

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Elanix 10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 10 mg ezetimiba.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži 64,1 mg laktoze (kao hidrat).

Za cjeloviti popis svih pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do gotovo bijele, ovalne tablete (7,4 mm x 4,0 mm) s utisnutim "10" na jednoj strani i "EZT" na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### *Primarna hiperkolesterolemija*

Elanix, u kombinaciji s inhibitorom HMG-CoA reduktaze (statinom) indiciran je kao dodatak dijete u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna obiteljska i poligenska) koji nisu dobro kontrolirani samo statinima.

Elanix je kao monoterapija indiciran kao dodatak dijete u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna obiteljska i poligenska) kada liječenje statinom nije prikladno ili kada bolesnici statine ne podnose dobro.

##### *Sprječavanje kardiovaskularnih događaja*

Elanix je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti (vidi dio 5.1) u bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca (KBS) i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom (AKS), kada je navedeni lijek dodan stalnoj terapiji statinima ili kada se počne uzimati istodobno sa statinom.

##### *Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)*

Elanix primijenjen u kombinaciji sa statinom indiciran je kao dodatak dijete u bolesnika s obiteljskom HoFH. Ti bolesnici mogu primati i dodatna liječenja (npr. LDL aferezu).

##### *Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)*

Elanix je indiciran kao dodatak dijeti za liječenje bolesnika s obiteljskom homozigotnom sitosterolemijom.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za sniženje lipida i mora nastaviti s istom u vrijeme liječenja lijekom Elanix.

Elanix se primjenjuje peroralno. Preporučena doza je jedna Elanix tableta od 10 mg na dan. Elanix se može primijeniti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

Primjenjuje li se Elanix s nekim od statina, treba primijeniti uobičajenu indiciranu početnu dozu statina ili nastaviti liječenje već postojećom propisanom višom dozom statina. U tom se slučaju moraju slijediti upute o doziranju za taj određeni statin.

### ***Primjena u bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom***

Za inkrementalno smanjenje kardiovaskularnih događaja kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom, Elanix 10 mg tablete mogu se primijeniti zajedno sa statinom s dokazanim kardiovaskularnim učinkom.

### *Istodobna primjena s adsorbensima žučnih kiselina*

Elanix treba primijeniti ili  $\geq 2$  sata prije ili  $\geq 4$  sata nakon adsorbensa žučnih kiselina.

### *Starije osobe*

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Liječenje treba započeti uz nadzor liječnika specijalista.

Djeca i adolescenti u dobi od  $\geq 6$  godina: nije utvrđena sigurnost i djelotvornost ezetimiba u djece u dobi od 6 do 17 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Kada se Elanix primjenjuje sa statinom treba proučiti upute za doziranje statina u djece.

Djeca u dobi  $< 6$  godina: nije utvrđena sigurnost i djelotvornost ezetimiba u djece u dobi manjoj od 6 godina. Nema dostupnih podataka.

### *Oštećenje jetre*

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 5-6) nije potrebno prilagođavati dozu.

Ne preporučuje se liječenje lijekom Elanix u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj 7 do 9) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj  $>9$ ) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Oštećenje bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

Za primjenu lijeka Elanix u kombinaciji sa statinom, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Liječenje lijekom Elanix u kombinaciji sa statinom kontraindicirano je u vrijeme trudnoće i dojenja.

Liječenje lijekom Elanix u kombinaciji sa statinom kontraindicirano je u bolesnika s aktivnom bolesti jetre ili u bolesnika s trajno povišenim transaminazama u serumu nepoznate etiologije.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Za primjenu lijeka Elanix u kombinaciji sa statinom, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

### *Jetreni enzimi*

U kontroliranim ispitivanjima u kojima su bolesnici istodobno liječeni ezetimibom i statinom zapažene su povišene razine transaminaza ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale). Kada se Elanix daje u kombinaciji sa statinom, prije početka liječenja treba napraviti pretrage jetrenih funkcija, a u skladu s preporukama za taj određeni statin (vidjeti dio 4.8).

U ispitivanju IMPROVE-IT (*IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) 18 144 bolesnika s koronarnom bolesti srca i akutnim koronarnim sindromom u povijesti bolesti randomizirano je tako da su primali ezetimib/simvastatin 10/40 mg dnevno (n=9067) ili simvastatin 40 mg dnevno (n=9077). Tijekom medijana trajanja praćenja od 6,0 godina, incidencija uzastopnih porasta transaminaza ( $\geq 3$  puta gornje granice normale) bila je 2,5% za ezetimib/simvastatin i 2,3% za simvastatin (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem je više od 9000 bolesnika s kroničnom bolesti bubrega bilo randomizirano u skupinu koja je primala 10 mg ezetimiba u kombinaciji s 20 mg simvastatina na dan (n=4650) ili placebo (n=4620) (medijan trajanja praćenja od 4,9 godina), incidencija uzastopno povišenih vrijednosti transaminaza ( $> 3$  puta od gornje granice normale) bila je 0,7% za kombinaciju ezetimiba i simvastatina i 0,6% za placebo (vidjeti dio 4.8.)

### *Mišići*

Nakon stavljanja ezetimiba u promet bili su prijavljeni slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina je bolesnika u kojih se razvila rabdomioliza uzimala statine istodobno s ezetimibom. Rabdomioliza je, međutim, bila vrlo rijetko prijavljena u bolesnika koji su ezetimib uzimali kao monoterapiju ili kao dodatak drugim lijekovima za koje je poznato da povećavaju rizik od rabdomiolize. Kod sumnje na miopatiju na temelju mišićnih simptoma ili porasta vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK)  $> 10$  puta iznad gornje granice normale, liječenje lijekom Elanix, bilo kojim statinom i bilo kojom kombinacijom ovih lijekova mora se odmah prekinuti. Sve bolesnike koji počinju liječenje lijekom Elanix treba upozoriti na rizik od miopatije i uputiti ih da odmah prijave nerazjašnjenu bol, slabost ili osjetljivost u mišićima (vidjeti dio 4.8).

U ispitivanju IMPROVE-IT 18 144 bolesnika s koronarnom bolesti srca i akutnim koronarnim sindromom u povijesti bolesti randomizirano je tako da su primali ezetimib/simvastatin 10/40 mg dnevno (n=9067) ili simvastatin 40 mg dnevno (n=9077). Tijekom medijana trajanja praćenja od 6,0 godina, incidencija miopatije bila je 0,2% za ezetimib/simvastatin i 0,1% za simvastatin, gdje je miopatija bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol s porastom serumske kreatinin fosfokinaze  $\geq 10$  puta od gornje granice normale ili dva uzastopna mjerenja vrijednosti kreatinin fosfokinaze  $\geq 5$  i  $< 10$  puta od gornje granice normale. Incidencija rabdomiolize bila je 0,1% za ezetimib/simvastatin i 0,2% za simvastatin, gdje je rabdomioliza bila definirana kao neobjašnjiva mišićna slabost ili bol s porastom serumske kreatinin fosfokinaze  $\geq 10$  puta od gornje granice normale s dokazanim oštećenjem bubrega,  $\geq 5$  puta od gornje granice normale i  $< 10$  puta od gornje granice normale u dva uzastopna mjerenja s dokazanim oštećenjem bubrega ili vrijednosti kreatinin fosfokinaze  $\geq 10\ 000$  IU/L bez dokazanog bubrežnog oštećenja (vidjeti dio 4.8).

