

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Ezotera 5 mg/10 mg tablete**  
**Ezotera 10 mg/10 mg tablete**  
**Ezotera 20 mg/10 mg tablete**  
**(rosuvastatin, ezetimib)**

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Ezotera ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Ezotera.

Detaljne upute o primjeni lijeka Ezotera bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

### Što je Ezotera i za što se koristi?

Ezotera sadrži dvije djelatne tvari u jednoj tableti: rosuvastatin i ezetimib.

Ezotera se koristi u odraslih bolesnika za snižavanje razine ukupnog kolesterola, „lošeg“ kolesterola (LDL-kolesterol) i masnih tvari koje se zovu trigliceridi u krvi. Dodatno, lijek povisuje razinu „dobrog“ kolesterola (HDL-kolesterol).

Ovaj se lijek koristi u bolesnika čija se razina kolesterola ne može kontrolirati isključivo dijetom. Za vrijeme uzimanja ovog lijeka bolesnik se treba pridržavati dijeta za snižavanje razine kolesterola. Liječnik će bolesniku propisati Ezoteru ako već koristi i rosuvastatin i ezetimib u istim dozama.

### Kako djeluje Ezotera?

Ezotera sadrži dvije djelatne tvari: rosuvastatin i ezetimib. Rosuvastatin, lijek koji pripada skupini takozvanih statina smanjuje nastanak kolesterola u tijelu, a druga djelatna tvar ezetimib smanjuje apsorpciju kolesterola iz probavnog sustava u krvotok.

### Kako se primjenjuje Ezotera?

Ezotera tablete se uzimaju kroz usta. Uobičajena doza je jedna tableta jednom dnevno. Tablete se mogu uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje. Tabletu je potrebno progutati cijelu s čašom vode, a lijek je potrebno uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Ovaj lijek nije prikladan za početak liječenja. Početak liječenja i prilagodba odgovarajuće doze provodi se uzimanjem tableta sa zasebnim djelatnim tvarima. Nakon što liječnik ustanovi optimalnu dozu oba pojedinačna lijeka za bolesnika, propisat će Ezoteru prikladne jačine.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Ezotera?**

Obzirom da je lijek Ezotera namijenjen za supstitucijsko liječenje, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su klinička ispitivanja u kojima je dokazano da je lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima (Crestor, Astra Zeneca BV i Ezetrol, MSD). Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatnih tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Ezotera?**

Kao i svi drugi lijekovi, Ezotera može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

### **Na koji način je lijek Ezotera odobren?**

Uz zahtjev za davanje odobrenja lijeka Ezotera priložen je literaturni pregled objavljene znanstvene literature koji podupire dokaze djelotvornosti i sigurnosti primjene kombinacije djelatnih tvari rosuvastatin i ezetimib u liječenju primarne hiperkolesterolemije i prevenciji kardiovaskularnih događaja. S kliničkog aspekta glavni dokaz djelotvornosti ovog lijeka je ispitivanje bioekvivalencije koje potvrđuje da se podaci iz literature u kojoj su opisana ispitivanja drugih lijekova s istim djelatnim tvarima mogu ekstrapolirati na predmetni lijek. Dostavljeno je izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije koje je provedeno s lijekom Ezotera jačine 20 mg/10 mg i istodobno primijenjenim originalnim jednodjelatnim lijekovima koji sadrže rosuvastatin i ezetimib u istim jačinama.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Ezotera odgovarajuće farmaceutske kakvoće te da je bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Ezotera veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Ezotera?**

Kako bi se osiguralo da se Ezotera koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za lijek Ezotera, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju pacijenti i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Ezotera**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Ezotera 5 mg/10 mg tablete, Ezotera 10 mg/10 mg tablete i Ezotera 20 mg/10 mg tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 21. studenog 2018. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Ezotera, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u siječnju 2019.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Ezotera 5 mg/10 mg tablete**  
**Ezotera 10 mg/10 mg tablete**  
**Ezotera 20 mg/10 mg tablete**  
**(rosuvastatin, ezetimib)**

**Datum: Siječanj 2019.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Ezotera 5 mg/10 mg tablete, Ezotera 10 mg/10 mg tablete i Ezotera 20 mg/10 mg tablete, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 21. studenog 2018. godine.

