

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ezoleta 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg ezetimiba (*ezetimibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Baltas kapsulas formas tabletes ar slīpām malām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Primāra hiperholesterinēmija

Ezoleta kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu) indicēts kā papildterapija diētai pacientiem ar primāru (heterozigotisku ģimenes un sporādisku) hiperholesterinēmiju, kuriem statīna monoterapija nav pietiekami efektīva.

Ezoleta monoterapija indicēta kā papildterapija diētai pacientiem ar primāru (heterozigotisku ģimenes un sporādisku) hiperholesterinēmiju, kuriem statīna lietošana nav piemērota, un pacientiem, kuri to nepanes.

Kardiovaskulāro notikumu novēršana

Ezoleta ir indicēts kardiovaskulāro notikumu riska samazināšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientiem ar koronāro sirds slimību (KSS) un ar akūto koronāro sindromu (AKS) anamnēzē, pievienojot jau esošai statīnu terapijai vai uzsākot vienlaicīgi ar statīniem.

Homozigotiska ģimenes hiperholesterinēmija (HoFH)

Ezoleta kopā ar statīnu indicēts kā papildterapija diētai pacientiem ar HoFH. Pacientiem var ordinēt vēl arī citu papildus terapiju (piemēram, ZBL aferēzi).

Homozigotiska sitosterolēmija (fitosterolēmija)

Ezoleta ir indicēts kā papildterapija diētai pacientiem ar homozigotisku ģimenes sitosterolēmiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pacientiem jāievēro atbilstoša lipīdu līmeni pazeminoša diēta, kas jāturpina arī Ezoleta lietošanas laikā.

Ieteicamā deva ir viena Ezoleta 10 mg tablete dienā. Ezoleta var lietot jebkurā diennakts laikā, kopā ar uzturu vai atsevišķi.

Ja Ezoleta ordinē papildus statīnam, jāturpina lietot vai nu parastā konkrētā statīna sākumdeva, vai jau

noteiktā augstākā statīna deva. Šādā gadījumā jāpārbauda norādījumi par konkrētā statīna devu un lietošanu.

Lietošana pacientiem ar koronāro sirds slimību un ar AKS notikumu anamnēzē

Papildus kardiovaskulāro notikumu samazināšanai pacientiem ar koronāro sirds slimību un ar AKS notikumu anamnēzē Ezoleta 10 mg var tikt lietots ar statīnu, ja pierādīts kardiovaskulārais ieguvums.

Lietošana vienlaikus ar žultsskābju sekvestrantiem

Ezoleta jālieto vai nu 2 stundas pirms vai 4 stundas pēc žultsskābju sekvestrantu lietošanas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar mēreniem **aknu darbības traucējumiem** (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagu (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) vai smagu aknu mazspēju (vairāk kā 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) ārstēšana ar Ezoleta nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Terapija jāuzsāk speciālista uzraudzībā.

Bērni un pusaudži ≥ 6 gadiem. Ezetimiba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no 6 līdz 17 gadiem, nav noteikti. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumi par devām nav izstrādāti.

Ja Ezoleta ordinē kopā ar statīnu, jāpārbauda norādījumi par statīna devu un lietošanu bērniem.

Bērni <6 gadiem: ezetimiba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem < 6 gadiem nav noteikti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles lieto iekšķīgi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Ja Ezoleta tiek kombinēts ar statīnu, lūdzu, izlasiet konkrētā statīna zāļu aprakstu.

Kombinēta Ezoleta un statīna terapija ir kontrindicēta grūtniecības un krūts barošanas laikā.

Ezoleta lietošana vienlaikus ar statīnu ir kontrindicēta pacientiem ar akūtu aknu slimību vai neskaidras cilmes pastāvīgi paaugstinātu seruma transamināžu līmeni.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Ezoleta tiek kombinēts ar statīnu, lūdzu, izlasiet konkrētā statīna zāļu aprakstu.

Aknu enzīmi

Kontrolētos pētījumos par vienlaicīgu lietošanu, kur pacienti saņēma ezetimibu kopā ar statīnu, novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu [NAR]).

Ja Ezoleta tiek kombinēta ar statīnu, jāveic aknu funkcionālie testi sākot ārstēšanu un saskaņā ar ieteikumiem statīna lietošanas gadījumā. (Skatīt 4.8. apakšpunktu)

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) pētījumā 18 144 pacienti ar koronāro sirds slimību un ar AKS notikumu anamnēzē tika randomizēti saņemt ezetimibu/simvastatīnu 10/40 mg dienā (n=9067) vai simvastatīnu 40 g dienā (n=9077). Apsekojuma laika mediāna bija 6,0 gadi, kuru laikā secīga transamināžu paaugstināšanās ($\geq 3 \times \text{NAR}$) bija 2,5% ezetimibam/simvastatīnam un 2,3% simvastatīnam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā vairāk nekā 9000 pacienti ar hronisku nieru slimību tika randomizēti, lai saņemtu ezetimibu 10 mg dienā kopā ar simvastatīnu 20 mg dienā (n=4650) vai placebo (n=4620) (vidējais novērošanas periods 4,9 gadi), secīgas transamināžu līmeņa paaugstināšanās sastopamības biežums ($\geq 3 \times \text{NAR}$) bija 0,7% ar ezetimiba un simvastatīna kombināciju un 0,6% ar placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Skeleta muskuļu sistēma

Ezetimiba pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par miopātijas un rabdomiolīzes gadījumiem. Lielākā daļa pacientu, kuriem novēroja rabdomiolīzi, lietoja statīnu kopā ar ezetimibu. Tomēr par rabdomiolīzi ļoti reti tiek ziņots ezetimiba monoterapijas gadījumā un, ļoti reti, ja ezetimibu lieto kopā ar tādām zālēm, kuru lietošana saistīta ar paaugstinātu rabdomiolīzes risku. Ja aizdomas par miopātiju pamato muskuļu simptomi vai to apstiprina kreatīna fosfokināzes (KFK) līmenis, kas vairāk kā 10 reizes pārsniedz NAR, nekavējoties jāpārtrauc Ezoleta, jebkura statīna un arī jebkuru zāļu, ko pacients lieto vienlaicīgi, lietošana. Visi pacienti, kuri uzsāk Ezoleta terapiju, jāinformē par miopātijas risku, un jābrīdina nekavējoties ziņot par pēkšņām, nenoskaidrotas izcelsmes muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

IMPROVE-IT pētījumā 18 144 pacienti ar koronāro sirds slimību un ar AKS notikumu anamnēzē tika randomizēti saņemt ezetimibu/simvastatīnu 10/40 mg dienā (n=9067) vai simvastatīnu 40 mg dienā (n=9077). Apsekošanas laika mediāna bija 6,0 gadi, kuru laikā miopātijas incidence bija 0,2% ezetimiba/simvastatīna grupā un 0,1% simvastatīna grupā, miopātiju definējot kā neizskaidrotu muskuļu vājumu vai sāpes ar seruma KK ≥ 10 reizes NAR vai KK ≥ 5 un < 10 reizes NAR divos secīgos mērījumos. Rabdomiolīzes incidence bija 0,1% ezetimiba/simvastatīna grupā un 0,2% simvastatīna grupā, rabdomiolīzi definējot kā neizskaidrotu muskuļu vājumu vai sāpes ar seruma KK ≥ 10 reizes NAR ar pierādījumiem par nieru bojājumu, NAR ≥ 5 un < 10 reizes NAR divos secīgos mērījumos ar pierādījumiem par nieru bojājumu vai KK $\geq 10\,000$ IU/l bez pierādījumiem par nieru bojājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā, kurā vairāk nekā 9000 pacienti ar hronisku nieru slimību tika randomizēti, lai saņemtu ezetimibu 10 mg dienā kopā ar simvastatīnu 20 mg dienā (n=4650) vai placebo (n=4620) (vidējais *follow-up* periods 4,9 gadi), miopātijas/rabdomiolīzes sastopamības biežums bija 0,2% ar ezetimiba un simvastatīna kombināciju un 0,1% ar placebo. (Skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav zināmas pastiprinātas ezetimiba iedarbības sekas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc Ezoleta nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ezetimiba efektivitāte un drošums, lietojot pacientiem vecumā no 6 līdz 10 gadiem, ar heterozigotu ģimenes vai sporādisku hiperholesterinēmiju tika pētīts 12 nedēļu ilgā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā. Ezetimiba ietekme uz ārstēšanu, kas ilgāka par 12 nedēļām, šajā vecuma grupā nav pētīta (skatīt 4.2, 4.8, 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ezetimibs nav pētīts pacientiem līdz 6 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ezetimiba un simvastatīna vienlaikus lietošanas efektivitāte un drošums, lietojot pacientiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem, ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju tika pētīts kontrolētā klīniskajā pētījumā pusaudžiem zēniem (II vai augstāku pakāpi pēc Tannera klasifikācijas) un meitenēm, kurām jau vismaz vienu gadu ir menstruācijas.