U kliničkom ispitivanju u kojem je više od 9000 bolesnika s kroničnom bolesti bubrega bilo randomizirano u skupinu koja je primala 10 mg ezetimiba u kombinaciji s 20 mg simvastatina na dan (n=4650) ili placebo (n=4620), (medijan trajanja praćenja od 4,9 godina), incidencija miopatije/rabdomiolize bila je 0,2% za kombinaciju ezetimiba i simvastatina i 0,1% za placebo (vidjeti dio 4.8).

#### *Oštećenje jetre*

Ne preporučuje se primjenjivati Elanix u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre jer nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost primjene ezetimiba u bolesnika od 6 do 10 godina, s heterozigotnom obiteljskom ili nenasljednom hiperkolesterolemijom bila je ispitana u 12-tjednom placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju. Učinak liječenja ezetimibom nije bio ispitivan u razdoblju duljem od 12 tjedna u ove dobne skupine (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).

Ezetimib nije bio ispitivan u bolesnika mlađih od 6 godina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Djelotvornost i sigurnost primjene ezetimiba istodobno sa simvastatinom u bolesnika od 10 do 17 godina, s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom, bila je ispitana u kontroliranom kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni dječaci adolescenti (II. stupanj i viši prema Tannerovoj ljestvici) i djevojčice u kojih je prošlo najmanje godinu dana od menarhe.

U tom ograničenom, kontroliranom ispitivanju općenito nisu bili zabilježeni učinci na rast ili spolno sazrijevanje adolescenata (dječaka i djevojčica) ili na trajanje menstrualnoga ciklusa u djevojčica. Međutim, učinak ezetimiba na rast i spolno sazrijevanje nije bio ispitivan u razdoblju duljem od 33 tjedna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U pedijatrijskoj populaciji od 10 do 17 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Elanix u istodobnoj primjeni sa simvastatinom u dozama višim od 40 mg na dan nije ispitana.

U pedijatrijskoj populaciji do 10 godina starosti sigurnost i djelotvornost lijeka Elanix u istodobnoj primjeni sa simvastatinom nije ispitana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja učinka lijeka Elanix u bolesnika mlađih od 17 godina na smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi.

### *Fibrati*

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost lijeka Elanix primjenjivanog s fibratima.

Ako postoji sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji uzimaju Elanix i fenofibrat potrebno je napraviti pretrage žučnog mjehura i prekinuti s terapijom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

### *Ciklosporin*

Potreban je oprez pri započinjanju liječenja lijekom Elanix u bolesnika koji primaju ciklosporin. U bolesnika koji uzimaju Elanix i ciklosporin treba pratiti koncentraciju ciklosporina (vidjeti dio 4.5).

### *Antikoagulansi*

Ukoliko se Elanix doda terapiji varfarinom, nekim drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, treba odgovarajuće pratiti internacionalni normalizirani omjer (*engl.* International Normalized Ratio - INR) (vidjeti dio 4.5).

### *Pomoćna tvar*

Elanix sadrži natrij i laktozu.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili gluukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Neklinička su istraživanja pokazala da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji sudjeluju u metabolizmu lijekova. Nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaze.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, ezetimib u kombiniranoj primjeni nije utjecao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiola i levonorgestrela), glipizida, tolbutamida ili midazolama. Cimetidin u kombinaciji s ezetimibom nije utjecao na bioraspoloživost ezetimiba.

### *Antacidi*

Istodobna primjena s antacidima smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije utjecala na njegovu bioraspoloživost. Zabilježeni pad brzine apsorpcije nije bio klinički značajan.

### *Kolestiramin*

Istodobna primjena s kolestiraminom dovela je do pada srednje površine ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Doda li se kolestiraminu Elanix, zbog ove interakcije može doći do slabijeg dodatnog smanjenja LDL kolesterola (vidjeti dio 4.2).

### *Fibrati*

U bolesnika koji uzimaju fenofibrat i Elanix liječnici moraju imati na umu mogući rizik za razvoj kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako u bolesnika koji uzima Elanix i fenofibrat postoji sumnja na kolelitijazu potrebno je napraviti pretrage žučnog mjehura i prekinuti s liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena s fenofibratom ili gemfibrozilom umjereno je povisila koncentraciju ukupnog ezetimiba (oko 1,5 odnosno 1,7 puta).

Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene lijeka Elanix i drugih fibrata.

Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što vodi kolelitijazi. U istraživanjima na životinjama ezetimib je ponekad povisio koncentraciju kolesterola u žuči žučne vrećice, ali ne u svih ispitivanih vrsta (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za nastanak žučnih kamenaca pri primjeni terapijskih doza lijeka Elanix.

#### *Statini*

Nisu bile primjećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada je ezetimib bio primijenjen u kombinaciji s atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

#### *Ciklosporin*

U ispitivanju osmorice bolesnika nakon presađivanja bubrega koji su bili na stabilnoj dozi ciklosporina i u kojih je klirens kreatinina bio  $> 50$  mL/min, jednokratna primjena ezetimiba od 10 mg povisila je srednji AUC ukupnoga ezetimiba 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugoga ispitivanja koja je dobivala samo ezetimib (n=17). U drugom je ispitivanju bolesnik s presađenim bubregom i teškim oštećenjem bubrega, koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova, imao čak 12 puta višu izloženost ukupnom ezetimibu od kontrolnih ispitanika koji su uzimali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju provedenom kroz dva razdoblja u 12 zdravih ispitanika, primjena 20 mg ezetimiba tijekom 8 dana s jednokratnom primjenom 100 mg ciklosporina sedmoga dana rezultirala je prosječnim 15% povišenjem AUC-a ciklosporina (raspon 10% sniženje do 51% povišenje) u usporedbi s jednokratnom primjenom samog ciklosporina u dozi od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje djelotvornosti istodobne primjene ezetimiba na koncentraciju ciklosporina u bolesnika s presađenim bubregom. Potreban je oprez pri započinjanju liječenja lijekom Elanix u bolesnika koji primaju ciklosporin. U bolesnika koji uzimaju Elanix i ciklosporin mora se pratiti koncentracija ciklosporina (vidjeti dio 4.4).

#### *Antikoagulansi*

U ispitivanju na dvanaest zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala značajnog učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme.

Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava povišenja vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika liječenih varfarinom ili fluindionom kojima je dodan ezetimib. Ukoliko se Elanix doda terapiji varfarinom, nekim drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, potrebno je osigurati odgovarajuće praćenje INR-a (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo kod odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Primjena lijeka Elanix u kombinaciji sa statinom kontraindicirana je u vrijeme trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3), molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj određeni statin.

