastatinu proto nesmí překročit hodnotu 10 mg/20 mg denně u pacientů současně užívajících diltiazem.
- *Amlodipin*: Pacienti, kterým se podává amlodipin, léčení současně simvastatinem jsou vystaveni vyššímu riziku myopatie. Ve farmakokinetické studii způsobilo současné podání amlodipinu 1,6násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové. Proto u pacientů současně léčených amlodipinem nesmí dávka kombinace ezetimibu a simvastatinu přesáhnout 10 mg/20 mg denně.

Lomitapid: Při současném podávání simvastatinu s lomitapidem může být riziko myopatie a rhabdomyolýzy zvýšeno (viz body 4.3 a 4.4). Proto u pacientů s HoFH, kteří užívají současně lomitapid, nesmí dávka kombinace ezetimibu a simvastatinu překročit 10 mg/40 mg denně.

Středně silné inhibitory CYP3A4: Pacienti užívající spolu s kombinací ezetimibu a simvastatinu, zejména s kombinací ezetimibu a simvastatinu obsahujícím vyšší dávky, jiná léčiva, u nichž je uvedeno, že mají středně silný inhibiční účinek na CYP3A4, mohou být vystaveni vyššímu riziku myopatie.

Inhibitory transportního proteinu OATP1B1: Kyselina simvastatinová je substrát transportního proteinu OATP1B1. Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory transportního proteinu OATP1B1, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím kyseliny simvastatinové a ke zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.3 a 4.4).

Inhibitory BCRP (Breast Cancer Resistant Protein): Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory BCRP, včetně přípravků obsahujících elbasvir nebo grazoprevir, může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2 a 4.4).

Grapefruitová šťáva: Grapefruitová šťáva inhibuje cytochrom P450 3A4. Současná konzumace velkých množství (nad 1 litr denně) grapefruitové šťávy a simvastatinu vedla k 7násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinové. Příjem 240 ml grapefruitové šťávy ráno a podání simvastatinu večer také vedlo k 1,9násobnému zvýšení. Konzumaci grapefruitové šťávy v průběhu léčby kombinací ezetimibu a simvastatinu je proto nutno se vyvarovat.

Kolchicin: Při současném podávání kolchicinu a simvastatinu se objevila hlášení myopatie a rhabdomyolýzy, a to u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících tuto kombinaci se doporučuje pečlivé klinické sledování.

Rifampicin: Jelikož je rifampicin silným induktorem CYP3A4, může se u pacientů dlouhodobě léčených rifampicinem (např. léčba tuberkulózy) objevit ztráta účinku simvastatinu. Ve farmakokinetické studii na normálních dobrovolnících byla při současném podání rifampicinu plocha pod křivkou průběhu koncentrace kyseliny simvastatinové v plazmě (AUC) snížena o 93 %.

Niacin: Byly pozorovány případy myopatie/rhabdomyolýzy při současném podávání simvastatinu a lipidy modifikujících dávek (≥ 1 g/den) niacinu (viz bod 4.4).

Účinky kombinace ezetimibu a simvastatinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků *Ezetimib*

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450 metabolizující léčivé látky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivými látkami, o nichž je známo, že se metabolizují cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antikoagulancia: Ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) žádný statisticky významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas. Po uvedení přípravku na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách International Normalised Ratio (INR) u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se kombinace ezetimibu a simvastatinu přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanciu nebo fluindionu, je nutno INR řádně sledovat (viz bod 4.4).

Simvastatin: Simvastatin nemá na cytochrom P450 3A4 inhibiční účinek. Neočekává se tedy, že by simvastatin ovlivňoval plazmatické koncentrace látek biotransformovaných cytochromem P450 3A4.

Perorální antikoagulancia: Ve dvou klinických studiích, jedné se zdravými dobrovolníky a druhé s pacienty s hypercholesterolemií, simvastatin v dávkách 20–40 mg/denně mírně potencoval účinek kumarinových antikoagulancií: protrombinový čas, uváděný jako International Normalised Ratio (INR), se prodloužil z výchozí hodnoty 1,7 na 1,8 ve studii s dobrovolníky a z 2,6 na 3,4 ve studii s pacienty. Byly popsány velmi vzácné případy zvýšení INR. U pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia je třeba před zahájením léčby kombinací ezetimibu a simvastatinu stanovit protrombinový čas a poté ho stanovovat dostatečně často v počátcích léčby, aby byla jistota, že nedochází k významným změnám protrombinového času. Po stabilizaci protrombinového času jej lze sledovat v intervalech obvykle doporučovaných pro pacienty užívající kumarinová antikoagulancia. Tento postup je třeba opakovat při změně dávky kombinace ezetimibu a simvastatinu nebo jeho vysazení. U pacientů, kteří neužívali antikoagulancia, nebyla léčba simvastatinem spojována s krvácením nebo se změnami protrombinového času.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ateroskleróza je chronický děj a za normálních okolností by vysazení hypolipidemických léčivých přípravků během těhotenství mělo mít minimální dopad na dlouhodobé riziko související s primární hypercholesterolemií.

Kombinace ezetimibu a simvastatinu

Během těhotenství je kombinace ezetimibu a simvastatinu kontraindikována. O užívání přípravku Ezetimibe/Simvastatin Teva během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie kombinační terapie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu. (Viz bod 5.3.)

Simvastatin

Bezpečnost simvastatinu u těhotných žen nebyla hodnocena. U těhotných žen se neprováděly žádné kontrolované klinické studie se simvastatinem. Vzácně se objevily zprávy o vrozených anomáliích po nitroděložní expozici inhibitorům HMG-CoA reduktázy. V analýze přibližně 200 prospektivně sledovaných těhotenství s expozicí simvastatinu nebo jinému blízkce příbuzného inhibitoru HMG-CoA

reduktázy v prvním trimestru byla incidence vrozených anomálií srovnatelná s hodnotou pozorovanou u celkové populace. Uvedený počet těhotenství byl ze statistického hlediska dostatečný k vyloučení 2,5násobného nebo většího nárůstu vrozených anomálií ve srovnání s běžnou incidencí.

Přestože nejsou k dispozici důkazy o tom, že by se výskyt vrozených anomálií u potomstva pacientů užívajících simvastatin nebo jiný blízký příbuzný inhibitor HMG-CoA reduktázy lišil od hodnot pozorovaných u celkové populace, může podávání simvastatinu nastávající matce snížit koncentrace mevalonátu u plodu; mevalonát je prekurzorem biologické syntézy cholesterolu. Z tohoto důvodu se nesmí kombinace ezetimibu a simvastatinu podávat těhotným ženám, ženám, které se snaží otěhotnět nebo ženám, které se domnívají, že jsou těhotné. Léčbu kombinací ezetimibu a simvastatinu je třeba vysadit na dobu těhotenství nebo do ověření, že žena není těhotná. (Viz bod 4.3.)