Šajā ierobežotā kontrolētā pētījumā kopumā netika konstatēta ietekme uz pusaudžu zēnu vai meiteņu augšanu vai dzimumnobriedumu, vai jebkādu ietekmi uz menstruālā cikla garumu meitenēm. Tomēr ezetimība ietekme uz augšanu un dzimumnobriedumu nav pētīta ārstēšanai, kas ilgāka par 33 nedēļām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ezetimība drošums un efektivitāte, lietojot kopā ar simvastatīnu devās, kas pārsniedz 40 mg dienā, bērniem vecumā no 10 līdz 17 gadiem, nav pētīta.

Ezetimība drošums un efektivitāte, lietojot kopā ar simvastatīnu, bērniem līdz 10 gadu vecumam, nav pētīta (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ilgtermiņa ezetimība terapijas efektivitāte, lai mazinātu mirstību un saslimstību pieaugušo vecumā, pacientiem līdz 17 gadu vecumam, nav pētīta.

Fibrāti

Nav noskaidrots ezetimība lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar fibrātiem. Ja pacientam, kurš lieto Ezoleta un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, jāveic žultspūšļa izmeklēšana un šī terapija jāpārtrauc (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Ciklosporīns

Ordinējot Ezoleta uz ciklosporīna lietošanas fona, jāievēro piesardzība. Jākontrolē ciklosporīna koncentrācija pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto Ezoleta un ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antikoagulanti

Ja Ezoleta ordinē kopā ar varfarīnu, citu kumarīna antikoagulantu vai fluindionu, attiecīgi jākontrolē *International Normalised Ratio (INR)* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pirmsklīniskos pētījumos novērots, ka ezetimībs neinducē citohroma P450 zāles metabolizējošos enzīmus. Starp ezetimību un zālēm, kuras, kā zināms, metabolizē citohromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 un 3A4 vai N-acetiltransferāze, nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

Klīniskos mijiedarbības pētījumos ezetimībs vienlaicīgas lietošanas laikā neietekmēja dapsona, dekstrometorfāna, digoksīna, perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glipizīda, tolbutamīda vai midazolāma farmakokinētiku. Cimetidīns, kas lietots kopā ar ezetimību, neietekmēja ezetimība bioloģisko pieejamību.

Antacīdie līdzekļi

Vienlaicīga antacīdo līdzekļu lietošana palēnina ezetimība uzsūkšanos, bet neietekmē tā bioloģisko pieejamību. Šī uzsūkšanās palēnināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Kolestiramīns

Vienlaicīga kolestiramīna lietošana samazina vidējo kopējā ezetimība (ezetimībs + ezetimība glikuronīds) laukumu zem līknes (AUC) par aptuveni 55%. Šī mijiedarbība Ezoleta pievienošanas dēļ kolestiramīnam var vājināt pakāpenisko zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) līmeņa pazemināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fibrāti

Ārstam jāzina, ka pacientiem, kuri lieto fenofibrātu un Ezoleta, iespējams holelitiāzes risks un žultspūšļa slimība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Vienlaikus fenofibrāta vai gemfibrozila lietošana nedaudz palielina kopējo ezetimība koncentrāciju

(aptuveni 1,5 un 1,7 reizes).

Ja pacientam, kurš lieto Ezoleta un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, jāveic žultspūšļa izmeklēšana un šī terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ezoleta lietošana kopā ar citiem fibrātiem nav pētīta.

Fibrāti var palielināt holesterīna izdali žultī, izraisot holelitiāzi. Pētījumos dzīvniekiem ezetimībs palielināja holesterīna daudzumu žultspūšļa žultī, bet ne visām dzīvnieku sugām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt litogēno risku, kas saistīts ar Ezoleta lietošanu terapijā.

Statīni

Ezetimību lietojot vienlaikus ar atorvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, lovastatīnu, fluvastatīnu vai rozuvastatīnu, klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību nenovēroja.

Ciklosporīns

Pētījumā ar astoņiem pacientiem pēc nieru pārstādīšanas, kam kreatinīna klīrenss bija > 50 ml/min un kas lietoja pastāvīgu ciklosporīna devu, viena 10 mg ezetimība deva 3,4 (2,3 – 7,9) reizes palielināja vidējo kopējā ezetimība AUC salīdzinājumā ar veselīem kontrolgrupas brīvprātīgajiem pacientiem citā pētījumā (n=17), kuri lietoja tikai ezetimību. Citā pētījumā pacientam ar pārstādītu nieri, kam bija smagi nieru darbības traucējumi un kas lietoja ciklosporīnu un daudzus citus medikamentus, kopējā ezetimība ekspozīcija, salīdzinājumā ar kontrolgrupas pacientiem, kuri lietoja tikai ezetimību, palielinājās 12 reizes. Krusteniska pētījuma divu periodu laikā divpadsmit veselīem brīvprātīgajiem, ordinējot pa 20 mg ezetimība 8 dienas vienlaicīgi ar ciklosporīna reizes devu pa 100 mg, 7. dienā vidēji par 15 % palielinājās ciklosporīna AUC (robežās no 10 % līdz 51% palielinājumam), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai ciklosporīna reizes devu pa 100 mg. Nav veikti kontrolēti pētījumi par ezetimība un ciklosporīna vienlaicīgas lietošanas ietekmi uz pacientiem ar nieru transplantātu. Jāievēro piesardzība, ja Ezoleta sāk lietot uz ciklosporīna fona. Pacientiem, kuri lieto Ezoleta un ciklosporīnu, jākontrolē ciklosporīna koncentrācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antikoagulanti

Pētījumā divpadsmit veselīem pieaugušiem vīriešiem, ordinējot vienlaicīgi ar ezetimību (10 mg vienu reizi dienā), netika novērota būtiska ietekme uz varfarīna biopieejamību un protrombīna laiku. Tomēr pēcmārketinga periodā ir bijuši ziņojumi par *International Normalised Ratio (INR)* pieaugumu pacientiem, kuri Ezoleta lietoja kopā ar varfarīnu vai fluindionu. Ja Ezoleta ordinē kopā ar varfarīnu vai citu kumarīna tipa antikoagulantu vai fluindionu, attiecīgi jākontrolē *INR* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ezoleta kopā ar statīnu ir kontrindicēts grūtniecības un barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lūdzu, lasiet konkrētā statīna zāļu aprakstu.