### Trudnoća

Elanix se smije davati trudnicama samo ako je to nužno. Nema raspoloživih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba u vrijeme trudnoće. Istraživanja primjene ezetimiba u monoterapiji kod životinja nisu pokazala izravan ili neizravan štetni učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod, ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Elanix se ne smije uzimati u vrijeme dojenja. Istraživanja su pokazala da se ezetimib izlučuje u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se ezetimib u majčino mlijeko.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima ezetimiba na plodnost u ljudi. Ezetimib nije imao učinka na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, pri upravljanju vozilima ili radu na strojevima treba imati na umu da je kod primjene ovoga lijeka bila prijavljena omaglica.

## **4.8 Nuspojave**

### **Tablični prikaz nuspojava (klinička ispitivanja i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)**

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana, 2396 bolesnika je uzimalo ezetimib 10 mg dnevno kao monoterapiju, 11308 bolesnika u kombinaciji sa statinom i 185 bolesnika u kombinaciji sa fenofibratom. Nuspojave su obično bile blage i prolazne naravi. Ukupna incidencija nuspojava bila je slična između skupina koje su primale ezetimib i placebo. Učestalost prekida sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojava također je bila slična između skupina koje su primale ezetimib i placebo.

#### *Ezetimib primijenjen kao monoterapija ili istodobno sa statinom*

Sljedeće nuspojave su bile češće primjećene u bolesnika koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju (N=2396) nego u skupini koja je uzimala placebo (N=1159), odnosno u bolesnika koji su istodobno primali ezetimib sa statinom (N=11308) nego u skupini koja je primala samo statin (N=9361). Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet dobivene su iz izvješća o lijeku koji sadrži ezetimib bilo da se primjenjivao sam ili sa statinom.

Nuspojave su prikazane prema sljedećoj učestalosti: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Ezetimib kao monoterapija</b>		
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
Pretrage	povišena ALT i/ili AST; povišena kreatin fosfokinaza u krvi; povišena gama-glutamilttransferaza; promijenjene vrijednosti testova funkcije jetre	manje često



Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	kašalj	manje često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu; proljev; flatulencija	često
	dispepsija; gastroezofagealna refluksna bolest; mučnina	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija; spazam mišića; bol u vratu	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit	manje često
Krvožilni poremećaji	navale vrućine; hipertenzija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često
	bol u prsima, bol	manje često
<b>Dodatne nuspojave kod istodobne primjene ezetimiba i statina</b>		
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
Pretrage	povišena ALT i/ili AST	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	parestezija	manje često
Poremećaji probavnog sustava	suha usta; gastritis	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus; osip; urtikarija	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	često
	bol u leđima; mišićna slabost; bol u udovima	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija; periferni edem	manje često
<b>Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (sa ili bez statina)</b>		
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	omaglica; parestezija	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	dispneja	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	pankreatitis; konstipacija	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	multiformni eritem	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija; miopatija/rabdomioliza (vidjeti dio 4.4.)	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju, anafilaksiju i angioedem	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis; kolelitijaza; kolecistitis	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato

*Istodobna primjena ezetimiba s fenofibratom:*



Poremećaji probavnog sustava: bol u abdomenu (često).

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s miješanom hiperlipidemijom, 625 bolesnika je bilo liječeno do 12 tjedana, a 576 bolesnika u razdoblju do 1 godine. U ovom su ispitivanju 172 bolesnika liječena ezetimibom i fenofibratom završila 12. tjednu terapiju, a 230 bolesnika liječenih ezetimibom i fenofibratom (uključujući 109 bolesnika koji su prvih 12 tjedana primali samo ezetimib) su završili 1-godišnju terapiju. Ovo kliničko ispitivanje nije bilo dizajnirano za uspoređivanje ne tako čestih događaja između ispitivanih skupina. Učestalost (95 % CI) klinički značajnog porasta transaminaza u serumu (>3 puta iznad gornje granice normale, uzastopno) bila je 4,5 % (1,9; 8,8) u bolesnika liječenih fenofibratom kao monoterapijom, te 2,7 % (1,2; 5,4) u bolesnika liječenih ezetimibom u kombinaciji s fenofibratom, prilagođeno trajanju liječenja. Odgovarajući udjeli učestalosti kolekcistektomije bili su 0,6 % (0,0; 3,1) u bolesnika liječenih fenofibratom kao monoterapijom i 1,7 % (0,6; 4,0) u bolesnika liječenih ezetimibom u kombinaciji s fenofibratom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). 10 puta iznad gornje granice normale ili više)

#### Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 do 17 godina)

U ispitivanju u koje je bila uključena pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 10 godina) s heterozigotnom obiteljskom ili nenasljednom hiperkolesterolemijom (n=138) povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ( $\geq 3$  puta od gornje granice normale, uzastopno) zabilježene su u 1,1 % bolesnika (1 bolesnik) koji su primali ezetimib u odnosu na 0 % bolesnika u placebo skupini. Nisu bile povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze ( $\geq 10$  puta iznad gornje granice normale). Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

U kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni adolescenti (od 10 do 17 godina) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom simvastatin; povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (10 puta iznad gornje granice normale ili više) zabilježene su u 2 % (2 bolesnika) i u 0% u svakoj skupini pojedinačno. Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

Ova klinička ispitivanja nije bilo prikladno za usporedbu rijetkih nuspojava.

#### Bolesnici s koronarnom bolesti srca i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom

U ispitivanju IMPROVE-IT (vidjeti dio 5.1) koje je obuhvaćalo 18 144 bolesnika liječenih ili s ezetimibom/simvastatinom 10/40 mg (n = 9067; doza ezetimiba/simvastatina polako je povećana na 10/80 mg za 6% bolesnika) ili simvastatinom 40 mg (n = 9077; doza simvastatina polako je povećana na 80 mg za 27% bolesnika), sigurnosni profili bili su slični tijekom medijana razdoblja praćenja od 6,0 godina. Stope prekida terapije zbog neželjenih iskustava iznosile su 10,6% za bolesnike liječene ezetimibom/simvastatinom te 10,1% za bolesnike liječene simvastatinom. Incidencija miopatije iznosila je 0,2% za ezetimib/simvastatin te 0,1% za simvastatin, kada je miopatija definirana kao neobjašnjena slabost mišića ili bol sa kreatin kinazom u serumu  $\geq 10$  puta gornje granice normale (GGN) ili dva uzastopna opažanja kreatin kinaze  $\geq 5$  i  $< 10$  puta gornje granice normale (GGN). Incidencija rabdmiolize iznosila je 0,1% za ezetimib/simvastatin te 0,2% za simvastatin, kada je rabdmioliza definirana kao neobjašnjena slabost mišića ili bol sa kreatin kinazom u serumu  $\geq 10$  puta gornje granice normale (GGN) s dokazom ozljede bubrega,  $\geq 5$  puta gornje granice normale i  $< 10$  puta granice normale u dva uzastopna navrata s dokazom ozljede bubrega ili kreatin kinazom  $\geq 10.000$  IU/L bez dokaza ozljede bubrega. Incidencija uzastopnih povišenja transaminaza ( $\geq 3$  X gornje granice normale) iznosila je 2,5% za ezetimib/simvastatin te 2,3% za simvastatin (vidjeti dio 4.4). Nuspojave vezane uz žučni mjehur zabilježene su kod 3,1% bolesnika koji su pripadali skupini liječenoj ezetimibom/simvastatinom te kod 3,5% bolesnika koji su pripadali skupini liječenoj simvastatinom. Incidencija hospitalizacija zbog kolekcistektomije iznosila je 1,5% u obje terapijske skupine. Rak (definiran kao bilo koja nova malignost) je tijekom istraživanja dijagnosticiran kod

9,4% bolesnika iz skupine liječene ezetimibom/simvastatinom odnosno kod 9,5% bolesnika iz skupine liječene simvastatinom.