Ovaj lijek je indiciran kao dodatak dijeti kod liječenja primarne hiperkolesterolemije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika koji su odgovarajuće kontrolirani s istodobnom primjenom obje djelatne tvari u istim dozama kao u kombinaciji. Ezotera je također indicirana za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, koji su odgovarajuće kontrolirani s istodobnom primjenom obje djelatne tvari u istim dozama kao u kombinaciji.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Ezotera sadrži kombinaciju djelatnih tvari rosuvastatin i ezetimib.

Rosuvastatin je neselektivni kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola. Rosuvastatin povišuje broj LDL receptora na površini stanica jetre, povećavajući time unos i katabolizam LDL-a te inhibira jetrenu sintezu VLDL-a, smanjujući time ukupan broj VLDL i LDL čestica.

Ezetimib spada u skupinu lijekova koji snižavaju lipide tako što selektivno inhibiraju intestinalnu apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola. Ezetimib je oralno aktivan i njegov se mehanizam djelovanja razlikuje od drugih skupina lijekova koji snižavaju kolesterol (npr. statina, lijekova koji sekvstriraju žučne kiseline [smole], derivata fibratne kiseline i biljnih stanola). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni transporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za intestinalni unos kolesterola i fitosterola.

Ezetimib se veže uz četkastu membranu tankog crijeva i sprječava apsorpciju kolesterola što smanjuje unos intestinalnog kolesterola u jetru, dok statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri. Ova dva mehanizma omogućuju komplementarnu redukciju kolesterola.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ezotera dano je na temelju članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.), tj. lijek je odobren kao nova fiksna kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima koji podupiru dokaze djelotvornosti i sigurnosti istovremene primjene djelatnih tvari rosuvastatin i ezetimib u liječenju primarne hiperkolesterolemije i prevenciji kardiovaskularnih događaja te na rezultatima jednog kliničkog ispitivanja kojim je dokazano da je predmetni lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima Crestor, nositelja odobrenja Astra Zeneca BV i Ezetrol, nositelja odobrenja MSD. Budući da se radi o supstitucijskoj terapiji, dodatna klinička ispitivanja sigurnosti primjene i djelotvornosti ove fiksne kombinacije nisu bila potrebna.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Ezotera su tablete koje sadrže 5 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija i 10 mg ezetimiba, odnosno 10 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija i 10 mg ezetimiba, odnosno 20 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija i 10 mg ezetimiba. Pakirane su u PA/Al/PVC//Al blistere, a svaka kutija sadrži ukupno 28 tableta.

Pomoćne tvari u tabletama su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, krospovidon tipA, povidon tip K-30, natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat.

### II.2 Djelatne tvari

#### rosuvastatinkalcij

Djelatna tvar rosuvastatinkalcij opisana je u Europskoj farmakopeji.

Rosuvastatinkalcij je bijeli do krem prašak, vrlo lako topljiv u acetonitrilu, lako topljiv u etil acetatu i diklormetanu, topljiv u metanolu, teško topljiv u vodi i etanolu, gotovo netopljiv u n-heksanu.

Za djelatnu tvar rosuvastatinkalcij korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar rosuvastatinkalcij je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen s monografijom Europske farmakopeje i ASMF-om, odnosno zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari, uz dodatno propisane parametre.

Certifikati analize dostavljeni su za dvije serije djelatne tvari rosuvastatinkalcij i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja od 3 godine uz čuvanje zaštićeno od svjetlosti.

#### ezetimib

Djelatna tvar ezetimib nije opisana u Europskoj farmakopeji, opisana je u američkoj farmakopeji (USP).

Ezetimib je bijeli kristalični prašak, gotovo netopljiv u vodi, lako do vrlo lako topljiv u etanolu, metanolu, acetonitrilu i acetonu, netopljiv u heksanu.

Za djelatnu tvar ezetimib također je korištena ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar ezetimib je odgovarajući, a postavljen je uglavnom u skladu s zahtjevom proizvođača djelatne tvari, uz propisane niže dozvoljene granice za ostatna otapala i dodatne parametre ispitivanja.

Certifikati analize dostavljeni su za dvije serije djelatne tvari ezetimib i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja od 4 godine uz čuvanje u čvrsto zatvorenom spremniku radi zaštite od vlage.

### II.3 Lijek

Ezotera 5 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, plosnate neobložene tablete, promjera 10 mm, s utisnutim „E2“ na jednoj strani i „2“ na drugoj.