Ezetimib

O užívání ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Kojení

Během kojení je kombinace ezetimibu a simvastatinu kontraindikována. Studie s potkany prokázaly, že ezetimib se vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se léčivé látky kombinace ezetimibu a simvastatinu vylučují do mateřského mléka. (Viz bod 4.3.)

Fertilita

Ezetimib

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se vlivu ezetimibu na fertilitu člověka. Ezetimib nemá žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

Simvastatin

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se vlivu simvastatinu na fertilitu člověka. Simvastatin nemá žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo ovládání strojů je však třeba vzít v úvahu, že byly popsány závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků (klinické studie)

Kombinace ezetimibu a simvastatinu (nebo současné podávání ezetimibu a simvastatinu odpovídající kombinaci ezetimibu a simvastatinu) byla hodnocena z hlediska bezpečnosti v klinických studiích přibližně u 12 000 pacientů.

Častost výskytu nežádoucích účinků je seřazena následujícím způsobem: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Velmi vzácné ($< 1/10\,000$) včetně izolovaných případů.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených kombinací ezetimibu a simvastatinu (n= 2 404) a s vyšší incidencí než u placebo (n= 1 340).

Nežádoucí účinky u kombinace ezetimibu a simvastatinu vyskytující se s vyšší incidencí než u placebo		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST; zvýšení kreatininkinázy v krvi;	Časté

	zvýšení bilirubinu v krvi; zvýšení kyseliny močové v krvi; zvýšení gamma- glutamyltransferázy; zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru; přítomnost proteinů v moči; snížení tělesné hmotnosti	Méně časté
Poruchy nervového systému	závrať; bolest hlavy	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha; břišní dyskomfort; bolest v horní části břicha; dyspepsie; flatulence; nauzea; zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	pruritus, vyrážka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie; svalové spasmy; svalová slabost; muskuloskeletální dyskomfort; bolest krku; bolest v končetinách	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie; únava; malátnost; periferní edém	Méně časté
Psychiatrické poruchy	poruchy spánku	Méně časté

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených kombinací ezetimibu a simvastatinu (n = 9 595) a s vyšší incidencí než u statinů podávaných samotných (n = 8 883).

Nežádoucí účinky u kombinace ezetimibu a simvastatinu vyskytující se s vyšší incidencí než u statinů		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST	Časté
	zvýšení bilirubinu v krvi; zvýšení kreatinkinázy v krvi; zvýšení gamma- glutamyltransferázy	Méně časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy; parestezie	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	břišní distenze; průjem; sucho v ústech; dyspepsie; flatulence; refluxní choroba jícnu; zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	pruritus; vyrážka; kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie	Časté

	artralgie; bolest zad; svalové spasmy; svalová slabost; muskuloskeletální bolest; bolest v končetinách	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie; bolest na hrudi; únava; periferní edém	Méně časté
Psychiatrické poruchy	insomnie	Méně časté

Pediatrická populace

Ve studii zahrnující dospívající (10 až 17 let věku) pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 248) bylo u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin zjištěno zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek horní hranice normálu, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; tato čísla byla ohledně zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) 2 % (2 pacienti), respektive 0 % (≥ 10 násobek horní hranice normálu). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Hodnocení nebylo vhodné pro porovnání vzácných nežádoucích účinků.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze

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

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii „Study of Heart and Renal Protection“ (SHARP) (viz bod 5.1), která zahrnovala více než 9 000 pacientů léčených kombinací ezetimibu a simvastatinu 10 mg/20 mg denně (n = 4 650) nebo placebem (n = 4 620), byly bezpečnostní profily srovnatelné v průběhu mediánu doby sledování 4,9 roku. V této studii byly zaznamenávány pouze závažné nežádoucí účinky a ukončení léčby kvůli případným nežádoucím účinkům. Míry ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků byly srovnatelné (10,4 % u pacientů léčených kombinací ezetimibu a simvastatinu, 9,8 % u pacientů léčených placebem). Incidence myopatie/rhabdomyolýzy byla 0,2 % u pacientů léčených kombinací ezetimibu a simvastatinu a 0,1 % u pacientů léčených placebem. Následné zvýšení transamináz ($> 3 \times$ ULN) se vyskytlo u 0,7 % pacientů léčených kombinací ezetimibu a simvastatinu v porovnání s 0,6 % pacientů léčených placebem. (Viz bod 4.4.) V této studii nebyla žádná statisticky významná zvýšení

incidence předem specifikovaných nežádoucích účinků, včetně rakoviny (9,4 % u kombinace ezetimibu a simvastatinu, 9,5 % u placeba), hepatitidy, cholecystektomie nebo komplikací žlučkových kamenů či pankreatitidy.

Laboratorní hodnoty

Ve studiích současného podávání kombinace ezetimibu a simvastatinu s jinými přípravky dosáhla incidence klinicky významných zvýšení koncentrací sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq$ 3násobek ULN, následující po sobě) u pacientů léčených kombinací ezetimibu a simvastatinu 1,7 %. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s rozvojem cholestázy a po vysazení terapie nebo při pokračování léčby se koncentrace vrátily na výchozí hodnoty (viz bod 4.4). Klinicky významná zvýšení hodnot CK ($\geq$ 10X ULN) byla pozorována u 0,2 % pacientů užívajících kombinaci ezetimibu a simvastatinu.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během postmarketingového použití kombinace ezetimibu a simvastatinu nebo během klinických studií nebo během postmarketingovém použití každé z jednotlivých složek.

Poruchy krve a lymfatického systému: trombocytopenie, anemie

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: anafylaxe

Přecitlivělost, včetně anafylaktických reakcí

Poruchy nervového systému: periferní neuropatie, poruchy paměti

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: kašel, dyspnoe, intersticiální plicní choroba (viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy: zácpa, pankreatitida, gastritida

Poruchy kůže a podkožní tkáně: alopecie, erythema multiforme, vyrážka, kopřivka, angioedém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: svalové křeče, myopatie* (včetně myozitidy); rhabdomyolýza s akutním selháním ledvin nebo bez něj (viz bod 4.4); tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou; imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM) (četnost není známa)**

* V klinické studii se myopatie vyskytovala často u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg/den v porovnání s pacienty léčenými dávkou 20 mg/den (1,0 % vs 0,02 %, v uvedeném pořadí) (viz body 4.4 a 4.5).

