

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZETLİP 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ezetimib 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü) 55 mg

Sodyum lauril sülfat 2 mg

Kroskarmeloz sodyum 8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli oblong tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Primer Hiperkolesterolemi

Monoterapi

ZETLİP tek başına uygulandığında primer hiperkolesterolemik (heterozigot ailesel ve ailesel olmayan) hastalarda diyetle ek olarak yükselmiş total kolesterolün (toplam-K), düşük densiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve apolipoprotein B (Apo B)'nin düşürülmesinde endikedir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ile kombinasyon tedavisi

ZETLİP ile 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) birlikte uygulandığında primer (heterozigot ailesel ve ailesel olmayan) hiperkolesterolemik hastalarda diyetle ek olarak yükselmiş toplam-K'nın, (LDL-K) ve Apo B'nin düşürülmesinde endikedir.

Kardiyovasküler Hastalığın Önlenmesi

ZETLİP, devam eden statin tedavisine ilave edildiğinde veya tedaviye bir statin ile eş zamanlı başlatıldığında koroner kalp hastalığı (KKH) olan hastalarda kardiyovasküler olayların riskini azaltmak için endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoFH)

ZETLİP bir statin ile birlikte verildiğinde HoFH'li hastalarda diğer lipid düşürücü tedavilere (örneğin LDL aferezisi) ek olarak veya bu tedavilerin mevcut olmadığı durumlarda yükselmiş toplam-K ve LDL-K seviyelerinin düşürülmesinde endikedir.

Homozigot Sitosterolemi

ZETLİP, homozigot ailevi sitosterolemili hastalarda yükselmiş sitosterol ve kampesterol düzeylerinin düşürülmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Hasta uygun bir lipid düşürücü diyet uygulamalıdır ve ZETLİP ile tedavi sırasında diyet devam etmelidir.

Pozoloji:

Önerilen doz günde 1 defa ZETLİP 10 mg tablettir. ZETLİP yiyeceklerle birlikte veya aç karnına günün herhangi bir saatinde alınabilir.

ZETLİP bir statin ile birlikte uygulanabilir (primer hiperlipidemili hastalarda) veya fenofibratlarla birlikte (karışık hiperlipidemili hastalarda) aşamalı etki için uygulanabilir. Daha güvenilir olması için ardışık kullanılan ilaçların doz önerilerine göre ZETLİP'in günlük dozu statinle eş zamanlı olarak alınmalıdır.

ZETLİP bir statine eklendiğinde, statinin endike olan olağan başlangıç dozuna veya daha önceden başlanan yüksek statin dozuna devam edilmelidir. Bu uygulamada, kullanılan statinin doz önerilerine uyulmalıdır.

Koroner Kalp Hastalığı olan Hastalarda Kullanım

Koroner kalp hastalığı olan hastalarda artan kardiyovasküler olayları azaltmak amacıyla, ZETLİP 10 mg, kardiyovasküler yararı kanıtlanmış bir statin ile birlikte uygulanabilir.

Uygulama şekli:

Oral yolla alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh puanı 5-6) olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez. Orta (Child Pugh puanı 7-9) ve şiddetli (Child Pugh puanı >9) karaciğer yetmezliğinde ZETLİP önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Tedavi bir uzmanın kontrolünde başlatılmalıdır.

Çocuklar ve ergenler ≥ 6 : Ezetimibin 6 ila 17 yaş arasındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Mevcut veriler 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2 bölümlerinde açıklanmaktadır, ancak pozoloji için bir tavsiye yapılamamaktadır.

ZETLİP bir statin ile birlikte uygulandığında, çocuklar için statinin doz önerilerine uyulmalıdır.

6 yaşından küçük çocuklar: Ezetimibin 6 yaşından küçük çocuklarda uygulanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlanması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Diğer:

Safra asidi sekestranları ile birlikte uygulama:

ZETLİP dozu bir safra asidi sekestranı uygulanmadan önce (≥ 2 saat geçmeli) veya ≥ 4 saat sonra verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

ZETLİP bir statin ile birlikte kullanıldığında kullanılan statinin KÜB'üne bakılmalıdır.

Gebelik ve laktasyonda bir statin ile birlikte ZETLİP uygulanması kontrendikedir.

ZETLİP ile bir statinin kombinasyonu aktif karaciğer hastalığı olan ya da serum transaminazlarında açıklanamayan sürekli yükselme saptanan hastalarda kontrendikedir.

ZETLİP 6 yaşından küçük ÇOCUKLARDA KULLANILMAMALIDIR. Bu yaş grubu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZETLİP bir statin ile birlikte kullanıldığında kullanılan statinin KÜB'üne bakılmalıdır.