Ezotera 10 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne neobložene tablete, dimenzija 15 mm x 7 mm, s utisnutim „E1“ na jednoj strani i „1“ na drugoj.

Ezotera 20 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne neobložene tablete, promjera 11 mm.

Cilj razvoja lijeka bio je razviti formulaciju bioekvivalentnu referentnim lijekovima koji sadrže rosuvastatin, odnosno ezetimib. Ispitivanje bioekvivalencije je provedeno s jačinom od 20 mg/10 mg i referentnim lijekovima Ezetrol 10 mg i Crestor 20 mg. Za preostale dvije jačine lijeka zatražena je mogućnost izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*).

Proizvodni postupak je standardni postupak proizvodnje tableta, odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi zahtjevi kakvoće lijeka za puštanje i u roku valjanosti lijeka jednaki su za sve prijavljene jačine lijeka. Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik te je zahtjev kakvoće lijeka ocijenjen odgovarajućim. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za po tri serije svake jačine lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije tableta svake jačine lijeka. Ispitivanje fotostabilnosti provedeno je na po jednoj seriji svake jačine tableta te je zaključeno da predloženi spremnik (PA/Al/PVC//Al blister) odgovarajuće štiti lijek od svjetlosti. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

#### III.1 Uvod

Lijek Ezotera je odobren kao nova fiksna kombinacija već odobrenih djelatnih tvari te je namijenjen za supstitucijsko liječenje, stoga se neklinička dokumentacija za ovo odobrenje temelji na literaturnim podacima. Izostavljanje provođenja novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom u skladu je s EMA smjernicom za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMEA/CHMP/SWP 258498/2005) prema kojoj nije potrebno provesti dodatna neklinička ispitivanja za kombinacije djelatnih tvari koje su u dugotrajnoj kliničkoj primjeni u drugim kombinacijama i kod kojih nisu ustanovljene farmakokinetske interakcije.

#### III.2 Farmakologija

Farmakologija djelatnih tvari opisana je na temelju literaturnih referenci za svaku djelatnu tvar posebno. Farmakologija ezetimiba i rosuvastatina je dobro poznata i opisana u kliničkoj i nekliničkoj literaturi. Osvrt na kombinaciju predmetnih djelatnih tvari odnosi se na opis sinergističkog učinka ezetimiba i drugih statina i temelji se na literaturnim referencama. Rezultati iz prekliničkih studija na različitim životinjskim modelima pokazali su efekt snižavanja lipida i anti-aterosklerotička svojstva ezetimiba kao monoterapije, ali i sinergistički učinak u kombinaciji sa statinima. Istodobna primjena statina i ezetimiba smanjila je razinu kolesterola u plazmi više od bilo koje druge ispitivane terapije ili kombinacije terapija. Postoje dokazi kako su rosuvastatin i ezetimib snažni antiaterogenici, stoga je njihova kombinacija također djelotvorna protiv kardiovaskularnih bolesti uzrokovanih aterosklerozom.

#### III.3 Farmakokinetika

Neklinička dokumentacija sadrži literaturne reference o farmakokinetskim svojstvima pojedinih djelatnih tvari.

#### III.4 Toksikologija

Obje djelatne tvari predmetnog lijeka, rosuvastatin i ezetimib, su već više od 10 godina u kliničkoj primjeni kao monoterapije i u fiksnim kombinacijama. Sigurnosni profil rosuvastatina i ezetimiba je dobro poznat i sveobuhvatno je opisan u izvješću kliničkog stručnjaka, a odgovarajući podaci preneseni su u informacije o lijeku.

#### III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Dostavljena je procjena rizika koju lijek može imati na okoliš, temeljena na svojstvima obje djelatne tvari.  $PEC_{SURFACEWATER}$  za rosuvastatin iznosi  $0,1 \mu\text{g/L}$ , a za ezetimib  $0,05 \mu\text{g/L}$ . Obje vrijednosti su iznad zadane granice od  $0,01 \mu\text{g/L}$ , međutim budući da je lijek Ezotera namijenjen za supstitucijsko liječenje te će samo zamijeniti do sada korištene monokomponentne lijekove ili fiksne kombinacije istih djelatnih tvari koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske, pretpostavlja se kako korištenje ovog lijeka neće rezultirati povećanim rizikom za okoliš.