** V průběhu léčby nebo po léčbě některými statiny byla velmi vzácně hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM), autoimunitní myopatie. Klinicky je pro IMNM charakteristické: přetrvávající slabost proximálních svalových skupin a zvýšení kreatinkinázy v séru, které přetrvává navzdory vysazení léčby statiny; biopsie svalů ukazující nekrotizující myopatii bez významného zánětu; zlepšení po použití imunosupresivních látek (viz bod 4.4).

Poruchy metabolismu a výživy: snížení chuti k jídlu

Cévní poruchy: návaly horka, hypertenze

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: bolest

Poruchy jater a žlučových cest: hepatitida/žloutenka, fatální a nefatální selhání jater, cholelitiáza, cholecystitida

Poruchy reprodukčního systému a prsu: erektilní dysfunkce

Psychiatrické poruchy: deprese, insomnie

Zřejmý syndrom přecitlivělosti byl popsán vzácně, byly při něm pozorovány následující stavy: angioedém, lupusu podobný syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitida, vaskulitida, trombocytopenie, eozinofilie, zvýšená sedimentace červených krvinek, artritida a artralgie, kopřivka, fotosenzitivní reakce, pyrexie, zrudnutí, dyspnoe a malátnost.

Laboratorní hodnoty: zvýšení hodnoty alkalické fosfatázy, abnormální hodnoty jaterních testů U statinů, včetně simvastatinu, byla hlášena zvýšení hladin HbA1c a sérové glukózy nalačno. V souvislosti s používáním statinů, včetně simvastatinu, byly zaznamenány vzácné peregistrační hlášení týkající se zhoršení kognitivních schopností (např. ztráta paměti, zapomnětlivost, amnézie, zhoršení paměti, zmatenost). Tato hlášení jsou obecně nezávažná a reverzibilní při vysazení statinů s proměnlivou dobou do nástupu (1 den až roky) a vymizení (medián 3 týdny) symptomů.

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Poruchy spánku, včetně nočních můr
- Sexuální dysfunkce
- Diabetes mellitus: Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Kombinace ezetimibu a simvastatinu

V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření. V akutních studiích perorální toxicity na myších a potkanech bylo současné podávání ezetimibu (1 000 mg/kg) a simvastatinu (1 000 mg/kg) dobře snášeno. U těchto zvířat nebyly pozorovány klinické známky toxicity. Odhadnutá hodnota perorální LD₅₀ pro oba druhy pro ezetimib činila ≥ 1 000 mg/kg a pro simvastatin ≥ 1 000 mg/kg.

Ezetimib

V klinických studiích bylo podávání ezetimibu v dávce 50 mg/den 15 zdravým jedincům po dobu až 14 dní nebo v dávce 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní celkově dobře snášeno. Bylo popsáno několik případů předávkování; většina z nich nebyla spojena s nežádoucími účinky. Popsané nežádoucí účinky nebyly závažné. U zvířat nebyla pozorována toxicita po jednotlivých perorálně podaných dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 mg/kg ezetimibu psům.

Simvastatin

Bylo popsáno několik případů předávkování; maximální požitá dávka byla 3,6 g. Všichni pacienti se zotavili bez následků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravujícími hladinu lipidů, ATC kód: C10BA02

Kombinace ezetimibu a simvastatinu (ezetimib/simvastatin) je hypolipidikum, které selektivně blokuje střevní vstřebávání cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů a inhibuje endogenní syntézu cholesterolu.

Mechanismus účinku

Kombinace ezetimibu a simvastatinu

Plazmatický cholesterol vzniká intestinální absorpcí a endogenní syntézou. Tato kombinace obsahuje ezetimib a simvastatin, dvě hypolipidemické látky se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku. Kombinace ezetimibu a simvastatinu snižuje zvýšený celkový cholesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitních lipoproteinů (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) dvojitou inhibicí absorpce a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od jiných skupin látek snižujících cholesterol (např. statinů, sekvestrantů žlučových kyselin [pryskyřic], derivátů kyseliny fibrové a rostlinných sterolů). Molekulárním cílem ezetimibu je sterolový přenašeč Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální příjem cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib je lokalizován na kartáčovém lemu tenkého střeva a blokuje absorpci cholesterolu; výsledkem je snížený odvod intestinálního cholesterolu do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a společně tyto rozdílné mechanismy zajišťují komplementární snižování cholesterolu. Ve 2týdenní klinické studii s 18 pacienty s hypercholesterolemií vykazoval ezetimib sníženou intestinální absorpci cholesterolu o 54 % ve srovnání s placebem.

Byla provedena řada preklinických studií s cílem stanovit selektivitu ezetimibu při blokádě absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval vstřebávání [¹⁴C]-cholesterolu bez vlivu na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tukách rozpustných vitamínů A a D.

Simvastatin

Po perorálním podání je simvastatin, což je inaktivní lakton, hydrolyzován v játrech na příslušnou formu aktivní β-hydroxykyseliny, která účinně inhibuje HMG-CoA reduktázu (3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázu). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, což je časný a rychlost určující krok v biosyntéze cholesterolu.

Ukázalo se, že simvastatin snižuje normální i zvýšené hladiny LDL-C. LDL se tvoří z lipoproteinu o velmi nízké hustotě (VLDL) a k jeho katabolismu dochází převážně prostřednictvím LDL receptorů s vysokou afinitou. Mechanismus snižování LDL simvastatinem může zahrnovat jak snižování hladin VLDL-cholesterolu (VLDL-C), tak i indukci receptoru LDL s výsledným snížením produkce a zvýšeným katabolismem LDL-C. Během léčby simvastatinem dochází i k podstatnému snížení hladin apolipoproteinu B. Kromě toho simvastatin mírně zvyšuje hladiny HDL-C a snižuje

plazmatické hladiny TG. V důsledku těchto změn dochází ke snížení poměrů total-C/HDL-C a LDL-C/HDL-C.

Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích snižovala kombinace ezetimibu a simvastatinu statisticky významně celkový cholesterol, LDL-C, Apo B, TG a non-HDL-C a zvyšoval HDL-C u pacientů s hypercholesterolemií.