Grūtniecība

Ezoleta nedrīkst ordinēt grūtniecēm, ja vien tas nav noteikti nepieciešams. Nav klīnisku datu par Ezoleta lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimība lietošanu monoterapijas veidā nav iegūti tiešas vai netiešas kaitīgas ietekmes pierādījumi uz grūtniecību, embriofetālo attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ezoleta nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā. Ar žurkām veikti pētījumi rāda, ka ezetimībs izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai ezetimībs izdalās mātes pienā cilvēkam.

Fertilitāte

Nav pieejami klīnisko pētījumu dati par ezetimība ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Ezetimībs neietekmēja fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus jāievēro, ka ir ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā (no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes)

Līdz pat 112 nedēļas ilgos klīniskajos pētījumos 2396 pacienti lietoja tikai ezetimibu 10 mg dienā, 11 308 pacienti to lietoja kopā ar statīnu vai 185 pacienti - kopā ar fenofibrātu. Blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas. Ezetimiba lietotāju grupā novērotais kopējais blakusparādību biežums bija tāds pats kā placebo lietotāju grupā. Arī blakusparādību dēļ zāļu lietošanu ezetimiba un placebo lietotāju grupā pārtrauca vienādi daudz dalībnieku.

Ezetimibs monoterapijā vai vienlaikus ar statīnu.

Sekojošas blakusparādības tika novērotas pacientiem, kuri tika ārstēti ar ezetimibu (n=2396) un bija biežāk nekā placebo (n=1159) vai pacientiem, kuri tika ārstēti ar ezetimibu vienlaikus ar statīnu (n=11 308) un bija biežāk nekā ārstējot ar statīniem monoterapijā (n=9361). Pēcreģistrācijas periodā dati par blakusparādībām tika iegūti no ziņojumiem par ezetimibu, kas lietots monoterapijā vai kopā ar statīnu. Klīniskajos pētījumos novērotās ezetimiba blakusparādības (monoterapijā vai vienlaicīgi ar statīnu) vai pēcreģistrācijas periodā no ziņojumiem par ezetimibu, kas lietots atsevišķi vai kopā ar statīnu, uzskaitītas 1. tabulā. Šīs reakcijas raksturo orgānu sistēmas klase un biežums.

Blakusparādību biežums tiek klasificēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula.

Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Nav zināms	trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināms	paaugstināta jutība, tai skaitā izsitumi, nātrene, anafilakse un angioedēma
Metabolisma un barošanās traucējumi	
Retāk	samazināta apetīte
Psihiskie traucējumi	
Nav zināms	depresija
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	galvassāpes
Retāk	parestēzija
Nav zināms	reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	karstuma viļņi; hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	

Retāk	klepus
Nav zināms	aizdusa
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Bieži	sāpes vēderā; caureja; vēdera pūšanās
Retāk	dispepsija; gastroezofageālā atvīļņa slimība; slikta dūša; sausa mute; gastrīts
Nav zināms	pankreatīts; aizcietējums
Aknu un žultsceļu traucējumi	
Nav zināms	hepatīts, holelitiāze, holecistīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk	izsitumi; nieze; nātrene
Nav zināms	daudzformu eritēma
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	mialģija
Retāk	artralģija; muskuļu spazmas; sāpes kaklā; muguras sāpes; muskuļu vājums; sāpes ekstremitātēs
Nav zināms	miopātija/rabdomiolīze (skatīt 4.4 apakšpunktu)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	nogurums
Retāk	sāpes krūškurvī, sāpes; astēnija; perifērā tūska
Izmeklējumi	
Bieži	paaugstināts ALAT un/vai ASAT līmenis
Retāk	paaugstināts KFK līmenis asinīs; paaugstināts gamma-glutamilttransferāzes līmenis; izmaiņas aknu funkcionālo testu rādītājos

Ezetimiba lietošana kopā ar fenofibrātu

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi: sāpes vēderā (bieži).

Daudzcentru, dubultaklā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar jauktu hiperlipidēmiju, 625 pacienti tika ārstēti līdz 12 nedēļas ilgi un 576 pacienti – līdz pat 1 gadam. Šajā pētījumā 172 ar ezetimibu un fenofibrātu ārstētie pacienti pabeidza 12 nedēļu terapijas kursu un 230 ar ezetimibu un fenofibrātu ārstēto pacientu (tai skaitā 109 pacienti, kuri pirmajās 12 nedēļās saņēma tikai ezetimibu) pabeidza 1 gada terapijas kursu. Pētījuma dizains nebija veidots tā, lai starp terapijas grupām salīdzinātu retas blakusparādības. Klīniski nozīmīgas seruma transamināžu palielināšanās ($>3 \times \text{NAR}$, hronoloģiski) sastopamība (95 % CI) attiecīgi fenofibrāta monoterapijai un ezetimibu kopā ar fenofibrātu bija 4,5 % (1,9; 8,8) un 2,7 % (1,2; 5,4), piemērojot terapijas iedarbībai. Atbilstoši, holecistektomijas sastopamības biežums attiecīgi fenofibrāta monoterapijai un ezetimibam kopā ar fenofibrātu bija 0,6 % (0,0; 3,1) un 1,7 % (0,6; 4,0) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (no 6 līdz 17 gadu vecumam)

Pētījumā, kur tika iekļauti bērni (no 6 līdz 10 gadu vecumam) ar heterozigotu ģimenes vai sporādisku hiperholesterinēmiju (n=138), 1,1% (1 pacientam) pacientiem ezetimiba grupā tika novērota ALAT un/vai ASAT paaugstināšanās ($\geq 3 \times \text{NAR}$, secīgi), salīdzinot ar 0% placebo grupā. KFK paaugstināšanās ($\geq 10 \times \text{NAR}$) netika novērota. Netika ziņots par miopātijas gadījumiem.

Atsevišķā pētījumā, kur tika iekļauti pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam) ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju (n=248), 3 % (4 pacientiem) pacientiem ezetimiba/simvastatīna grupā tika novērota ALAT un/vai ASAT paaugstināšanās ($\geq 3 \times \text{NAR}$), salīdzinot ar 2 % (2 pacientiem) pacientu

simvastatīna monoterapijas grupā; šie rādītāji attiecīgi bija 2 % (2 pacienti) un 0 % KFK paaugstināšanās ($\geq 10 \times \text{NAR}$). Netika ziņots par miopātijas gadījumiem.

Pētījumu dizaini nebija piemēroti reti sastopamu blakusparādību salīdzināšanai.

Pacienti ar koronāro sirds slimību un ar AKS notikumu anamnēzē

IMPROVE-IT pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu), ietverot 18 144 pacientus, kas tika ārstēti ar vai nu ezetimibu/simvastatīnu 10/40 mg ($n=9067$, no kuriem 6% deva titrējot palielināta līdz 10/80 mg ezetimiba/simvastatīna) vai simvastatīnu 40 mg ($n=9077$, no kuriem 27% deva, titrējot tika palielināta līdz 80 mg simvastatīna), drošuma profili bija vienādi apsekošanas laikā ar mediānu 6,0 gadi. Pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ bija 10,6% pacientiem, kuri ārstēti ar ezetimibu/simvastatīnu, un 10,1% pacientiem, kuri ārstēti ar simvastatīnu. Miopātijas incidence bija 0,2% ezetimiba/simvastatīna grupā un 0,1% simvastatīna grupā, miopātiju definējot kā neizskaidrotu muskuļu vājumu vai sāpes ar seruma KK ≥ 10 reizes NAR vai KK ≥ 5 un < 10 reizes NAR divos secīgos mērījumos. Rabdomiolīzes incidence bija 0,1% ezetimiba/simvastatīna grupā un 0,2% simvastatīna grupā, rabdomiolīzi definējot kā neizskaidrotu muskuļu vājumu vai sāpes ar seruma KK ≥ 10 reizes NAR ar pierādījumiem par nieru bojājumu, NAR ≥ 5 un < 10 reizes NAR divos secīgos mērījumos ar pierādījumiem par nieru bojājumu vai KK $\geq 10\ 000$ IU/l bez pierādījumiem par nieru bojājumu. Secīgi paaugstinātu transamināžu ($\geq 3 \times \text{NAR}$) incidence bija 2,5% ezetimiba/simvastatīna grupā un 2,3% simvastatīna grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par blakusparādībām, kas saistītas ar žultspūsli, ziņots 3,1% vs. 3,5% pacientu attiecīgi ezetimiba/simvastatīna un simvastatīna grupā. Stacionēšanas holecistektomijai incidence bija 1,5% abās ārstēšanas grupās. Vēzis (definēts kā jebkura jauna malignitāte) pētījuma laikā tika diagnosticēts attiecīgi 9,4% vs. 9,5%.