#### Bolesnici s kroničnom bolesti bubrega

U ispitivanju zaštite srca i bubrega (ispitivanju SHARP) (vidjeti dio 5.1), koje je uključivalo više od 9000 bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom ezetimiba u dozi od 10 mg i simvastatina u dozi od 20 mg na dan (n=4650) ili placebo (n=4620), sigurnosni profili bili su usporedivi tijekom medijana praćenja od 4,9 godina. U tom su ispitivanju bile zabilježene samo ozbiljne nuspojave i prekidi liječenja zbog nekog štetnog događaja. Stope prekida liječenja zbog štetnih događaja bile su usporedive (10,4% u bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom ezetimiba i simvastatina, 9,8% u bolesnika liječenih placebo). Incidencija miopatije/rabdomiolize bila je 0,2% u bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom ezetimiba i simvastatina, i 0,1% u bolesnika liječenih placebo. Uzastopno povišene vrijednosti transaminaza (> 3 puta iznad gornje granice normale) javile su se u 0,7% bolesnika liječenih kombinacijom ezetimiba i simvastatina, u usporedbi s 0,6 % bolesnika liječenih placebo (vidjeti dio 4.4). U tom ispitivanju nije bilo statistički značajnog povećanja incidencije prethodno definiranih štetnih događaja, uključujući karcinom (9,4% za kombinaciju ezetimiba i simvastatina, 9,5% za placebo), hepatitis, kolecistektomiju ili komplikacije zbog žučnih kamenaca ili pankreatitisa.

#### Laboratorijski nalazi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene u monoterapiji, učestalost klinički značajnih povišenja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST  $\geq$  3 puta iznad gornje granice normale, uzastopno) bila je podjednaka među skupinama koje su primale ezetimib (0,5 %) odnosno placebo (0,3 %). U ispitivanjima kombinirane primjene, učestalost povišenja transaminaza u bolesnika koji su uz ezetimib primali statin bila je 1,3 %, dok je u bolesnika koji su primali samo statin učestalost bila 0,4 %. Ova povišenja su uglavnom bila bez simptoma i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti bi se vratile na početne nakon prekida liječenja ili s nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (više od 10 puta iznad gornje granice normale) u 4 od 1674 (0,2 %) bolesnika koji su primali samo ezetimib naspram 1 od 786 (0,1 %) bolesnika koji su primali placebo, te u 1 od 917 (0,1 %) bolesnika koji su istodobno primali ezetimib i statin naspram 4 od 929 (0,4 %) bolesnika koji su primali samo statin. Nije bilo porasta miopatije ili rabdomiolize povezane s primjenom ezetimiba u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili statin sam) (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima u 15 zdravih ispitanika koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg na dan tijekom 14 dana ili u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg na dan tijekom ukupno 56 dana, ezetimib se općenito dobro podnosio.

U životinja nije opažen nikakav toksičan učinak nakon jednokratne primjene oralne doze od 5000 mg/kg ezetimiba kod štakora i miševa, odnosno od 3000 mg/kg kod pasa.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom; većina nije bila povezana s nuspojavama. Prijavljene nuspojave nisu bile ozbiljne. U slučaju predoziranja treba poduzeti simptomatske i suportivne mjere liječenja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide, Ostali lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX09

#### Mehanizam djelovanja

Elanix pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i pripadajućih biljnih sterola u crijevima. Elanix je lijek za peroralnu primjenu s mehanizmom djelovanja koji se razlikuje od drugih lijekova iz skupine hipokolesterolemika (npr. statina, adsorbensa žučnih kiselina [smola], derivata fibrične kiseline i biljnih stanola). Na molekularnoj razini ezetimib djeluje na transporter sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

Ezetimib se veže na četkastoj membrani (brush border) tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri. Zajedno, različitim mehanizmima djelovanja komplementarnim učinkom snižavaju kolesterol. U dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je u odnosu na placebo inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54 %.

#### Farmakodinamički učinci

Kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije kolesterola provedeno je više pretkliničkih studija. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [14C]-kolesterola bez utjecaja na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola, ili u masti topivih vitamina A i D.

Epidemiološkim studijama je utvrđeno da su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet upravo proporcionalni s razinom ukupnog kolesterola i LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) i obrnuto proporcionalni s razinom HDL-C (high-density lipoprotein).

Primjena ezetimiba sa statinom učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima ezetimib primijenjen kao monoterapija ili u istodobnoj primjeni sa statinom, je značajno snizio ukupan kolesterol, kolesterol u lipoproteinima niske gustoće (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) i trigliceride (TG) te povećao razine kolesterola u lipoproteinima visoke gustoće (HDL-C) u bolesnika s hiperkolesterolemijom.

#### *Primarna hiperkolesterolemija*

U dvostruko slijepom placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, 769 bolesnika s hiperkolesterolemijom koji su već primali monoterapiju statinom, a nisu ostvarili ciljno sniženje vrijednosti LDL-C prema NCEP/*National Cholesterol Education Program* (2,6 do 4,1 mmol/L [100

do 160 mg/dL], ovisno o početnim vrijednostima) randomizirano je u skupine koje su primale ili ezetimib 10 mg ili placebo kao dodatak postojećoj terapiji statinima.

Među bolesnicima liječenim statinom koji nisu imali ciljnu razinu LDL-C na početku ispitivanja (~82 %), značajno više bolesnika randomiziranih na ezetimib postiglo je ciljni LDL-C na kraju ispitivanja u usporedbi s bolesnicima randomiziranim na placebo: 72 %, odnosno 19 %. Odgovarajuća sniženja LDL-C značajno su se razlikovala (25 % za ezetimib nasuprot 4 % za placebo). Pored toga, ezetimib dodan već postojećoj terapiji statinom, značajno je smanjio ukupni-C, Apo B, TG, te je povisio HDL-C, u usporedbi s placebom. Smanjenje srednje vrijednosti C-reaktivnog proteina za ezetimib i placebo koji su primjenjivani kao dodatak terapiji statinom iznosilo je 10 % i 0 %, u usporedbi s početnim vrijednostima.