Prevence kardiovaskulárních příhod

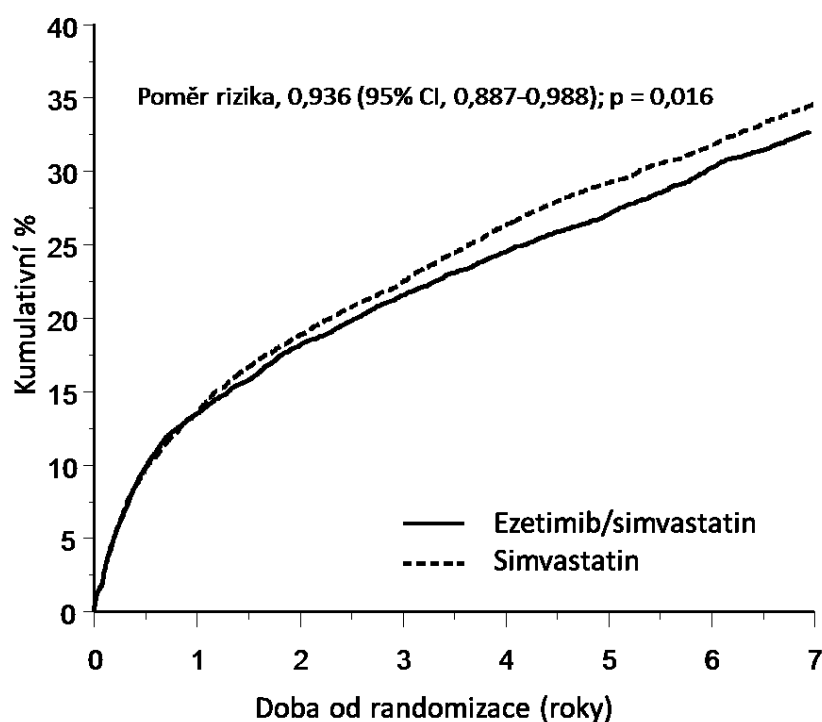
Bylo prokázáno, že kombinace ezetimibu a simvastatinu snižuje výskyt velkých kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) byla multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená studie s aktivním komparátorem, do níž bylo zařazeno 18 144 pacientů během 10 dnů po hospitalizaci kvůli akutnímu koronárnímu syndromu (AKS; buď infarktu myokardu, nebo nestabilní angině pectoris). Hladina LDL-C při projevení AKS byla $\leq 3,2$ mmol/l (≤ 125 mg/dl) u pacientů, kteří neužívali hypolipidemickou léčbu, nebo $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu. Všichni pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg (n = 9 067) nebo simvastatinem 40 mg (n = 9 077) a sledování po medián doby sledování 6,0 roku. Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390), a 2,6 mmol/l (101 mg/dl) u těch, kteří předtím nedostávali hypolipidemickou léčbu (n = 11 594). Před hospitalizací kvůli příhodě AKS kvalifikující ke vstupu do studie užívalo 34 % pacientů statin. Po jednom roce byla průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) ve skupině s kombinací ezetimibu a simvastatinu a 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) ve skupině se samotným simvastatinem. Hladiny lipidů byly obecně získány u pacientů, kteří pokračovali v léčbě v rámci studie.

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

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

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

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



Subjekty s KV rizikem

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

Tabulka 1: Velké kardiovaskulární příhody podle skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimib/Simvastatin n 10 mg/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatin 40 mg ^b (n = 9 077)		Poměr rizika (95% CI)	p-hodnota
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primární složený cílový ukazatel účinnosti						
(Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Sekundární složený cílový ukazatel účinnosti						
Úmrtí z důvodu ICHS, nefatální infarkt myokardu, urgentní koronární revaskularizace po 30 dnech	1 322	17,52 %	1 448	18,88 %	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Velká koronární příhoda, nefatální cévní	3 089	38,65 %	3 246	40,25 %	0,948 (0,903; 0,996)	0,035

mozková příhoda, úmrtí (z jakékoli příčiny)						
Úmrtí z kardiiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, jakákoli revaskularizace, nefatální cévní mozková příhoda	2 716	34,49 %	2 869	36,20 %	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
Složky primárního složeného cílového ukazatele a vybrané cílové ukazatele účinnosti (první výskyt dané příhody v jakékoli chvíli)						
Úmrtí z kardiiovaskulárních příčin	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Velká koronární příhoda:						
nefatální infarkt myokardu	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
koronární revaskularizace po 30 dnech	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
Infarkt myokardu (fatální i nefatální)	977	13,13 %	1 118	14,82 %	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Cévní mozková příhoda (fatální i nefatální)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
nehemoragická cévní mozková příhoda ^a	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
hemoragická cévní mozková příhoda	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Úmrtí z jakékoli příčiny	1 215	15,36 %	1 231	15,28 %	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

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

^c Kaplan-Meierův odhad pro 7 let.

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

Primární hypercholesterolemie

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo 240 pacientů s hypercholesterolemií, kteří již dostávali simvastatin v monoterapii a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování cholesterolu (National Cholesterol Education Program, NCEP) (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl], podle výchozích charakteristik) randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib 10 mg nebo placebo navíc k již probíhající léčbě simvastatinem.

Z pacientů léčených simvastatinem, kteří při výchozím vyšetření nedosáhli cílové hodnoty LDL-C (~80 %), dosáhlo statisticky významně více (76 %) pacientů randomizovaných do skupiny se současným užíváním ezetimibu a simvastatinu cílové hodnoty LDL-C při hodnoceném parametru studie ve srovnání s nemocnými randomizovanými do skupiny se současným užíváním placebo se simvastatinem (21,5 %).

Odpovídající snížení LDL-C při užívání ezetimibu nebo placebo současně podávaných se simvastatinem se také statisticky významně lišilo (27 % nebo 3 %, v uvedeném pořadí). Navíc ezetimib podávaný současně se simvastatinem významně snížil total-C, Apo B a TG ve srovnání s placebem podávaným spolu se simvastatinem.

V multicentrické, dvojité zaslepené, 24týdenní studii bylo 214 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, léčených thiazolidiony (rosiglitazon nebo pioglitazon) po dobu minimálně 3 měsíců a simvastatinem 20 mg po minimální dobu 6 týdnů s průměrnou koncentrací LDL-C 2,4 mmol/l (93 mg/dl), randomizováno do skupin užívajících buď simvastatin 40 mg nebo současně podávané účinné látky v poměru použitým v kombinaci ezetimibu a simvastatinu 10 mg/20 mg. Kombinace ezetimibu a simvastatinu 10 mg/20 mg byla statisticky významně účinnější než zdvojnásobení dávky simvastatinu na 40 mg při dalším snižování LDL-C (-21 % a 0 %), total-C (-14 % a -1 %), Apo B (-14 % a -2 %) a non-HDL-C (-20 % a -2 %, vždy v uvedeném pořadí) pod hodnotu pozorovanou při užívání simvastatinu v dávce 20 mg. Výsledky pro HDL-C a TG u obou léčebných skupin se významně nelišily. Výsledky nebyly ovlivněny typem thiazolidionové léčby.