Pacienti ar hronisku nieru slimību

SHARP (Study of Heart and Renal Protection) pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu), kurā tika iekļauti vairāk nekā 9000 pacienti, kas tika ārstēti ar vai nu ezetimibu 10 mg un simvastatīna 20 mg fiksētu devu kombināciju dienā ($n=4650$) vai placebo ($n=4620$), drošuma profils bija salīdzināms vidēji 4,9 gadu ilgā novērošanas periodā. Šajā pētījumā tika apkopotas tikai nopietnas blakusparādības un lietošanas pārtraukšana jebkuras blakusparādības dēļ. Lietošanas pārtraukšanas gadījumu skaits blakusparādību dēļ bija salīdzināms (10,4% ar ezetimiba un simvastatīna kombināciju ārstētiem pacientiem, 9,8% ar placebo ārstētiem pacientiem). Miopātijas/rabdomiolīzes biežums bija 0,2% ar ezetimibu un simvastatīna kombināciju ārstētiem pacientiem un 0,1% ar placebo ārstētiem pacientiem. Sekojošu transamināžu līmeņa palielināšanos ($> 3 \times \text{NAR}$) novēroja 0,7 % ar ezetimibu un simvastatīna kombināciju ārstēto pacientu un 0,6 % ar placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šajā pētījumā nenovēroja statistiski nozīmīgu specifisku blakusparādību skaita pieaugumu, tai skaitā ļaundabīgo audzēju (9,4 % ar ezetimibu un simvastatīna kombināciju, 9,5 % ar placebo), hepatīta, holecistektomijas vai komplikāciju saistītas ar žultsakmeņiem vai pankreatītu.

Laboratoriskie raksturlielumi

Kontrolētos klīniskajos monoterapijas pētījumos klīniski nozīmīgas seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās (ALAT un/vai ASAT $\geq 3 \times \text{NAR}$) biežums ezetimiba (0,5%) un (0,3%) lietotāju grupās bija līdzīgs. Vienaicīgas lietošanas pētījumos biežums bija 1,3% ar ezetimibu un statīnu ārstētiem pacientiem un 0,4% tikai ar statīnu ārstētiem pacientiem. Šī paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, tā nebija saistīta ar holestāzi, un raksturlielumi pēc terapijas pārtraukšanas vai arī ārstēšanas gaitā normalizējās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par KFK $> 10 \times \text{NAR}$ 4 no 1674 (0,2%) pacientu, kuri lietoja ezetimibu, salīdzinot ar 1 no 786 (0,1%) pacientu, kuri saņēma placebo, un 1 no 917 (0,1%) pacientu, kuriem nozīmēja ezetimibu un statīnu, salīdzinot ar 4 no 929 (0,4%), kuri lietoja tikai statīnu. Netika novēroti miopātijas vai rabdomiolīzes gadījumi, ko izraisīja ezetimibs, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, kuri lietoja placebo vai tikai statīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos, lietojot ezetimibu pa 50 mg dienā 15 veseliem indivīdiem 14 dienas vai pa 40 mg/dienā 18 pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju 56 dienas, panesamība kopumā bija laba. Dzīvniekiem toksisku ietekmi nenovēroja pēc vienas perorālas 5000 mg/kg ezetimiba devas žurkām un pelēm, un 3000 mg/kg devas suņiem.

Tika ziņots par dažiem ezetimiba pārdozēšanas gadījumiem; visbiežāk bez nevēlamām blakusparādībām. Novērotā blakusparādības nebija nopietnas. Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi lipīdu līmeni modificējošie līdzekļi, ATĶ kods: C10AX09

Darbības mehānisms

Ezoleta pieder pie jaunas lipīdu līmeni pazeminošu savienojumu grupas, kas selektīvi inhibē holesterīna un radniecīgu augu sterolu uzsūkšanos zarnās. Ezoleta ir aktīvs pēc perorālas lietošanas, tā darbības mehānisms atšķiras no citu grupu holesterīna līmeni pazeminošo līdzekļu (piemēram, statīnu, žultsskābju sequestrantu [rezīnu], fibrīnskābes atvasinājumu un augu sterolu) darbības mehānisma. Ezoleta mērķis molekulārā līmenī ir sterolu transportieris, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), kas atbild par holesterīna un fitosterolu uzsūkšanos zarnās.

Ezetimibs lokalizējas tievo zarnu skropstiņepitēlijā un kavē holesterīna uzsūkšanos, mazinot intestinālā holesterīna piegādi aknām. Statīni mazina holesterīna sintēzi aknās, un kopā šie atšķirīgie darbības mehānismi papildinoši pazemina holesterīna līmeni. Molekulārais darbības mehānisms nav pilnībā izprasts. Divu nedēļu klīniskā pētījumā pacientiem ar hiperholesterinēmiju ezetimibs kavēja holesterīna uzsūkšanos zarnās par 54% salīdzinājumā ar placebo.

Farmakodinamiskā iedarbība

Veiktas pirmsklīnisko pētījumu sērijas, lai noteiktu ezetimiba selektivitāti holesterīna uzsūkšanās kavēšanā. Ezetimibs kavēja [14C]-holesterīna uzsūkšanos, neietekmējot triglicerīdu, taukskābju, žultsskābju, progesterona, etinilestradiola, kā arī taukos šķīstošo A un D vitamīnu uzsūkšanos.

Epidemioloģiskos pētījumos noskaidrots, ka kardiovaskulārā saslimstība un mirstība tieši atkarīga no kopējā H un ZBL-H līmeņa un apgriezti atkarīga no ABL-H līmeņa.

Ezoleta lietošana ar statīnu ir efektīva kardiovaskulāro notikumu riska samazināšanai pacientiem ar koronāro sirds slimību un ar AKS notikumu anamnēzē.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kontrolētos klīniskajos pētījumos ezetimibs vai nu monoterapijā vai lietojot vienlaikus ar statīnu nozīmīgi pazemināja kopējā holesterīna (kopējā H), zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H), B apolipoproteīna (Apo B) un triglicerīdu (TG) līmeni un paaugstināja augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni pacientiem ar hiperholesterinēmiju.

Primāra hiperholesterinēmija

Dubultaklā, ar placebo kontrolētā 8 nedēļu pētījumā 769 pacientiem ar hiperholesterinēmiju, kas jau saņēma statīna monoterapiju un nebija iesaistīti nacionālajā izglītojošajā programmā par holesterīnu (NCEP) un kam mērķa raksturlielums bija ZBL-H (2,6 – 4,1 mmol/l [100 – 160 mg/dl] atkarībā no sākotnējiem raksturlielumiem), tika nejaušināti iedalīti 10 mg ezetimiba vai placebo terapijai papildus statīna terapijai.