### III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Priloženi neklinički literaturni podaci su zadovoljavajući, te nije bilo potrebe za provođenjem novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom.

## IV. KLINIČKI PODACI

### IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja lijeka Ezotera podnesen je temeljem članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.), tj. kao nova kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Lijek je odobren kao supstitucijska terapija za liječenje primarne hiperkolesterolemije u odraslih bolesnika te za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja u odraslih bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, a koji su odgovarajuće kontrolirani s istodobnom primjenom obje djelatne tvari u istim dozama kao u kombinaciji.

Zahtjev za davanje odobrenja poziva se na smjernicu za klinički razvoj fiksnih kombinacija (EMA/CHMP/281825/2015), koja podupire razvoj fiksnih kombinacija namijenjenih primjeni u bolesnika koji su već odgovarajuće kontrolirani istim dozama jednokomponentnih lijekova. Obrazloženje zahtjeva navodi da su zadovoljene i odredbe dokumenta *Q&A document on the clinical development of fixed combinations of drugs belonging to different therapeutic classes in the field of cardiovascular treatment and prevention* (CHMP/EWP/191583/2005), koji zahtijeva da za djelatne tvari fiksne kombinacije postoji utvrđena terapijska praksa i odgovarajući odnos koristi i rizika primjene.

Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji sadrži odgovarajući pregled objavljene znanstvene literature koji podupire dokaze djelotvornosti i sigurnosti primjene ove kombinacije djelatnih tvari kod odobrenih indikacija. Obzirom da je lijek namijenjen za supstitucijsko liječenje, vlastita klinička ispitivanja proizvođača predmetnog lijeka bila su usmjerena isključivo na dokaz bioekvivalentnosti lijeka Ezotera s istodobno primijenjenim odabranim referentnim lijekovima (rosuvastatinom i ezetimibom u jednokomponentnim lijekovima).

### IV.2 Farmakokinetika

U svrhu davanja odobrenja lijeku Ezotera dostavljeno je izvješće o jednom ispitivanju bioekvivalencije između predmetnog lijeka Ezotera 20 mg/10 mg tablete i istodobno primijenjenih referentnih jednokomponentnih lijekova koji sadrže rosuvastatin (Crestor, nositelja odobrenja Astra Zeneca BV) i ezetimib (Ezetrol, nositelja odobrenja MSD) u istim jačinama.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\*), za jačine lijeka Ezotera 5 mg/10 mg tablete i Ezotera 10 mg/10 mg tablete zatraženo je izuzeće od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju sljedećih dokaza:

- sve jačine lijeka proizvedene su na istom mjestu proizvodnje i istim proizvodnim postupkom
- kvalitativni sastav uspoređenih jačina lijeka je jednak, a kvantitativni sastav pomoćnih tvari u odnosu na sadržaj djelatnih tvari je proporcionalan
- obje djelatne tvari lijeka pokazuju linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza
- profili brzine oslobađanja djelatnih tvari iz uspoređenih jačina su slični.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Provedeno je križno 2x2 ispitivanje bioekvivalentnosti jedne doze natašte, u 56 zdravih ispitanika s periodom ispiranja od 14 dana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja te 17 puta u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje koncentracije rozuvastatina, a 25 puta u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje koncentracije ezetimiba (slobodnog i ukupnog).

Bioanalitičke metode odgovarajuće su validirane. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za rosuvastatin (aritmetičke srednje vrijednosti, medijan i raspon za  $t_{max}$ , N=54):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	120.14 ± 60.05	123.91 ± 61.44	13.50 ± 7.22	5.00 (1.0-5.23)
<b>Referentni lijek</b>	122.19 ± 63.33	129.99 ± 68.00	13.44 ± 7.60	5.00 (1.00-5.03)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	99.23 (92.87-106.03)	99.38 (92.99-106.21)	102.27 (94.31-110.91)	/
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
<b>C<sub>max</sub></b>	Vršna koncentracija u plazmi.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi. * log-transformirane geometrijske srednje vrijednosti			