Účinnost různých sil-dávek kombinace ezetimibu a simvastatinu (10/10 až 10/80 mg/den) byla prokázána v multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 12týdenní studii s použitím všech dostupných dávek kombinace ezetimibu a simvastatinu a všech odpovídajících dávek simvastatinu. Při srovnání pacientů dostávajících všechny dávky kombinace ezetimibu a simvastatinu s pacienty, kteří dostávali všechny dávky simvastatinu, ukázalo se, že kombinace ezetimibu a simvastatinu významně snížila total-C, LDL-C a TG (viz Tabulka 2) jakož i Apo B (-42 % a -29 %), non-HDL-C (-49 % a -34 %) a C-reaktivní protein (-33 % a -9 %, vždy v uvedeném pořadí). Účinky kombinace ezetimibu a simvastatinu na HDL-C se podobaly účinkům pozorovaným u simvastatinu. Další analýzy prokázaly, že ve srovnání s placebem kombinace ezetimibu a simvastatinu významně zvýšila koncentrace HDL-C.

Tabulka 2

Odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií na kombinaci ezetimibu a simvastatinu (průměrná^a % změna od výchozí hodnoty bez léčby^b)

Léčba					
(denní dávka)	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG^a
Souhrnné údaje (všechny dávky kombinace ezetimibu a simvastatinu) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Souhrnné údaje (všechny dávky simvastatinu) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Kombinace ezetimibu a simvastatinu podle dávky					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatin podle dávky					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Pro triglyceridy střední % změna vůči výchozí

^b Výchozí hodnota – ne při léčbě hypolipidemikem

• Souhrnně dávky kombinace ezetimibu a simvastatinu (10/10–10/80) ve srovnání se simvastatinem statisticky významně snížily celkový C, LDL-C a TG a ve srovnání s placebem statisticky významně zvýšily HDL-C.

Ve studii s podobným uspořádáním byly výsledky pro všechny lipidové parametry obecně shodné. V souhrnné analýze těchto dvou studií byla odpověď lipidů na kombinaci ezetimibu a simvastatinu u pacientů s koncentracemi TG vyššími nebo nižšími než 200 mg/dl podobná.

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studii (ENHANCE) bylo randomizováno 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií do skupin léčených po dobu 2 let ezetimibem 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg (n = 357) nebo simvastatinem 80 mg (n = 363). Primárním cílem studie bylo zjištění účinku léčby kombinací ezetimib/simvastatin na tloušťku intimy-medie (intima-media thickness - IMT) karotidy v porovnání s monoterapií simvastatinem. Vliv zástupného markeru na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stále není prokázán.

Primární kritérium hodnocení, změna střední hodnoty IMT ve všech šesti segmentech karotidy, se mezi dvěma léčenými skupinami významně nelišilo ($p = 0,29$), jak bylo změřeno pomocí ultrazvuku v B-modu. U ezetimibu 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg nebo u simvastatinu 80 mg samotného se za 2 roky trvání studie tloušťka intimy-medie zvýšila o 0,0111 mm, respektive o 0,0058 mm (výchozí střední hodnota IMT karotidy 0,68 mm, respektive 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg snižoval LDL-C, celkový cholesterol, Apo B a TG významně více než simvastatin 80 mg. Procentuální vzestup HDL-C byl v obou léčených skupinách podobný. Nežádoucí účinky hlášené u ezetimibu 10 mg v kombinaci se simvastatinem 80 mg byly konzistentní s jeho známým bezpečnostním profilem.

Tento kombinovaný přípravek obsahuje simvastatin. Ve dvou velkých placebem kontrolovaných klinických studiích, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20–40 mg; n = 4 444 pacientů) a Heart Protection Study (40 mg; n = 20 536 pacientů), se hodnotily účinky podávání simvastatinu pacientům s vysokým rizikem koronárních příhod pro přítomnou ischemickou chorobu srdeční (ICHS), diabetes, ischemickou chorobu dolních končetin, anamnézu cévní mozkové příhody nebo jiného postižení mozkových cév. Prokázalo se, že simvastatin snížil: riziko celkové mortality snížením počtu úmrtí na ICHS; riziko nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody a potřebu koronárních a nekoronárních revaskularizačních výkonů.

Studie Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) hodnotila účinky léčby simvastatinem v dávce 80 mg v porovnání s 20 mg (medián doby pozorování 6,7 roku) na velké cévní příhody (major vascular events - MVEs; definované jako fatální ischemická choroba srdeční, nefatální infarkt myokardu, koronární revaskularizace, nefatální nebo fatální cévní mozková příhoda nebo periferní revaskularizace) u 12 064 pacientů s infarktem myokardu v anamnéze. V incidenci MVEs mezi těmito dvěma skupinami nebyl žádný významný rozdíl; simvastatin v dávce 20 mg (n = 1 553; 25,7 %) vs. simvastatin v dávce 80 mg (n = 1 477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % interval spolehlivosti: 0,88 až 1,01. Absolutní rozdíl v LDL-C mezi těmito dvěma skupinami byl v průběhu studie $0,35 \pm 0,01$ mmol/litr. Bezpečnostní profily byly v obou skupinách podobné s tou výjimkou, že incidence myopatie byla přibližně 1,0 % u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg v porovnání s 0,02 % u pacientů na dávce 20 mg. Přibližně polovina těchto případů myopatie se vyskytla během prvního roku léčby. Incidence myopatie během každého následujícího roku léčby byla přibližně 0,1 %.

Pediatrická populace

V multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované studii bylo 142 chlapců (Tannerův stupeň II a vyšší) a 106 dívek po první menstruaci ve věku 10 až 17 let (střední hodnota věku 14,2 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) s výchozími hladinami LDL-C mezi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem 10 mg podávaným spolu se simvastatinem (10, 20

nebo 40 mg) nebo do skupiny léčené simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) samotným po dobu 6 týdnů, dalších 27 týdnů byl podáván ezetimib a 40 mg simvastatinu nebo samotného 40 mg simvastatinu a poté byl 20 týdnů v otevřeném uspořádání podáván ezetimib a simvastatin (10 mg, 20 mg nebo 40 mg).