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar statīnu un kam sākotnēji nebija ZBL-H mērķa raksturlieluma (~82 %), daudz vairāk pacientu, kuriem tika ordinēts ezetimibs, sasniedza savu ZBL-H mērķa raksturlielumu pētījuma beigās salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo – attiecīgi 72% un 19%. Atbilstošā ZBL-H līmeņa pazemināšanās stipri atšķīrās (attiecīgi 25% un 4% ezetimiba un placebo lietotājiem). Turklāt ezetimibs, kas lietots papildus statīna terapijai, salīdzinājumā ar placebo nozīmīgi pazemināja kopējā H, Apo B, TG līmeni un paaugstināja ABL-H līmeni. Ezetimibs vai placebo, lietots papildus statīna terapijai, mazināja C reaktīvā proteīna daudzumu attiecīgi par 10% un 0% salīdzinājumā ar sākotnējo daudzumu.

Divos dubultaklos, nejaušinātos, ar placebo kontrolētos 12 nedēļu pētījumos 1719 pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju 10 mg ezetimiba nozīmīgi pazemināja kopējā H (13%), ZBL-H (19%), Apo B (14%) un TG (8%) līmeni un paaugstināja ABL-H (3%) līmeni salīdzinājumā ar placebo. Turklāt ezetimibs neietekmēja taukos šķīstošo A, D un E vitamīnu koncentrāciju plazmā, kā arī protrombīna laiku, un, tāpat kā citi lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi, netraucēja virsnieru steroīdhormonu produkciju.

Daudzcentru, dubultaklā, kontrolētā klīniskajā pētījumā (ENHANCE) tika randomizēti 720 pacienti ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju, lai 2 gadus saņemtu ezetimibu 10 mg kombinācijā ar simvastatīnu 80 mg (n=357) vai simvastatīnu 80 mg (n=363). Pētījuma primārais mērķis bija izpētīt ezetimiba/simvastatīna kombinētās terapijas ietekmi uz miega artērijas intīmas un vidējā slāņa biezumu (IMT - *intima-media thickness*) salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Šī neīstā marķiera ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību joprojām nav pierādīta.

Primārais mērķa kritērijs, izmaiņas vidējā IMT visu sešu karotīdu segmentos, mērot ar B-režīma ultraskaņu, starp abām terapijas grupām būtiski neatšķīrās (p=0,29). Lietojot ezetimibu 10 mg kombinācijā ar simvastatīnu 80 mg vai simvastatīnu 80 mg monoterapijā, divu gadu pētījuma laikā intīmas un vidējā slāņa biezums palielinājās attiecīgi par 0,0111 mm un 0,0058 mm (sākotnējais vidējais karotīdu IMT attiecīgi bija 0,68 mm un 0,69 mm).

Ezetimibs 10 mg kombinācijā ar simvastatīnu 80 mg ievērojami vairāk nekā simvastatīns 80 mg samazināja ZBL-H, kopējo H, Apo-B un triglicerīdus. ABL-H procentuālais pieaugums bija līdzīgs abās terapijas grupās. Ar ezetimiba 10 mg un simvastatīna 80 mg kombināciju ziņotās blakusparādības bija saskaņā ar tās zināmo drošuma profilu.

Pediatriskā populācija

Daudzcentru, dubultaklā, kontrolētā pētījumā 138 pacienti (59 zēni un 79 meitenes), vecumā no 6 līdz 10 gadiem (vidējais vecums 8,3 gadi) ar heterozigotu ģimenes vai sporādisku hiperholesterinēmiju (HeGH) ar sākotnējo ZBL-H līmeni no 3,74 līdz 9,92 mmol/l, tika randomizēti, lai 12 nedēļas saņemtu vai nu ezetimibu 10 mg, vai placebo.

12. nedēļā ezetimibs būtiski samazināja kopējo holesterīna līmeni (-21% vs. 0%), ZBL-H (-28% vs. -1%), Apo-B (-22% vs. -1%), un ne-ABL-H (-26% vs. 0%) salīdzinot ar placebo. TG un ABL-H rādītāji abās terapijas grupās bija līdzīgi (attiecīgi, -6% vs. +8%, un +2% vs. +1%).

Daudzcentru, dubultaklā, kontrolētā pētījumā 142 zēniem (Tannera pakāpe II vai augstāka) un 106 meitenēm, kurām jau sākušās menstruācijas, vecumā no 10 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 14,2 gadi), ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju (HeGH), kur sākumstāvokļa ZBL-H līmenis ir robežās no 4,1 līdz 10,4 mmol/l tika randomizēti 6 nedēļas saņemt vai nu ezetimibu 10 mg kombinācijā ar simvastatīnu (10, 20 vai 40 mg), vai simvastatīna monoterapiju (10, 20 vai 40 mg),

nākamās 27 nedēļas lietojot vienlaikus ezetimibu un 40 mg simvastatīna vai 40 mg simvastatīna monoterapiju, un atklātā fāzē nākamās 20 nedēļas vienlaikus lietojot ezetimibu un simvastatīnu (10, 20 vai 40 mg).

6. nedēļā, lietojot ezetimibu vienlaikus ar simvastatīnu (visas devas), būtiski samazinājās kopējā H (38% vs 26%), ZBL-H (49% vs 34%), Apo B (39% vs 27%) un ne ABL-H (47% vs 33%) līmenis salīdzinājumā ar simvastatīna (visas devas) monoterapiju. TG un ABL-H rādītāji abās terapijas grupās bija līdzīgi (attiecīgi, -17 % vs -12 % un +7 % vs +6 %). 33. nedēļā rezultāti atbilst 6. nedēļas rezultātiem un daudz vairāk pacientu, kuri saņēma ezetimibu un 40 mg simvastatīnu (62%) sasniedza NCEP AAP ideālo mērķi ZBL-H (< 2.8 mmol/L [110 mg/dL]) salīdzinājumā ar tiem, kuri saņēma 40 mg simvastatīna (25%). 53. nedēļā, atklātās fāzes pagarinājuma beigās, lipīdu raksturlielumi saglabāja savu iedarbību.

Nav pētīts drošums un efektivitāte bērniem no 10 līdz 17 gadu vecumam, ja ezetimibu lieto kopā ar simvastatīna devām, kas pārsniedz 40 mg dienā. Ezetimiba lietošanas kopā ar simvastatīnu drošums un efektivitāte nav pētīta bērniem <10 gadu vecumam.

Nav pētīta ilgstošas terapijas efektivitāte pacientiem, kuri jaunāki par 17 gadiem, lai novērtētu, vai ezetimibs samazina saslimstību un mirstību šiem pacientiem pieaugušo vecumā.

Kardiovaskulāro notikumu novēršana

The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) pētījums bija daudzcentru, nejaušināts, dubultakls, ar aktīvo vielu kontrolēts pētījums, kurā iekļauti 18 144 pacienti 10 dienu laikā pēc stacionēšanas ar akūtu koronāru sindromu (AKS; vai nu akūts miokarda infarkts [MI], vai nestabila stenokardija [NS]). Pacientiem ZBL-H bija ≤125 mg/dl (≤3,2 mmol/l) AKS notikuma laikā, ja viņi nelietoja lipīdus samazinošu terapiju, vai ≤100 mg/dl (≤2,6 mmol/l), ja viņi bija saņēmuši lipīdus samazinošu terapiju. Visi pacienti tika nejaušināti attiecībā 1:1 saņemt ezetimibu/simvastatīnu 10/40 mg (n=9067) vai simvastatīnu 40 mg (n=9077) un apsekoti ar laika mediānu 6,0 gadi.