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana klinička ispitivanja u trajanju od 12 tjedana koja su obuhvatila 1719 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom, ezetimib u dozi od 10 mg je u odnosu na placebo značajno snizio razine ukupnog kolesterola (13 %), kolesterola u lipoproteinima niske gustoće (19 %), apolipoproteina B (14 %) i triglicerida (8 %) te povisio razinu kolesterola u lipoproteinima visoke gustoće (3 %). Pored toga, ezetimib nije imao učinka na plazmatske koncentracije u masti topljivih vitamina A, D i E, kao ni na protrombinsko vrijeme, te kao i drugi lijekovi za snižavanje lipida, nije smanjio sintezu kortikosteroidnih hormona u nadbubrežnoj žlijezdi.

U multicentričnom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju (ENHANCE), 720 bolesnika s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom bilo je randomizirano na ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg (n = 357) ili simvastatin 80 mg (n = 363) tijekom 2 godine.

Primarni cilj ovog ispitivanja bio je provjeriti učinak kombinirane terapije ezetimibom i simvastatinom na debljinu intime-medije (IMT) karotidne arterije u usporedbi s monoterapijom simvastatinom. Učinak ovog surogatnog biljega na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet još nije pokazan.

Primarni ishod, promjena srednje vrijednosti IMT-a u svih šest segmenata karotide, nije se značajno razlikovao ( $p=0,29$ ) između dvije terapijske skupine, prema mjerenju B-modom ultrazvuka. Uz ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg, debljina intime-medije povećala se za 0,0111 mm, a uz sam simvastatin 80 mg za 0,0058 mm tijekom dvogodišnjeg trajanja ovog ispitivanja (početna srednja vrijednost IMT-a karotide bila je 0,68 mm, odnosno 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg značajno je više snizio LDL-kolesterol, ukupni kolesterol, Apo B i trigliceride nego simvastatin 80 mg. Postotak povećanja HDL-kolesterola u te dvije terapijske skupine bio je sličan. Nuspojave prijavljene uz ezetimib 10 mg u kombinaciji sa simvastatinom 80 mg bile su u skladu s njegovim poznatim sigurnosnim profilom.

### *Pedijatrijska populacija*

U multicentričnom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju, 138 bolesnika (59 dječaka i 70 djevojčica) od 6 do 10 godina (srednja dob 8,3 godine) s heterozigotnom obiteljskom i nenasljednom hiperkolesterolemijom (HeFH) i početnim vrijednostima LDL-kolesterola između 3,74 i 9,92 mmol/l, je bilo randomizirano u skupine koje su primale ili ezetimib 10 mg ili placebo tijekom 12 tjedana.

U 12. tjednu ezetimib je značajno snizio vrijednosti ukupnog kolesterola (-21 % naspram 0 %), LDL-kolesterola (-28 % naspram 1 %), Apo B (-22 % naspram 1 %) i ne-HDL-kolesterola (-26 % naspram 0 %) u odnosu na placebo. U dvije ispitivane skupine bili su slični rezultati za trigliceride i HDL-kolesterol (-6 % naspram +8 % odnosno +2 % naspram +1 %).

U multicentričnom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji od 10 do 17 godina (srednja dob 14,2 godine) s obiteljskom heterozigotnom

hiperkolesterolemijom i početnim vrijednostima LDL-kolesterola između 4,1 i 10,4 mmol/l, 142 dječaka (II. stupanj ili viši pubertetskoga razvoja prema Tanneru) i 106 djevojčica, koje su već imale menarhu, randomizirani su u skupine koje su primale ezetimib 10 mg istovremeno sa simvastatinom (10, 20 ili 40 mg) ili samo simvastatin (10, 20 ili 40 mg) tijekom 6 tjedana, zatim ezetimib istovremeno sa simvastatinom u dozi od 40 mg ili samo simvastatin u dozi od 40 mg sljedećih 27 tjedana, a nakon toga su u otvorenom kliničkom ispitivanju primali istovremeno ezetimib i simvastatin (10 mg, 20 mg ili 40 mg) još 20 tjedana.

U 6. tjednu kliničkog ispitivanja primjena ezetimiba istovremeno sa simvastatinom (bez obzira na

dozu) značajno je snizila vrijednosti ukupnog kolesterola (38 % naspram 26 %), LDL-kolesterola (49 % naspram 34 %), Apo B (39 % naspram 27 %) i ne-HDL-kolesterola (47 % naspram 33 %) u odnosu na skupinu koja je primala samo simvastatin (bez obzira na dozu). U dvije ispitivane skupine bili su zabilježeni slični rezultati za trigliceride i HDL-kolesterol (-17 % naspram -12 % i +7 % naspram +6 %, pojedinačno). U 33. tjednu ispitivanja, vrijednosti su i dalje bile u skladu s vrijednostima dobivenim u 6. tjednu, a značajno je više bolesnika koji su primali ezetimib sa simvastatinom u dozi od 40 mg (62 %) ostvarilo ciljne vrijednosti LDL-kolesterola (prema Američkom programu smanjenja kolesterola (NCEP) i Američkoj pedijatrijskoj akademiji (AAP)) od < 2,8 mmol/l (110 mg/dl), u odnosu na skupinu koja je primala samo simvastatin u dozi od 40 mg (25 %).

U 53. tjednu, kada je završio produžetak otvorenog ispitivanja, učinci na vrijednosti lipida su bili zadržani.

U pedijatrijskoj populaciji od 10 do 17 godina nije bila ispitana sigurnost i djelotvornost primjene ezetimiba u istovremenoj primjeni sa simvastatinom u dozama višim od 40 mg na dan. Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene ezetimiba i simvastatina nisu ispitane u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja učinaka ezetimiba u bolesnika mlađih od 17 godina na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi.

#### *Sprječavanje kardiovaskularnih događaja*

IMPROVE-IT (*IM*proved *R*eduction of *O*utcomes: *V*ytorin *E*fficacy *I*nternational *T*rial) ispitivanje bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje provedeno na 18 144 bolesnika uključenih unutar 10 dana od hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma (AKS; bilo akutnog infarkta miokarda ili nestabilne angine). Bolesnici su imali LDL kolesterol  $\leq 125$  mg/dL ( $\leq 3,2$  mmol/L) u vrijeme pokazivanja simptoma i znakova akutnog koronarnog sindroma ako nisu bili primali terapiju za snižavanje lipida, odnosno  $\leq 100$  mg/dL ( $\leq 2,6$  mmol/L) ako su bili primali terapiju za snižavanje lipida. Svi su bolesnici randomizirani u omjeru 1:1 za primanje ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n = 9067) ili simvastatina 40 mg (n = 9077) te su praćeni tijekom medijana od 6,0 godina.

Bolesnici su bili prosječne dobi od 63,6 godina; 76% njih bili su muškarci, 84% bijelci, a 27% dijabetičari. Prosječna vrijednost LDL kolesterola u vrijeme događaja kvalificiranog za ispitivanje iznosila je 80 mg/dL (2,1 mmol/L) za one koji su primali terapiju za snižavanje razine lipida (n = 6390) te 101 mg/dL (2,6 mmol/L) za one koji nisu primali prethodnu terapiju za snižavanje lipida (n = 11 594). Prije hospitalizacije zbog kvalificiranog događaja akutnog koronarnog sindroma, 34% bolesnika primalo je terapiju statinima. Nakon godinu dana, prosječni LDL kolesterol za bolesnike koji su nastavili primati terapiju iznosio je 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) za skupinu liječenu ezetimibom/simvastatinom te 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) za skupinu liječenu monoterapijom simvastatinom. Vrijednosti lipida općenito su dobivene za bolesnike koji su ostali na terapiji iz ispitivanja.