V 6. týdnu ezetimib podávaný spolu se simvastatinem (všechny dávky) významně snižoval celkový cholesterol (38 % vs 26 %), LDL-C (49 % vs 34 %), Apo B (39 % vs 27 %) a non-HDL-C (47 % vs 33 %) v porovnání se simvastatinem samotným (všechny dávky). Výsledky v obou léčených skupinách byly podobné pro TG a HDL-C (-17 % vs -12 % a +7 % vs +6 %, v uvedeném pořadí). Ve 33. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky v 6. týdnu, přičemž významně více pacientů léčených ezetimibem a 40 mg simvastatinu (62 %) dosáhlo optimálních hodnot dle NCEP AAP ($< 2,8$ mmol/litr [110 mg/dl]) LDL-C v porovnání s pacienty léčenými 40 mg simvastatinu (25 %). V 53. týdnu, na konci otevřeného prodloužení studie, byly účinky na lipidové parametry zachovány. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyly u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let hodnoceny. Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem na snižování morbidity a mortality v dospělosti nebyla u pacientů mladších 17 let hodnocena.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kombinací ezetimibu a simvastatinu u všech podskupin pediatrické populace s hypercholesterolemií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, 12týdenní studie byla provedena s pacienty s klinicky a/nebo genotypicky stanovenou diagnózou HoFH. Byly analyzovány údaje podskupiny pacientů ($n = 14$), kteří dostávali při výchozím vyšetření simvastatin v dávce 40 mg. Zvýšení dávky simvastatinu ze 40 na 80 mg ($n = 5$) vedlo k 13% snížení koncentrace LDL-C ve srovnání s výchozí hodnotou u simvastatinu v dávce 40 mg. Současné podávání ezetimibu a simvastatinu odpovídající kombinaci ezetimibu a simvastatinu (souhrnně 10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg, $n = 9$) vedlo k poklesu LDL-C o 23 % ve srovnání s výchozí hodnotou u simvastatinu v dávce 40 mg. U těchto pacientů, kteří užívali současně ezetimib a simvastatin odpovídající kombinaci ezetimibu a simvastatinu (10 mg/80 mg, $n = 5$), došlo ke snížení koncentrace LDL-C o 29 % ve srovnání s výchozí hodnotou při simvastatinu v dávce 40 mg.

Prevence velkých cévních příhod při chronickém onemocnění ledvin

Studie „Study of Heart and Renal Protection“ (SHARP) byla mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studií provedenou na 9 438 pacientech s chronickým onemocněním ledvin, z nichž třetina byla při zahájení studie na dialýze. Do skupiny léčené kombinací ezetimibu a simvastatinu 10 mg/20 mg bylo randomizováno celkem 4 650 pacientů a do skupiny léčené placebem 4 620, přičemž medián doby sledování pacientů byl 4,9 let. Střední hodnota věku pacientů byla 62 let, přičemž 63 % z nich byli muži, 72 % běloši, 23 % diabetici, přičemž, u těch pacientů, kteří nebyli na dialýze, byla střední hodnota odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Kritéria pro zařazení týkající se lipidů nebyla stanovena. Střední hodnota LDL-C při zařazení byla 108 mg/dl. V porovnání s placebem došlo po jednom roce užívání přípravků použitých ve studii ke snížení LDL-C o 26 % u simvastatinu 20 mg samotného a o 38 % u kombinace ezetimibu a simvastatinu 10 mg/20 mg.

Primární porovnání specifikované v protokolu studie SHARP byla analýza léčených dle záměru (intention-to-treat analysis) s ohledem na "velké cévní příhody" (definované jako nefatální infarkt myokardu nebo srdeční smrt, cévní mozková příhoda nebo revaskularizace) pouze u těch pacientů, kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené kombinací ezetimibu a simvastatinu ($n = 4 193$) nebo placebem ($n = 4 191$). Sekundární analýzy zahrnovaly stejné složené kritérium analyzované

u celé kohorty randomizované (na začátku studie a po 1 roce) do skupiny léčené kombinací ezetimibu a simvastatinu (n = 4 650) nebo placebem (n = 4 620), stejně jako komponenty tohoto složeného kritéria.

Analýza primárních kritérií hodnocení prokázala, že kombinace ezetimibu a simvastatinu významně snižoval riziko velkých cévních příhod (749 pacientů s příhodami ve skupině léčené placebem vs. 639 ve skupině léčené kombinací ezetimibu a simvastatinu) s relativním snížením rizika 16 % (p = 0,001) Uspořádání této studie nicméně neumožnilo zjistit samostatný podíl monokomponentního ezetimibu na účinnosti, jež vedla k významnému snížení rizika velkých cévních příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Jednotlivé typy velkých cévních příhod u všech randomizovaných pacientů jsou uvedeny Tabulce 3. Kombinace ezetimibu a simvastatinu významně snižovala riziko cévní mozkové příhody a revaskularizace při nevýznamných numerických rozdílech upřednostňujících kombinaci ezetimibu a simvastatinu při nefatálním infarktu myokardu a srdeční smrti.

Tabulka 3

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

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

^a Analýza podle léčebného záměru (Intention-to-treat analysis) u všech pacientů studie SHARP randomizovaných do skupiny léčené kombinací ezetimibu a simvastatinu nebo placebem buď na začátku studie nebo po 1 roce

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

Celkové snížení LDL cholesterolu dosaženého podáním kombinace ezetimibu a simvastatinu bylo nižší u pacientů s nižší výchozí hladinou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a pacientů na dialýze než u ostatních pacientů a odpovídající snížení rizika u těchto dvou skupin bylo potlačeno.

Stenóza aorty

Studie The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) byla multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií s mediánem doby trvání 4,4 roku, která se prováděla na 1 873 pacientech s asymptomatickou stenózou aorty (AS), doloženou Dopplerovým efektem měřenou maximální výtokovou rychlostí z aorty v rozmezí od 2,5 do 4,0 m/s. Byli zařazeni pouze pacienti, u kterých se nemělo za to, že potřebují léčbu statiny za účelem omezení rizika aterosklerotické kardiovaskulární nemoci. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené placebem nebo ezetimibem 10 mg a simvastatinem 40 mg denně. Primárním kritériem hodnocení bylo složené kritérium velkých kardiovaskulárních příhod (major cardiovascular event - MCE) sestávajících z kardiovaskulárního úmrtí, náhrady aortální chlopně

(aortic valve replacement - AVR), městnavého srdečního selhání (congestive heart failure - CHF) v důsledku progresu AS, nefatální infarkt myokardu, koronární arteriální bypass, perkutánní koronární intervence, hospitalizace kvůli nestabilní angině a nehemoragická cévní mozková příhoda. Klíčovými sekundárními kritérii hodnocení byla složená kritéria podsouborů z kategorií příhod primárních kritérií hodnocení.