Pacientu vidējais vecums bija 63,6 gadi; 76% bija vīrieši, 84% bija eiropēidās rases un 27% bija diabēts. Vidējā ZBL-H vērtība notikuma laikā, uzsākot pētījumu, bija 80 mg/dl (2,1 mmol/l) tiem, kuri saņēma lipīdus samazinošu terapiju (n=6390), un 101 mg/dl (2,6 mmol/l) tiem, kuri iepriekš nelietoja lipīdus samazinošu terapiju (n=11594). Pirms stacionēšanas ar iekļauto AKS notikumu, 34% pacientu lietoja statīnu terapiju. Pēc viena gada pacientiem, kuri turpināja terapiju, vidējais ZBL-H bija 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) ezetimiba/simvastatīna grupā un 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) simvastatīna monoterapijas grupā. Lipīdu vērtības galvenokārt noteiktas pacientiem, kuri turpināja lietot pētījuma terapiju.

Primārais galauztādījums bija salikts, ietverot kardiovaskulāro nāvi, nozīmīgos koronāros notikumus (NKN; kas definēti kā nefatāls miokarda infarkts, reģistrēta nestabila stenokardija, kam nepieciešama stacionēšana, vai jebkura koronārā revaskularizācijas procedūra, kas veikta vismaz 30 dienas pēc nejaušinātās terapijas nozīmēšanas) un nefatālu insultu. Pētījums parādīja, ka ārstēšana ar ezetimibu, pievienojot simvastatīnam, sniedza papildus ieguvumu, samazinot primāro salikto galauztādījumu – kardiovaskulāro nāvi, NKN un nefatālu insultu -, salīdzinot ar simvastatīnu vienu pašu (relatīvā riska samazinājums 6,4%, p=0,016). Primārais galauztādījums notika 2572 no 9067 pacientiem (7 gadu Kaplāna-Meijera [KM] biežums 32,72%) ezetimiba/simvastatīna grupā un 2742 no 9077 pacientiem (7 gadu KM biežums 34,67%) tikai simvastatīna grupā. (Skatīt 1. attēlu un 2. tabulu.) Gaidāms, ka šis papildus ieguvums būs tāds pats kā, lietojot vienlaikus ar citiem statīniem, kam pierādīta efektivitāte kardiovaskulāro notikumu riska samazināšanā.

Kopējā mirstība bija nemainīga šajā augsta riska grupā (skatīt 2. tabulu).

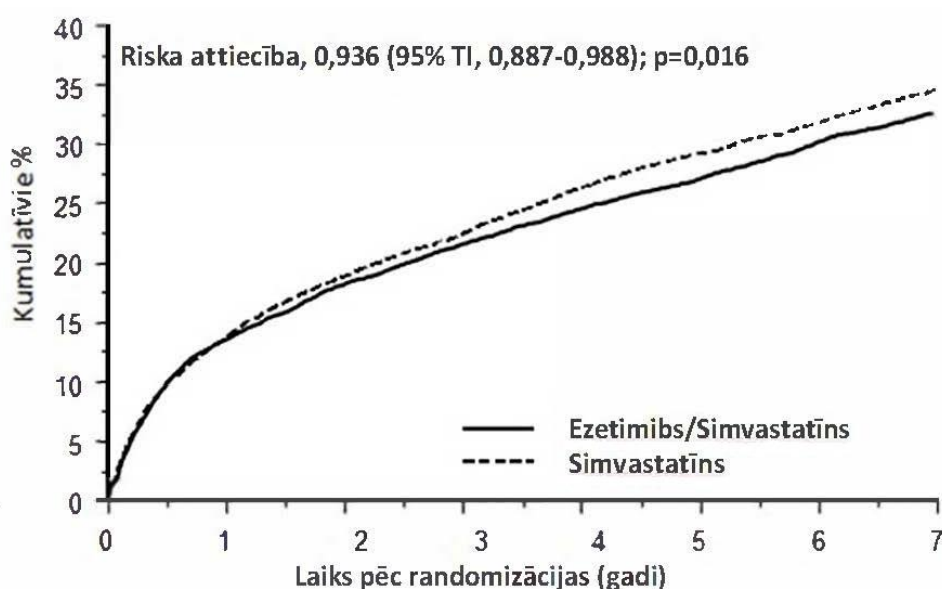
Tika novērots vispārējais ieguvums visa veida insultiem, tomēr bija hemorāģisku insultu gadījumu mazs nenožīmīgs pieaugums ezetimiba/simvastatīna grupā, salīdzinot ar simvastatīnu vienu pašu (skatīt 2. tabulu).

Hemorāģisku insultu risks, lietojot ezetimibu kombinācijā ar augstākās efektivitātes statīniem netika novērtēts ilgtermiņa pētījumos.

Ārstēšanas efektivitāte ar ezetimibu/simvastatīnu parasti bija nemainīga kopējos rezultātos daudzās apakšgrupās, ieskaitot dzimumu, vecumu, rasi, cukura diabēta anamnēzi, sākotnējos lipīdu rādītājus, iepriekšējo statīnu terapiju, iepriekšēju insultu un hipertensiju.

1. attēls.

Ezetimiba/simvastatīna ietekme uz primāro salikto galauztādījumu – kardiovaskulāro nāvi, nozīmīgajiem koronārajiem notikumiem vai nefatālu insultu



Riska pacienti							
Ezetimibs/simvastatīns	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301
Simvastatīns	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284

2. tabula.

Nozīmīgie kardiovaskulārie notikumi atkarībā no ārstēšanas grupas visiem nejaušinātajiem pacientiem IMPROVE-IT pētījumā

Rezultāts	Ezetimibs/Simvastatīns 10/40 mg ^a		Simvastatīns 40 mg ^b		Riska attiecība (95% CI)	p- vērtība
	(n=9067)		(n=9077)			
	n	K-M % ^c	n	K-M % _c		
Primārais saliktais efektivitātes gala uzstādījums						
(KV nāve, nozīmīgie koronārie notikumi un nefatāls insults)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Sekundārais saliktais efektivitātes gala uzstādījums						
KSS nāve, nefatāls MI, akūta koronāra revaskularizācija pēc 30 dienām	1322	17,52%	1448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
NKN, nefatāls insults, nāve (visu cēlonu izraisīta)	3089	38,65%	3246	40,25%	0,948 (0,903,	0,035

					0,996)	
KV nāve, nefatāls MI, nestabila stenokardija, kam nepieciešama stacionēšana, jebkura revaskularizācija, nefatāls insults	2716	34,49%	2869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Primārā saliktā galauztādījuma komponenti un izvēlēti efektivitātes galauztādījumi (pirmreizēji notikumi jebkurā laikā)						
Kardiovaskulārā nāve	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Nozīmīgie koronārie notikumi:						
Nefatāls MI	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Nestabila stenokardija, kam nepieciešama stacionēšana	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronārā revaskularizācija pēc 30 dienām	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Nefatāls insults	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Visi MI (fatāli un nefatāli)	977	13,13%	1118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Visi insulti (fatāli un nefatāli)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Ne-hemorāģisks insults ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorāģisks insults	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Jebkura cēloņa izraisīta nāve	1215	15,36%	1231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

^a 6% deva titrējot tika palielināta līdz ezetimībam/simvastatīnam 10/80 mg.

^b 27% deva titrējot tika palielināta līdz simvastatīnam 80 mg.

^c Kaplāna-Meijera metode pēc 7 gadiem.

^d ietver išēmisku insultu vai nenoteikta veida insultu.

Nozīmīgu vaskulāru notikumu profilakse pacientiem ar hronisku nieru slimību (HNS)

SHARP (Study of Heart and Renal Protection) pētījums bija daudznacionāls, randomizēts, placebo kontrolēts, dubultakls pētījums 9438 pacientiem ar hronisku nieru slimību, no kuriem trešā daļa pētījuma sākumā bija dialīzes pacienti. Kopumā 4650 pacientu lietoja ezetimība 10 mg un simvastatīna 20 mg fiksētu devu kombināciju un 4620 lietoja placebo, vidējais novērošanas periods bija 4,9 gadi. Pacientu vidējais vecums bija 62 gadi un 63 % no tiem bija vīrieši, 72 % - baltās rases, 23 % ar diabētu, un pacientiem, kuriem netika veikta dialīze vidējais aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGfā) bija 26,5 ml/min/1,73 m². Attiecībā uz lipīdu līmeni iekļaušanas kritēriji netika noteikti. Vidējais ZBL-H sākumā bija 108 mg/dl. Pēc viena gada, ieskaitot pacientus, kuri vairs nelietoja pētījuma zāles, ZBL-H lietojot simvastatīnu 20 mg vienu pašu bija samazinājies par 26 % un par 38 % lietojot ezetimība 10 mg un simvastatīna kombināciju, salīdzinot ar placebo.