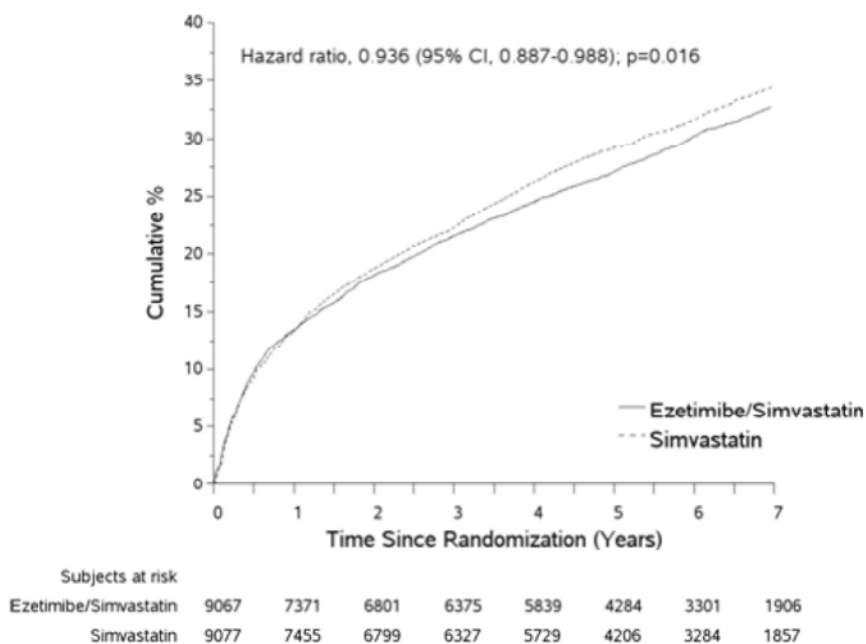
Primarni kompozitni ishod sačinjavali su smrt uzrokovana kardiovaskularnim događajima, teški koronarni događaji (definirani kao nefatalni infarkta miokarda, zabilježena nestabilna angina koja je zahtijevala hospitalizaciju ili bilo koji postupak koronarne revaskularizacije koji se pojavljuje najmanje 30 dana nakon randomiziranog određivanja liječenja) i nefatalni moždani udar. Ispitivanje je pokazalo da liječenje ezetimibom dodanim simvastatinu pruža inkrementalnu korist u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda kojeg čine smrt uzrokovana kardiovaskularnim događajima, teški koronarni događaj i nefatalni moždani udar, u usporedbi sa liječenjem isključivo simvastatinom (smanjenje relativnog rizika od 6,4%,  $p = 0,016$ ). Primarni ishod pojavio se kod 2572 od 9067 bolesnika (stopa preživljavanja od 7 godina prema metodi Kaplan-Meier [KM] iznosila je 32,72%) u skupini liječenoj ezetimibom / simvastatinom te kod 2742 od 9077 bolesnika (stopa preživljavanja od 7 godina prema metodi Kaplan- Meier iznosila je 34,67%) u skupini liječenoj samo simvastatinom (vidjeti sliku 1 i tablicu 1). Očekuje se da će ova inkrementalna korist biti slična s istodobnom primjenom drugih statina koji su se pokazali učinkovitima u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja. Ukupna smrtnost ostala je nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini (vidjeti tablicu 1).

Za sve moždane udare dobivena je cjelokupna korist; međutim, došlo je do malog beznačajnog povećanja hemoragijskog moždanog udara u skupini liječenoj ezetimibom/simvastatinom, u usporedbi sa skupinom liječenom samo simvastatinom (vidjeti tablicu 1). Rizik od hemoragijskog moždanog udara za ezetimib istodobno primijenjen s potentnijim statinima u dugoročnim istraživanjima ishoda nije procijenjen.

Učinak liječenja ezetimibom/simvastatinom općenito je bio u skladu s ukupnim rezultatima u mnogim podskupinama, uključujući spol, dob, rasu, povijest bolesti koja uključuje diabetes mellitus, početne razine lipida, prethodnu terapiju statinima, prethodni moždani udar i hipertenziju.



Slika 1: Učinak ezetimiba/simvastatina na primarni kompozitni ishod sačinjen od smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajima, teškog koronarnog događaja ili nefatalnog moždanog udara



Tablica 1. Teški kardiovaskularni događaji prema terapijskim skupinama kod svih randomiziranih bolesnika iz ispitivanja IMPROVE-IT

Ishod	ezetimib/simvastatin 10/40 mg <sup>a</sup> (N=9067)		simvastatin 40 mg <sup>b</sup> (N=9077)		omjer rizika (95% CI)	p-vrijednost
	n	K-M % <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Primarni kompozitni ishod učinkovitosti</b>						
Smrt uzrokovana kardiovaskularnim događajima, teški koronarni događaji i nefatalni moždani udar	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Sekundarni kompozitni ishodi učinkovitosti</b>						
Smrt uzrokovana koronarnom bolesti srca, nefatalni infarkt miokarda, hitna koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016



Teški koronarni događaj, nefatalni moždani udar, smrt (svi uzroci)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Smrt uzrokovana kardiovaskularnim događajima, nefatalni infarkt miokarda, nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju, bilo koja revaskularizacija, nefatalni moždani udar	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
<b>Komponente primarnog kompozitnog ishoda i odabranih ishoda učinkovitosti (prve pojave određenog događaja u bilo koje vrijeme)</b>						
Smrt uzrokovana kardiovaskularnim događajima	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Teški koronarni događaj:						
Nefatalni infarkt miokarda	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Nefatalni moždani udar	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Svi infarkti miokarda (fatalni i nefatalni)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Svi moždani udari (fatalni i nefatalni)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052

Nehemoragijski moždani udar <sup>d</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemoragijski moždani udar	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

<sup>a</sup> kod 6% bolesnika doza ezetimiba/simvastatina polako je povećana na 10/80 mg.

<sup>b</sup> kod 27% bolesnika doza simvastatina polako je povećana na 80 mg.

<sup>c</sup> Procjena na 7 godina prema metodi Kaplan-Meier.

<sup>d</sup> uključuje ishemični moždani udar ili moždani udar neodređene vrste.