V porovnání s placebem kombinace ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg významně nesnižovala riziko MCE.

Primární výsledek se objevil u 333 pacientů (35,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin a u 355 pacientů (38,2 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin, 0,96; 95% interval spolehlivosti, 0,83 až 1,12; $p = 0,59$). Náhrada aortální chlopně byla provedena u 267 pacientů (28,3 %) ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin a u 278 pacientů (29,9 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik, 1,00; 95% interval spolehlivosti, 0,84 až 1,18; $p = 0,97$). Méně pacientů bylo stíženo ischemickými kardiovaskulárními příhodami ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin ($n = 148$), než ve skupině léčené placebem ($n = 187$) (poměr rizik, 0,78; 95% interval spolehlivosti, 0,63 až 0,97; $p = 0,02$), zejména díky menšímu počtu pacientů, kterým byl zaveden koronární arteriální bypass. Ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin se vyskytla častěji rakovina (105 oproti 70, $p = 0,01$). Klinická relevance tohoto zjištění není jasná, protože ve větší studii SHARP se celkový počet pacientů s jakoukoli vyskytnuvší se rakovinou (438 ve skupině léčené kombinací ezetimib/simvastatin oproti 439 ve skupině léčené placebem) nelišil. Navíc ve studii IMPROVE-IT se celkový počet pacientů s jakoukoli novou malignitou signifikantně nelišil (853 ve skupině s ezetimibem/simvastatinem oproti 863 ve skupině se simvastatinem), a proto zjištění studie SEAS nemohla být studií SHARP, ani studií IMPROVE-IT potvrzena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při podávání ezetimibu spolu se simvastatinem nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Absorpce

Kombinace ezetimibu a simvastatinu

Kombinace ezetimibu a simvastatinu představuje biologický ekvivalent současně podávanému ezetimibu a simvastatinu.

Ezetimib

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a dochází k rozsáhlé konjugaci s farmakologicky aktivním fenolovým glukuronidem (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo během 1 až 2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze stanovit, protože uvedená látka je ve vodných médiích vhodných pro injekční podání prakticky nerozpustná.

Při perorálním ezetimibu ve formě 10mg tablet neměla současná konzumace jídla (s vysokým obsahem tuku a bez obsahu tuku) žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Simvastatin

Zjistilo se, že dostupnost účinné β -hydroxykyseliny v systémovém oběhu po perorálním podání jedné dávky simvastatinu je nižší než 5 % dávky, což je v souladu s rozsáhlým vylučováním po prvním průchodu játry. Hlavními metabolity simvastatinu přítomnými v lidské plazmě jsou β -hydroxykyselina a další čtyři účinné metabolity.

Ve srovnání se stavem nalačno nebyly plazmatické profily jak aktivních, tak i celkových inhibitorů ovlivněny, pokud se simvastatin podal okamžitě před zkušebním jídlem.

Distribuce

Ezetimib

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

Simvastatin

Jak simvastatin, tak i β -hydroxykyselina se vážou na proteiny lidské plazmy (95 %).

Vyšetření farmakokinetiky simvastatinu po jednotlivých i opakovaných dávkách neprokázalo hromadění léčivé látky po opakovaných dávkách. Ve všech výše uvedených farmakokinetických studiích bylo maximální plazmatické koncentrace inhibitorů dosaženo 1,3 až 2,4 hodin po podání dávky.

Biotransformace

Ezetimib

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem (reakce II. fáze) s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidační metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Hlavními látkami tvořícími se z léčivé látky a přítomnými v plazmě jsou ezetimib a ezetimib-glukuronid, představující přibližně 10 až 20 % a 80 až 90 % z celkového obsahu léčivé látky v plazmě (v uvedeném pořadí). Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelně významnou enterohepatální recyklací. Poločas ezetimibu i ezetimib-glukuronidu je přibližně 22 hodin.

Simvastatin

Simvastatin je neaktivní lakton, který se *in vivo* snadno rozkládá na příslušnou β -hydroxykyselinu, která je účinným inhibitorem HMG-CoA reductázy. K hydrolyze dochází hlavně v játrech; rychlost hydrolyzy v lidské plazmě je velmi nízká.

U lidí se simvastatin dobře vstřebává a dochází k jeho rozsáhlému vylučování při prvním průchodu játry. Vylučování játry závisí na průtoku krve játry. Játra jsou hlavním místem účinku s následným vylučováním ekvivalentů jednotlivých léčivých látek do žluči. Dostupnost účinné látky v systémovém oběhu je proto malá.

Po nitrožilní aplikaci β -hydroxykyseliny jako metabolitu dosahoval její poločas v průměru 1,9 hodiny.

Eliminace

Ezetimib

Po perorálním podání ^{14}C -ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % aplikované radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období zjištěno ve stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách nebyly v plazmě přítomny zjištěitelné koncentrace radioaktivity.

Simvastatin

Simvastatin je aktivně vychytáván do hepatocytů transportérem OATP1B1. Simvastatin je substrát efluxního transportéru BCRP.

Po perorálním podání dávky radioaktivního simvastatinu lidem se do 96 hodin 13 % radioaktivity vyloučilo močí a 60 % stolicí. Množství zjištěné ve stolici představuje vstřebané ekvivalenty léčivé látky vyloučené žlučí i nevstřebané látky. Po nitrožilní aplikaci metabolitu β -hydroxykyseliny se v průměru pouze 0,3 % i.v. dávky vyloučily močí jako inhibitory.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Vstřebávání a metabolismus ezetimibu u dětí, dospívajících (10 až 18 let) a dospělých jsou si podobné. Na základě celkového ezetimibu, neexistují mezi dospívajícími a dospělými rozdíly ve farmakokinetice. Farmakokinetické údaje pro dětskou populaci ve věku < 10 let nejsou k dispozici. Zkušenosti z klinické praxe s dětmi a dospívajícími jsou omezeny na pacienty s HoFH, HeFH nebo sitosterolemií (viz bod 4.2.)

Starší pacienti

Plazmatická koncentrace celkového ezetimibu je u starších jedinců (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladších jedinců (18 až 45 let). Snížení koncentrací LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladších jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. (Viz bod 4.2.)