SHARP protokolā aprakstītais primārais salīdzināmais rādītājs bija "nozīmīgu vaskulāro notikumu" (NVN; definēti kā nefatāls MI vai pēkšņa koronāra nāve, insults vai jebkāda revaskularizācijas procedūra) *ITT* (*intention-to-treat* – ar nolūku ārstēt) analīze tikai tiem pacientiem, kurus sākumā randomizēja ezetimiba un simvastatīna kombinācijas (n=4193) vai placebo (n=4191) grupās. Sekundārās analīzes ietvēra to pašu analizēto kompleksu, kas randomizēts pilnai kohortai (pētījuma sākumā vai pēc 1 gada) ar ezetimiba un simvastatīna kombināciju (n=4650) vai placebo (n=4620), kā arī šī kompleksa atsevišķās sastāvdaļas.

Primārā mērķa kritērija analīze liecināja, ka ezetimiba un simvastatīna kombinācija būtiski samazināja nozīmīgu vaskulāro notikumu risku (749 pacienti ar notikumiem placebo grupā un 639 pacienti – ezetimiba un simvastatīna kombinācijas grupā) ar 16 % relatīvā riska samazinājumu (p=0,001).

Tomēr šī pētījuma dizains neļāva atšķirt ezetimiba viena paša lomu nozīmīgu vaskulāro notikumu riska ievērojamā mazināšanā pacientiem ar HNS.

Atsevišķas NVN sastāvdaļas visiem randomizētajiem pacientiem ir uzskaitītas 3. tabulā. Ezetimiba un simvastatīna kombinācija ievērojami samazināja insulta un jebkādas revaskularizācijas risku, un ar nebūtiskām skaitliskām atšķirībām par labu ezetimiba un simvastatīna kombinācijai - nefatāla MI un pēkšņas koronāras nāves risku.

3. tabula. Nozīmīgi vaskulārie notikumi atbilstoši terapijas grupai visiem randomizētajiem pacientiem *SHARP*^a pētījumā

Rezultāts	Ezetimiba 10 mg un simvastatīna 20 mg kombinācija (n=4650)	Placebo (n=4620)	Riska koeficients (95% TI)	P-vērtība
Nozīmīgi kardiovaskulāri notikumi	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nefatāls MI	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Pēkšņa koronāra nāve	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Jebkurš insults	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemorāģisks insults	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorāģisks insults	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Jebkura revaskulizācija	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Nozīmīgi aterosklerotiski notikumi (NAN) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a *ITT* (*intention-to-treat* – ar nolūku ārstēt) analīzes visiem *SHARP* pacientiem, kuri randomizēti ar ezetimiba un simvastatīna kombināciju vai placebo, vai nu sākumā vai pēc 1 gada.

^b NAN; definēts kā nefatāla miokarda infarkta, pēkšņas koronāras nāves, nehemorāģiska insulta vai jebkādas revaskularizācijas apvienotie rādītāji.

ZBL holesterīna absolūtais samazinājums, kas panākts lietojot ezetimiba un simvastatīna kombināciju, bija mazāks pacientiem ar zemāku sākotnējo ZBL-H (<2,5 mmol/l) un pacientiem, kuriem sākotnēji tiek veikta dialīze, nekā citiem pacientiem, un, šajās divās grupās bija attiecīgi mazāks riska samazinājums.

Homozigotiska ģimenes hiperholesterinēmija (HoFH)

Dubultaklā, nejaušinātā 12 nedēļu pētījumā piedalījās 50 pacientu ar klīnisku un/vai genotipisku HoFH diagnozi, kas saņēma vai nu atorvastatīnu, vai simvastatīnu (40 mg) ar vienlaicīgu ZBL aferēzi vai bez. Ezoleta, lietots vienlaikus ar atorvastatīnu (40 vai 80 mg) vai simvastatīnu (40 vai 80 mg), nozīmīgi pazemināja ZBL-H līmeni – par 15% salīdzinājumā ar simvastatīna vai atorvastatīna devas palielināšanu monoterapijā no 40 līdz 80 mg.

Homozigotiska sitosterolēmija (fitosterolēmija)

Dubultaklā, placebo kontrolētā 8 nedēļu pētījumā 37 pacienti ar homozigotisku sitosterolēmiju tika randomizēti, lai saņemtu ezetimibu 10 mg (n=30) vai placebo (n=7). Daži pacienti saņēma citu ārstēšanu (piemēram, statīnus, sveķus). Ezetimibs nozīmīgi pazemināja divu svarīgāko augu sterolu – sitosterola un kampesterola – līmeni (attiecīgi par 21% un 24% salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni). Sitosterola līmeņa pazemināšanas ietekme uz sasilstību un mirstību šajā pacientu grupā nav zināma.

Aortas stenoze

SEAS Pētījums - aortas stenozes ārstēšana ar simvastatīnu un ezetimibu (*The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis - SEAS*), bija daudzcentru, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums ar vidējo ilgumu 4,4 gadi, ko veica 1873 pacientiem ar asimptomātisku aortas stenozi (AS) un dokumentēja ar Dopleru, mērot aortas maksimālo plūsmas ātrumu robežās no 2,5 līdz 4,0 m/sek. Tika iesaistīti tikai tādi pacienti, kuriem tika uzskatīts, ka, lai mazinātu aterosklerotisku kardiovaskulāro slimību risku, nav nepieciešama statīnu terapija. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu placebo vai vienlaikus ezetimibu 10 mg ar simvastatīnu 40 mg dienā.

Primārais mērķa kritērijs bija nozīmīgu kardiovaskulāro notikumu (NKN) salikums, kas sastāv no kardiovaskulāras nāves, aortas vārstuļa nomaiņas (AVR) operācijas, sastrēguma sirds mazspējas (CHF), kā rezultātā AS progresēšana, nefatāls miokarda infarkts, koronāro artēriju šuntēšana (CABG), perkutānā koronārā intervence (PCI), hospitalizācija sakarā ar nestabilu stenokardiju un nehemorāģisks insults. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija primārā mērķa kritērija notikumu kategoriju apakškategoriju salikums.

Salīdzinājumā ar placebo, ezetimibs/simvastatīns 10/40 mg būtiski nesamazināja NKN risku.

Primāro galarezultātu novēroja 333 pacientiem (35,3%) ezetimiba/simvastatīna grupā un 355 pacientiem (38,2%) placebo grupā (riska attiecība ezetimibs/ simvastatīns grupā 0,96; 95% ticamības intervāls 0,83 līdz 1,1; p=0,59). Aortas vārstuļa nomaiņa (AVR-aortic valve replacement) tika veikta 267 pacientiem (28,3%) ezetimiba/simvastatīna grupā un 278 pacientiem (29,9%) placebo grupā (riska attiecība 1,00; 95% ticamības intervāls 0,84 līdz 1,18; p=0,97). Mazāk pacientiem tika novēroti išēmiski kardiovaskulāri notikumi ezetimiba/simvastatīna grupā (n=148) nekā placebo grupā (n=187) (riska attiecība 0,78; 95% ticamības intervāls 0,63 līdz 0,97; p=0,02), galvenokārt tādēļ, ka bija mazāks pacientu skaits, kuriem tika veikta koronārās artērijas šuntēšana.