### *Sprječavanje velikih krvožilnih događaja kod kronične bolesti bubrega (KBB)*

Ispitivanje zaštite srca i bubrega (ispitivanje SHARP) bilo je multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje provedeno u 9438 bolesnika s kroničnom bolešću bubrega, od kojih je trećina na početku ispitivanja bila na dijalizi. Ukupno je 4650 bolesnika bilo dodijeljeno u skupinu koja je primala fiksnu kombinaciju 10 mg ezetimiba i 20 mg simvastatin, a 4620 u skupinu koja je primala placebo, te su bili praćeni tijekom medijana od 4,9 godina. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 62 godine, 63 % bili su muškarci, 72 % bijelci, 23 % imalo je šećernu bolest, a oni koji nisu bili na dijalizi imali su srednju vrijednost procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) od 26,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nije bilo kriterija uključenja s obzirom na lipide. Srednja vrijednost LDL-kolesterol na početku bila je 108 mg/dL. Nakon godine dana, uključujući bolesnike koji više nisu uzimali ispitivani lijek, LDL-kolesterol bio je snižen za 26 % u odnosu na placebo samo pomoću simvastatina od 20 mg te za 38 % pomoću kombinacije 10 mg ezetimiba i 20 mg simvastatina.

Primarna usporedba definirana u planu ispitivanja SHARP bila je analiza prema namjeri liječenja "velikih krvožilnih događaja" (VKD; definirani kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili srčana smrt, moždani udar ili bilo koji postupak revaskularizacije) samo u onih bolesnika koji su prvotno bili randomizirani u skupine koje su primale fiksnu kombinaciju ezetimiba i simvastatina (n=4193) odnosno placebo (n=4191). Sekundarne analize uključile su istu kompozitnu mjeru analiziranu za cijelu kohortu randomiziranu (na početku ispitivanja ili nakon 1 godine) u skupinu koja je primala kombinaciju ezetimiba i simvastatina (n=4650) ili skupinu koja je primala placebo (n=4620), kao i komponente te kompozitne mjere.

Analiza primarnog ishoda pokazala je da je kombinacija ezetimiba i simvastatina značajno smanjila rizik od velikih krvožilnih događaja (749 bolesnika s događajima u skupini koja je primala placebo naspram 639 u skupini koja je primala kombinaciju ezetimiba i simvastatina) uz smanjenje relativnog rizika za 16 % (p=0,001).

Ipak, ovaj ustroj ispitivanja nije omogućio da ezetimib kao monokomponenta zasebno pridonese djelotvornosti da bi značajno smanjio rizik od velikih krvožilnih događaja u bolesnika s KBB.

Pojedine komponente MVE kod svih randomiziranih bolesnika prikazane su u tablici 2. Kombinacija ezetimiba i simvastatina je značajno smanjila rizik od moždanog udara i bilo kakve revaskularizacije, uz neznačajne brojčane razlike u korist kombinacije ezetimiba i simvastatina za infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i srčanu smrt.

Tablica 2

Veliki krvožilni događaji prema terapijskim skupinama u svih randomiziranih bolesnika u ispitivanju SHARP<sup>a</sup>

Ishod	Kombinacija 10 mg ezetimiba i 20 mg simvastatina (N=4650)	Placebo (N=4620)	Omjer rizika (95% CI)	P-vrijednost
Veliki krvožilni događaji	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Srčana smrt	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Svi moždani udari	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragijski moždani udar	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragijski moždani udar	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Sve revaskularizacije	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Veliki aterosklerotski događaji (VAD) <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup>Analiza prema namjeri liječenja svih bolesnika u ispitivanju SHARP randomiziranih u skupinu koja je primala kombinaciju ezetimiba sa simvastatinom ili skupinu koja je primala placebo na početku ispitivanja ili nakon 1 godine.

<sup>b</sup>VAD; definiran kao kompozit infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, koronarne smrti, nehemoragijskog moždanog udara ili bilo koje revaskularizacije.

Apsolutno smanjenje LDL-kolesterola postignuto kombinacijom ezetimiba sa simvastatinom bilo je niže među bolesnicima s nižom početnom vrijednošću LDL-kolesterola (<2,5 mmol/l) i bolesnicima na dijalizi na početku ispitivanja nego u drugih bolesnika, a odgovarajuće smanjenje rizika u te dvije skupine bilo je slabije.

#### *Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija*

Dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana provedeno je kod 50 bolesnika s kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije, koji su primali atorvastatin ili simvastatin (40 mg) s istodobnom LDL-aferezom ili bez nje. Ezetimib, primijenjen istodobno s atorvastatinom (40 ili 80 mg) ili simvastatinom (40 ili 80 mg), značajno je smanjio LDL-kolesterol za 15 % u usporedbi s povećanjem doze simvastatina ili atorvastatina u monoterapiji od 40 na 80 mg.

#### *Homozigotna sitosterolemija (fitosterolemija)*

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, 37 bolesnika s homozigotnom sitosterolemijom randomizirano je u skupinu s ezetimibom 10 mg (n=30) ili u skupinu s placebo (n=7). Pojedini bolesnici su primali drugu terapiju (npr. statine, smole). Ezetimib je značajno snizio razine dva glavna biljna sterola, sitosterola i kampesterola za 21 %, odnosno 24 % u odnosu na početne vrijednosti. Učinci smanjenja sitosterola na morbiditet i mortalitet u ovoj populaciji nisu poznati.

## Aortna stenoza

Studija simvastatina i ezetimiba u liječenju aortne stenozе (SEAS-*Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*) bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s prosječnim trajanjem od 4,4 godine, u kojem je sudjelovalo 1873 bolesnika s asimptomatskom aortnom stenozom (AS), verificirano pomoću Dopplerom mjerene vršne brzine aortalnog protoka unutar raspona od 2,5 do 4,0 m/s. Uključeni su samo oni bolesnici za koje je procijenjeno da im nije potrebna terapija statinima u svrhu smanjenja rizika pojave aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Bolesnici su randomizirani 1:1 za dobivanje placeba ili kombinacije ezetimiba 10 mg i simvastatina 40 mg dnevno.

Primarni ishod je bio kompozit velikih kardiovaskularnih događaja uključujući kardiovaskularnu smrt, kiruršku zamjenu aortalnog zaliska, kongestivno zatajenje srca kao rezultat progresije AS, ne fatalni infarkt miokarda, aortokoronarno premoštenje (CABG), perkutanu koronarnu intervenciju (PCI), hospitalizaciju zbog nestabilne angine i nehemoragični moždani udar. Ključni sekundarni ishodi bili su kompoziti podskupina kategorija primarnih ishoda.

U usporedbi s placebom, ezetimib/simvastatin 10/40 mg nije značajno smanjio rizik velikih kardiovaskularnih događaja. Primarni ishod pojavio se u 333 bolesnika (35,3 %) u skupini ezetimib/simvastatin i u 355 bolesnika (38,2 %) u skupini koja je primala placebo (omjer rizika u skupini ezetimib/simvastatin, 0,96; 95 % interval pouzdanosti, 0,83 do 1,12;  $p=0,59$ ). Zamjena aortalnog zaliska provedena je u 267 bolesnika (28,3 %) u skupini ezetimib/simvastatin i u 278 bolesnika (29,9 %) u skupini koja je dobivala placebo (omjer rizika, 1,00; 95 % interval pouzdanosti, 0,84 do 1,18;  $p=0,97$ ). Manje je bolesnika imalo ishemijske kardiovaskularne događaje u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin ( $n=148$ ) nego u skupini koja je primala placebo ( $n=187$ ) (omjer rizika, 0,78; 95 % interval pouzdanosti, 0,63 do 0,97;  $p=0,02$ ), uglavnom zbog toga što je kod manjeg broja bolesnika provedeno aortokoronarno premoštenje.