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za slobodni ezetimib (aritmetičke srednje vrijednosti, medijan i raspon za  $t_{max}$ , N=55):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	82.97 ± 29.24	95.40 ± 34.62	3.96 ± 2.24	7.03 (0.38-35.97)
<b>Referentni lijek</b>	85.31 ± 29.66	95.03 ± 36.05	4.22 ± 1.63	5.00 (0.33-59.60)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	96.39 (91.75-101.27)	97.18 (90.95-103.85)	89.71 (83.18-96.75)	/
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
<b>C<sub>max</sub></b>	Vršna koncentracija u plazmi.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi. * log-transformirane geometrijske srednje vrijednosti			

Rezultati statističkog testa u svrhu dokaza bioekvivalencije za obje djelatne tvari pokazali su da se 90% intervali pouzdanosti omjera primarnih farmakokinetičkih varijabli ispitivanog i referentnih lijekova nalaze unutar standardnih granica od 80,00% do 125,00%. Navedeni rezultati potvrđuju *in vivo* bioekvivalenciju ispitivanog lijeka u jačini 20 mg/10 mg s dva odabrana referentna lijeka sukladno smjernici za ispitivanje bioekvivalencije CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\*.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačine od 10 mg/10 mg i 5 mg/10 mg dostavljeni su usporedni profili brzine oslobađanja različitih jačina ispitivanog lijeka. Uvjeti u kojima su ispitivani usporedni profili oslobađanja u skladu su s preporukama smjernice *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\**. Zaključeno je kako su profili oslobađanja za sve jačine ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jačinom lijeka od 20 mg/10 mg mogu ekstrapolirati i na jačine lijeka od 10 mg/10 mg i 5 mg/10 mg.

### **IV.3 Farmakodinamika**

Farmakodinamske osobine rosuvastatina i ezetimiba dobro su poznate i odgovarajuće opisane u kliničkom izvješću. Osim aditivnog učinka na smanjenje razine ukupnog i LDL-kolesterola, nisu poznate druge farmakodinamske interakcije ovih djelatnih tvari.

### **IV.4 Klinička djelotvornost**

Kombinirana primjena statina i ezetimiba dobro je utvrđena u kliničkoj praksi. Sukladno aktualnoj kliničkoj smjernici za liječenje dislipidemija (2016 ESC/EAS *Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*), potrebno je razmotriti uvođenje kombinacije inhibitora apsorpcije kolesterola i statina, ako se učinak ne može postići monoterapijom statinom. Izvješće kliničkog stručnjaka sadrži sveobuhvatan pregled dostupnih podataka koji dokazuju kliničku djelotvornost i sigurnost primjene rosuvastatina i ezetimiba (korištenih u monoterapiji i u kombinaciji).

### **IV.5 Klinička sigurnost**

Sigurnosni profil rosuvastatina i ezetimiba je dobro poznat i sveobuhvatno opisan u izvješću kliničkog stručnjaka, a odgovarajući podaci preneseni su u informacije o lijeku.

U svrhu definiranja sigurnosnog profila dokumentirana je ukupna izloženost kombinaciji statina i ezetimiba u više od 11000 ispitanika, od toga 1200 ispitanika kombinaciji s rosuvastatinom. Najčešće prijavljene nuspojave koje se vežu uz kombiniranu terapiju rosuvastatina s ezetimibom su povišene jetrene transaminaze, gastrointestinalne tegobe i bol u mišićima. Zabilježene nuspojave bile su uglavnom blagog tijeka i privremene.

### **IV.6 Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Modul I*.

#### **IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)* Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Ezotera.

### **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na sličnoj uputi o lijeku za lijek *Ezehron Duo* koje je prethodno prihvaćeno u DCP postupku.

### **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Ezotera odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao nova kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Budući da se radi o supstitucijskoj terapiji, nova klinička ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti ove kombinacije nisu bila potrebna. S kliničkog aspekta glavni dokaz djelotvornosti ovog lijeka jest ispitivanje bioekvivalencije koje potvrđuje da se podaci iz literature u kojoj su opisana ispitivanja drugih lijekova s istim djelatnim tvarima mogu ekstrapolirati na predmetni lijek.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Ezotera 20 mg/10 mg tablete i istodobno primijenjenih originalnih jednodjelatnih lijekova koji sadrže rosuvastatin i ezetimib u istim jačinama te dodatnim usporednim profilima brzine oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost svih jačina lijeka Ezotera s referentnim lijekovima.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Ezotera 5 mg/10 mg tablete, Ezotera 10 mg/10 mg tablete, Ezotera 20 mg/10 mg tablete 21. studenog 2018. godine.