Ļaundabīgi audzēji biežāk attīstījās ezetimiba/simvastatīna grupā (105 vs 70; p=0,01). Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums ir neskaidrs, jo lielākā SHARP pētījumā pacientu ar jebkādu ļaundabīgo audzēju kopējais skaits (438 gadījumi ezetimiba/simvastatīna grupā, salīdzinot ar 439 gadījumiem placebo grupā) neatšķīrās. Papildus dati no IMPROVE-IT pētījuma par kopējo pacientu skaitu ar jebkuru jaunu malignitāti (853 gadījumi ezetimiba/simvastatīna grupā, salīdzinot ar 863 gadījumiem simvastatīna grupā) būtiski neatšķīrās, tādēļ SEAS pētījuma konstatējumus SHARP pētījums neapstiprina.

5.2. Farmakokinētiskās īpašībasUzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas ezetimībs strauji uzsūcas un lielā apmērā savienojas ar farmakoloģiski aktīvo fenola glikuronīdu (ezetimība glikuronīds). Vidējā maksimālā ezetimība glikuronīda koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1 – 2 stundās, bet ezetimība – 4 – 12 stundās. Ezetimība absolūtā bioloģiskā pieejamība nav nosakāma, jo savienojums praktiski nešķīst ūdens vidē, kas ir piemērota injekcijām.

Ja lieto ezetimība 10 mg tabletes, vienlaicīga uztura lietošana (daudz tauku saturoša vai beztauku maltīte) neietekmē ezetimība perorālo bioloģisko pieejamību. Ezoleta var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Izkliede

Ezetimībs un ezetimība glikuronīds attiecīgi 99,7% un 88 – 92% apjomā saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem.

Biotransformācija

Ezetimībs tiek metabolizēts primāri tievās zarnās un aknās glikuronīdu konjugācijas (2. fāzes reakcija) veidā ar turpmāku izdalīšanos ar žulti. Minimāls oksidatīvais metabolisms (1. fāzes reakcija) novērots visām pārbaudītām sugām. Ezetimībs un ezetimība glikuronīds ir svarīgākie plazmā atklātie zāļu lietošanas radītie savienojumi, kas veido attiecīgi aptuveni 10 – 20% un 80 – 90% kopējā zāļu daudzuma plazmā. Gan ezetimībs, gan ezetimība glikuronīds no plazmas tiek izvadīti lēni, vērojama nozīmīga enterohepatiska cirkulācija. Ezetimība un ezetimība glikuronīda pusperiods ir aptuveni 22 stundas.

Eliminācija

Pēc perorālas ¹⁴C-ezetimība (20 mg) lietošanas cilvēkam kopējais ezetimībs veidoja aptuveni 93% kopējās radioaktivitātes plazmā. Attiecīgi aptuveni 78% un 11% ievadītās radioaktivitātes izdalījās izkārnījumos un urīnā 10 dienu savākšanas periodā. Pēc 48 stundām plazmā vairs nebija nosakāma radioaktivitātes līmeņa.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Bērniem ≥ 6 gadiem un pieaugušajiem ezetimība farmakokinētika ir līdzīga. Farmakokinētiskie dati par 6 gadiem jaunāku bērnu grupā nav pieejami. Ir klīniska pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem ar HoGH, HeGH vai sitosterolēmiju.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem) salīdzinājumā ar jaunākiem (18 – 45 g.v.) kopējā ezetimība koncentrācija plazmā ir aptuveni divreiz augstāka. ZBL-H līmeņa pazemināšanās un drošuma raksturojums gados vecākiem un jauniem ar Ezoleta ārstētiem pacientiem ir līdzīgs. Tāpēc gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas 10 mg ezetimība devas lietošanas vidējais kopējā ezetimība laukums zem līknes (AUC) pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) palielinājās aptuveni 1,7 reizes salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem. 14 dienu daudzdevu pētījumā (10 mg dienā) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) kopējā ezetimība vidējais AUC 1. un 14. dienā bija aptuveni 4 reizes lielāks nekā veseliem cilvēkiem. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav zināms, kā pastiprināta ezetimība iedarbība iespaido pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) aknu darbības traucējumiem, tāpēc šiem pacientiem Ezoleta nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas 10 mg ezetimība devas lietošanas pacientiem ar smagu nieru slimību (n=8; vidējais KrKl $\leq 0,5$ ml/s/1,73 m² (30 ml/min/1,73 m²)) kopējā ezetimība vidējais AUC salīdzinājumā ar veseliem

cilvēkiem (n=9) palielinājās 1,5 reizes. Šis rezultāts netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Vēl vienam pacientam šajā pētījumā (pēc nieru pārstādīšanas, kurš saņēma daudz zāļu, tostarp ciklosporīnu) kopējā ezetimiba ekspozīcija bija 12 reizes lielāka.

Dzimums

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, kopējā ezetimiba koncentrācija plazmā ir nedaudz augstāka (par aptuveni 20%). ZBL-H līmeņa pazemināšanās un drošības raksturojums ar ezetimibu ārstētiem vīriešiem un sievietēm ir līdzīgs, tāpēc deva atkarībā no dzimuma nav jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimiba hronisko toksiskumu nav atklāti toksiskās ietekmes mērķorgāni. Četras nedēļas ar ezetimibu ārstētiem suņiem ($\geq 0,03$ mg/kg dienā) holesterīna koncentrācija žultspūšļa žultī palielinājās 2,5 – 3,5 reizes. Tomēr viena gada pētījumā ar suņiem, kas saņēma līdz 300 mg/kg dienā, nenovēroja biežāku holelitiāzi un citus hepatobiliārus traucējumus. Šo datu nozīme cilvēkam nav zināma. Litogēnisku risku, kas saistīts ar terapeitisku ezetimiba lietošanu, tomēr nevar pilnībā noliegt.

Vienlaicīgas lietošanas pētījumos ar ezetimibu un statīniem novērotā toksiskā ietekme galvenokārt bija tāda pati kā parasti statīnu lietošanas gadījumā. Dažu veidu toksiskā ietekme bija stiprāk izteikta nekā ārstējot tikai ar statīniem. To attiecina uz vienlaicīgās terapijas farmakokinētisko un farmakodinamisko mijiedarbību. Klīniskos pētījumos šādu mijiedarbību nenovēroja. Miopātija žurkām radās tikai pēc tādu devu lietošanas, kas radīja vairākkārt lielāku iedarbību nekā terapeitiskā deva cilvēkam (statīnu AUC bija apmēram 20 reižu lielāks un aktīvo metabolītu AUC bija apmēram 500 – 2000 reižu lielāks).

In vivo un *in vitro* pārbaūžu sērijās ezetimibs, lietots atsevišķi vai kopā ar statīniem, neizraisīja genotoksisku iedarbību. Ilgstošo ezetimiba kancerogēno testu rezultāti bija negatīvi. Ezetimibs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību, žurkām un trušiem tas nebija arī teratogēnisks un neietekmēja prenatalo un postnatālo attīstību. Ezetimibs vairākkārtējās devās pa 1000 mg/kg dienā grūsnām žurkām un trušiem šķērso placentas barjeru. Vienlaicīga ezetimiba un statīnu lietošana žurkām nebija teratogēniska. Grūsnām trusenēm novēroja nelielu skaitu skeleta deformāciju (saauguši krūškurvja un astes skriemeļi, samazināts astes skriemeļu skaits). Ezetimiba un lovastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja embrioletālu iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija laurilsulfāts

Povidons K30

Mannīts (E421)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Nātrija stearilfumarāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris (OPA/Al/PVH//Al): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletēm kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

09-0478

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 21. decembrī

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 04. decembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.