Karcinom se češće javljao u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin (105 naspram 70,  $p = 0,01$ ). Kliničko značenje ovog nalaza nije jasno, jer se u većem ispitivanju SHARP ukupni broj bolesnika s bilo kojim nastalim karcinomom (438 u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin naspram 439 bolesnika u skupini koja je primala placebo) nije razlikovao. Osim toga, u ispitivanju IMPROVE-IT ukupan broj bolesnika s bilo kojom novom zloćudnom bolesti (853 u ezetimib/simvastatin grupi u odnosu na 863 u simvastatin grupi) nije se značajno razlikovao pa stoga ispitivanja SHARP ili IMPROVE-IT nisu mogla potvrditi nalaz ispitivanja SEAS.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja najviša koncentracija ezetimib-glukuronida u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže se unutar 1 do 2 sata, a ezetimiba za 4 do 12 sati.

Apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba nije moguće odrediti jer se spoj gotovo i ne otapa u vodenim medijima koji su pogodni za injiciranje.

Istodobna primjena hrane (obroci bogati mastima ili bez njih) nije utjecala na oralnu bioraspoloživost ezetimiba primjenjivanog kao Elanix tablete od 10 mg. Elanix se može uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Na proteine ljudske plazme veže se 99,7 % ezetimiba i 88 do 92 % ezetimib-glukuronida.

### Biotransformacija

Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II. faze) te se potom izlučuje putem žuči. U svih ispitivanih vrsta uočen je minimalan oksidativni metabolizam (reakcija I. faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid najvažniji su derivati lijeka otkriveni u plazmi. Ezetimib čini približno 10-20 %, a ezetimib glukuronid 80-90 % ukupnog lijeka u plazmi. Oba spoja sporo se uklanjaju iz plazme, a dokazana je i njihova značajna enterohepatička cirkulacija. Poluvijek ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi približno 22 sata.

### Eliminacija

Nakon peroralne primjene <sup>14</sup>C-ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupni ezetimib činio je približno 93 % ukupne radioaktivnosti u plazmi. U razdoblju od 10 dana oko 78 % radioaktivnosti pronađeno u fecesu, a oko 11 % u mokraći. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi nije se mogla izmjeriti.

### *Posebne populacije:*

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ezetimiba je slična kod djece  $\geq 6$  godina i kod odraslih. Farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju u dobi  $< 6$  godina nisu dostupni. Kliničko iskustvo s pedijatrijskim bolesnicima i adolescentima ograničeno je na bolesnike s HoFH, HeFH, ili sitosterolemijom.

#### Stariji bolesnici

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su približno 2 puta više kod starijih ( $\geq 65$  godina) nego kod mlađih (18 do 45 godina). Smanjenje LDL-kolesterola i profil neškodljivosti između starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom su usporedivi. Zbog toga kod starijih nije potrebno prilagođavati dozu.

#### Oštećenje jetre

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja AUC za ukupni ezetimib u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj 5 ili 6) porasla je oko 1,7 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U 14-dnevnom ispitivanju s višekratnim dozama (10 mg na dan) u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj 7 do 9), srednja AUC ukupnog ezetimiba bila je oko četiri puta veća na Dan 1 i Dan 14 u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s blagim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj  $> 9$ ), u tih se bolesnika Elanix ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

#### Oštećenje bubrega

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolesti bubrega (n=8; srednji klirens kreatinina  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), srednja AUC ukupnog ezetimiba porasla je oko 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima (n=9). Ovaj rezultat se ne smatra klinički značajnim. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Jedan naknadno uključen bolesnik u ovom ispitivanju (nakon presađivanja bubrega i na različitim lijekovima, uključujući ciklosporin) je imao 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

#### Spol

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su malo više (približno 20 %) u žena nego u muškaraca. Smanjenje LDL kolesterola i sigurnosni profil su usporedivi između žena i muškaraca liječenih ezetimibom. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka prema spolu.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba kod životinja nisu utvrdila postojanje ciljnih organa za toksične učinke. Kod pasa, koji su ezetimib primali četiri tjedna ( $\geq 0,03$  mg/kg na dan), koncentracija kolesterola u žuči žučnog mjehura porasla je za faktor od 2,5 do 3,5. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju s dozama do 300 mg/kg na dan kod pasa nije opaženo povećanje incidencije kolelitijaze ili drugih učinaka na jetru i žuč. Nije poznata važnost ovih podataka za ljude. Ne može se isključiti postojanje rizika od nastanka žučnih kamenaca povezanog s liječenjem lijekom Elanix.

U ispitivanjima istodobnog liječenja ezetimibom i statinima, uočeni toksični učinci mahom su se odnosili na one tipično povezane s primjenom statina. Neki od tih učinaka bili su izraženiji od onih zamijećenih u primjeni statina u monoterapiji. To se objašnjava farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u istodobnom liječenju. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. Kod štakora je miopatija uočena tek nakon njihova izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijske doze za ljude (približno 20 puta više od razine AUC za statine i 500 do 2000 puta više od razine AUC za aktivne metabolite).

U nizu *in vivo* i *in vitro* istraživanja, ezetimib davan kao monoterapija ili istodobno s nekim od statina nije pokazao genotoksični potencijal. Nalazi dugotrajnog ispitivanja kancerogenosti ezetimiba bili su negativni.

Ezetimib nije imao učinka na plodnost mužjaka ili ženki štakora, niti se pokazao teratogenim kod štakora ili zečeva te nije utjecao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio placentarnu barijeru kod skotnih štakorica i zečica koje su primale višekratne doze od 1000 mg/kg na dan. Istodobna primjena ezetimiba i statina nije bila teratogena kod štakora. Kod skotnih zečica opažen je manji broj skeletnih deformiteta (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralježaka).

Istodobna primjena ezetimiba s lovastatinom dovela je do embrioletalnih učinaka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat  
hipromeloza  
karmelozanatrij, umrežena  
celuloza, mikrokristalična  
natrijev laurilsulfat  
magnezijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Bočice:

Nakon prvog otvaranja: 9 mjeseci. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Blisteri: čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Bočice: spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.  
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Al/Al blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 i 100 (bolničko pakiranje) tableta.  
Bijeli HDPE spremnik zatvoren bijelim, sigurnosnim polipropilenskim zatvaračem s navojem i ugrađenom LDPE kapsulom sa silika gelom: 100 tableta i 250 tableta (bolničko pakiranje).  
Bijele do gotovo bijele HDPE bočice s polipropilenskim zatvaračem s indukcijskom toplinom zavarenom oblogom i dodatkom silika gela za sušenje zasebno dodanog u bočicu: 250 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb, Hrvatska

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-949302548

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

18.02.2014./19.01.2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11.05.2024.