Porucha funkce jater

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5 nebo 6) ve srovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně 1,7násobně. Ve 14denní studii s opakovanými dávkami (10 mg denně) podávanými pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) se průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu zvýšila ve srovnání se zdravými jedinci v den 1 a v den 14 přibližně 4násobně. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k tomu, že účinky zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou (Child-Pughovo skóre > 9) poruchou funkce jater nejsou známy, nedoporučuje se ezetimib u uvedených skupin pacientů používat (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Ezetimib

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům s těžkým onemocněním ledvin ($n = 8$; průměrná $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$) se ve srovnání se zdravými jedinci ($n = 9$) průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu zvětšila přibližně 1,5násobně. (Viz bod 4.2.)

U dalšího pacienta v uvedené studii (po transplantaci ledvin a užívající několik léčiv včetně cyklosporinu) byla zjištěna 12násobně zvýšená expozice celkovému ezetimibu.

Simvastatin

Ve studii s pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$) byly plazmatické koncentrace celkových inhibitorů po jednorázové dávce příbuzného inhibitoru HMG-CoA reduktázy přibližně dvakrát vyšší než u zdravých dobrovolníků.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. U mužů i u žen léčených ezetimibem jsou snížení koncentrace LDL-C a profil bezpečnosti srovnatelné.

Polymorfismus SLCO1B1

Nosiči genu SLCO1B1, alely c.521T>C, mají nižší aktivitu OATP1B1. Průměrná expozice (AUC) hlavnímu aktivnímu metabolitu kyseliny simvastatinové je 120 % u heterozygotních nosičů alely C (CT) a 221 % u homozygotních nosičů (CC) v porovnání s pacienty, kteří mají nejčastěji se vyskytující genotyp (TT). Alela C má v evropské populaci frekvenci výskytu 18 %. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 je riziko zvýšené expozice simvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4).

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kombinace ezetimibu a simvastatinu

Ve studiích se současným podáváním ezetimibu a simvastatinu byly pozorovány toxické účinky v podstatě takové, jaké se typicky vyskytují v souvislosti s podáváním statinů. Některé z toxických účinků byly výraznější než během léčby samotnými statiny. Tato skutečnost se připisuje farmakokinetickým a/nebo farmakodynamickým interakcím po současném podání obou léčivých látek. V klinických studiích se takové interakce nevyskytly. Myopatie se vyskytly u potkanů až po expozici dávám několikanásobně vyšším než je terapeutická dávka u člověka (přibližně 20násobek velikosti AUC pro simvastatin a 1 800násobek velikosti AUC pro účinný metabolit). Neexistují žádné důkazy, že by současné podávání ezetimibu ovlivnilo myotoxický potenciál simvastatinu.

U psů, jimž byl současně podáván ezetimib a statiny, byly v nízkých expozicích (< 1krát AUC u člověka) pozorovány některé účinky na játra. Byla pozorována výrazná zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST) bez přítomnosti tkáňových nekros. Histopatologické nálezy na játrech (hyperplazie žlučových cest, akumulace pigmentu, infiltrace mononukleárních buněk a malé hepatocyty) byly pozorovány u psů, jimž byl podáván současně ezetimib a simvastatin. Tyto změny se delším podáváním až do 14 měsíců nezvětšovaly. Celková obnova jaterních nálezů byla pozorována po přerušení dávek. Tyto nálezy byly shodné s těmi, jež byly popsány u inhibitorů HMG-CoA nebo jsou přisuzovány velmi nízkým hladinám cholesterolu dosaženým u postižených psů.

Současné podávání ezetimibu a simvastatinu nemělo u potkanů teratogenní účinky. U březích samic králíků byl pozorován malý počet kosterních deformit (srůst kaudálních obratlů, snížený počet kaudálních obratlů).

V řadě *in vivo* a *in vitro* studií nevykazoval ezetimib, ať již podávaný samostatně nebo spolu se simvastatinem, žádný genotoxický potenciál.

Ezetimib

Studie chronické toxicity ezetimibu u zvířat neprokázaly žádný cílový orgán pro toxické účinky. U psů, jimž byl po dobu čtyř týdnů podáván ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/den) se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšily 2,5 až 3,5násobně. V jednoleté studii u psů, jimž byly podávány dávky až 300 mg/kg/den však nebyly pozorovány zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Litogenní riziko při léčebném používání ezetimibu nelze vyloučit.

Dlouhodobé zkoušky kancerogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib nemá žádný účinek na plodnost samců ani samic potkanů, ani nebyla prokázána jeho teratogenita u potkanů a králíků, neměl vliv ani na prenatalní a postnatalní vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly opakovaně podávány dávky 1 000 mg/kg/den prostupoval ezetimib placentární bariérou.

Simvastatin

Podle konvenčních studií se zvířaty zaměřených na farmakodynamiku, toxicitu opakovaných dávek, genotoxicitu a kancerogenitu neexistují pro pacienty žádná rizika, která by bylo možno očekávat na základě farmakologického mechanismu. Při maximálních tolerovaných dávkách u potkanů a králíků nevedlo podávání simvastatinu ke vzniku malformací u plodu a neměl žádný vliv na plodnost, funkci reprodukce ani vývoj novorozenců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktózy,
hypromelóza,
mikrokrytalická celulóza,
sodná sůl kroskarmelózy,
monohydrát kyseliny citronové,
butylhydroxyanisol,
propyl-gallát,
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/10 mg:

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/10 mg je k dispozici v OPA/Al/PVC//Al blistrech nebo v OPA/Al + vysoušedlo/PE blistrech obsahujících 14, 28, 30, 98 a 100 tablet nebo 14x1, 28x1, 30x1, 98x1 a 100x1 tableta v jednodávkových blistrech.

Také je dostupný v HDPE lahvičkách obsahujících 14, 28, 30, 50, 98 a 100 tablet.

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/20 mg:

Přípravek Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/20 mg je k dispozici v OPA/Al/PVC//Al blistrech nebo v OPA/Al + vysoušedlo/PE blistrech obsahujících 28, 30, 90, 98 a 100 tablet nebo 28x1, 30x1, 90x1, 98x1 a 100x1 tableta v jednodávkových blistrech

Také je dostupný v HDPE lahvičkách obsahujících 28, 30, 50, 90, 98 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.,
Radlická 3185/1c, Praha 5
150 00 Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/10 mg tablety: 31/788/15-C

Ezetimibe/Simvastatin Teva 10 mg/20 mg tablety: 31/789/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 5. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 3. 2019