Karaciğer enzimleri

Bir statin ile birlikte ezetimib uygulanan hastalarda yürütülen kontrollü çalışmalarda, karaciğer transaminazlarında ardışık yükselme (≥ 3 X normalin üst sınırı [NÜS]) gözlenmiştir. ZETLİP bir statin ile birlikte uygulanırken, tedaviye başlanmadan önce statinlerin uyarılarına uygun olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Sonuçlarda Azalmanın İyileştirilmesi: Uluslararası Vytarin Etkinlik Çalışmasında (IMPROVE-IT), KKH ve AKS olay öyküsü olan 18144 hasta günde bir kez ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9067) veya günde bir kez simvastatin 40 mg (n= 9077) almak üzere randomize edilmiştir. Medyan 6,0 yıllık takip döneminde, transaminazlarda ardışık yükselmelerin (>3 X NÜS) insidansı, ezetimib/simvastatin için %2,5 ve simvastatin için %2,3 olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

Kronik böbrek hastalığı olan 9000'den fazla hastada yürütülen kontrollü bir çalışmada hastalar günde 10 mg ezetimib ile 20 mg simvastatin (n=4650) ya da plasebo (n=4620) tedavilerine randomize edilmiştir (medyan izlem 4.9 yıl); karaciğer transaminazlarında ardışık yükselme

(>3 X NÜS) insidansı ezetimib ile simvastatin grubunda %0.7 ve plasebo grubunda %0.6 bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

İskelet kası

Ezetimib ile pazarlama sonrası deneyimde, miyopati ve rabdomiyoliz olguları bildirilmiştir. Rabdomiyoliz gelişen hastaların çoğunda ezetimib bir statin ile birlikte alınmıştır. Ancak rabdomiyoliz çok seyrek olarak ezetimib monoterapisi ve ezetimib ile rabdomiyoliz riskinde artışla ilişkili olduğu bilinen başka ilaçların birlikte kullanımında da bildirilmiştir. Kas semptomlarına dayanarak miyopatiden kuşkulanırsa veya miyopati 10 X NÜS kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ile doğrulanırsa, ZETLİP, hastanın eş zamanlı statin ve rabdomiyoliz riskini arttıran ilaç hemen kesilmelidir. ZETLİP tedavisine başlayan tüm hastalara miyopati riski konusunda bilgi verilmeli ve kaslarda açıklanamayan ağrı, hassasiyet veya güçsüzlük olduğunda bunu derhal bildirmeleri söylenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

IMPROVE-IT çalışmasında, KKH ve AKS olay öyküsü olan 18144 hasta günde bir kez ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9067) veya günde bir kez simvastatin 40 mg (n = 9077) almak üzere randomize edilmiştir. Medyan 6,0 yıllık takip döneminde, miyopati insidansı ezetimib/simvastatin için %0,2 ve simvastatin için %0,1 olmuştur. Miyopati kaslarda açıklanamayan güçsüzlük veya ağrı ile birlikte bir serum CK (kreatin kinaz) değerinde üst normal sınırın ≥ 10 katı yükselme veya peşpeşe iki ölçümde $CK \geq 5$ ve < 10 x NÜS yükselme gözlenmesi şeklinde tanımlanmıştır. Rabdomiyoliz insidansı ezetimib/simvastatin için %0,1 ve simvastatin için %0,2 olarak saptanmıştır; rabdomiyoliz kaslarda açıklanamayan güçsüzlük veya ağrı ile birlikte bir serum CK değerinde ≥ 10 x NÜS yükselmeye eşlik eden böbrek hasarı kanıtları veya $CK \geq 10000$ mU/mL olarak tanımlanmıştır (bkz. bölüm 4.8.).

Kronik böbrek hastalığı olan 9000'den fazla hastada yürütülen kontrollü bir çalışmada hastalar günde 10 mg ezetimib ile 20 mg simvastatin (n=4650) ya da plasebo (n=4620) tedavilerine randomize edilmiştir (medyan izlem 4.9 yıl); miyopati/rabdomiyoliz insidansı ezetimib ile simvastatin grubunda %0.2 ve plasebo grubunda %0.1 bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliği

Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde ezetimibe maruz kalmaya bağlı etkiler bilinmediğinden, ZETLİP bu hastalara önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Heterozigot ailesel ya da ailesel olmayan hiperkolesterolemili 6-10 yaş arası hastalarda ezetimibin etkililiği ve güvenliliği 12 haftalık plasebo-kontrollü klinik bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu yaş grubunda ezetimibin 12 haftadan uzun tedavisi değerlendirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Ezetimib 6 yaşından küçük hastalarda çalışılmamıştır (Bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili 10-17 yaş arası hastalarda simvastatin ile birlikte ezetimib uygulanmasının etkililik ve güvenliliği adolesan erkekler (Tanner Evre II veya üzeri)

ve menstrasyonu en az 1 yıl önce başlamış kızlarda yürütülen kontrollü bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Bu sınırlı kontrollü çalışmada, adolesan erkeklerde veya kızlarda genel olarak büyüme veya cinsel olgunlaşma üzerinde ölçülebilir bir etki ya da kızlarda menstrüel siklus uzunluğu üzerinde bir etki gözlenmemiştir. Ancak 33 haftadan uzun süren tedavi döneminde ezetimibin büyüme ve cinsel olgunlaşma üzerindeki etkileri çalışılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Günde 40 mg üzerindeki simvastatin dozlarıyla birlikte uygulanan ezetimibin güvenlik ve etkililiği 10-17 yaş arası pediatrik hastalarda çalışılmamıştır.

Simvastatin ile birlikte uygulanan ezetimibin güvenlik ve etkililiği 10 yaşından küçük pediatrik hastalarda çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

17 yaşından küçük hastalarda ezetimib ile uzun süreli tedavinin yetişkinlerde morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki etkililiği çalışılmamıştır.

Fibratlar

Fibratlarla birlikte ezetimib kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

ZETLİP ve fenofibrat kullanan bir hastada kolelitiazisten şüphelenilirse, safra kesesinin incelenmesi gerekir ve bu tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Siklosporin

Siklosporin kullanımı sırasında hastaya ZETLİP başlarken dikkatli olunmalıdır. ZETLİP ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Antikoagülanlar

ZETLİP varfarin, diğer kumarin tipi antikoagülanlar veya fluindion ile birlikte kullanıldığında Uluslararası Normalize Oran (INR) uygun şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler

Bu ürün 55 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik öncesi çalışmalarda, ezetimibin sitokrom P450 ilaç metabolizma enzimlerini indüklediği gösterilmiştir. Sitokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ve 3A4 veya N-asetiltransferaz ile metabolize edildiği bilinen ilaçlar ile ezetimib arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler gözlenmemiştir.

Klinik etkileşim çalışmalarında ezetimib, birlikte uygulama sırasında dapson, dekstrometorfan, digoksin, oral kontraseptifler (etinil östradiol ve levonorgestrel), glipizid, tolbutamid veya

midazolamın farmakokinetikleri üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Ezetimib ile birlikte uygulanan simetidinın ezetimibin biyoyararlanımı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Antasitler: Eş zamanlı antasit uygulanması ezetimibin emilim hızını azaltmış ancak ezetimibin biyoyararlanımını etkilememiştir. Emilim hızındaki azalmanın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Kolestiramin: Eş zamanlı kolestiramin kullanımı total ezetimibin (ezetimib + ezetimib glukuronidi) ortalama eğri altında kalan alan (EAA) değerini yaklaşık %55 azaltmıştır. Kolestiramine ZETLİP eklenmesiyle düşük densiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyindeki kademeli düşüş bu etkileşim nedeniyle azalabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Fibratlar: Fenofibrat ve ZETLİP alan hastalarda, hekimler olası kolelitiyazis ve safra kesesi hastalığı riskine karşı dikkatli olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Fenofibrat ve ZETLİP kullanan bir hastada kolelitiyazisten şüphelenilirse, safra kesesinin incelenmesi gerekir ve bu tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Eş zamanlı fenofibrat veya gemfibrozil uygulanması total ezetimib konsantrasyonlarını hafifçe yükseltmiştir (sırasıyla yaklaşık 1.5 ve 1.7 kat).

Ezetimibin diğer fibratlarla kombine uygulanması incelenmemiştir.

Fibratlar safraya kolesterol atılımını arttırarak kolelitiyazise neden olabilir. Hayvan çalışmalarında ezetimib tüm türlerde olmamakla birlikte safra kesesindeki kolesterol miktarını bazen yükseltmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). ZETLİP'in terapötik kullanımıyla ilişkili litojenik (taş oluşumu) risk dışlanamaz.

Statinler: Ezetimib atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin veya rosuvastatin ile birlikte kullanıldığında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

Siklosporin: Stabil dozda siklosporin kullanan ve kreatinin klerensi > 50 ml/dak olan böbrek transplantasyonu yapılmış sekiz hastada yürütölen bir çalışmada 10 mg tek doz ezetimib ve başka bir çalışmada (n=17) tek başına ezetimib sağlıklı kontrol popölasyonuna göre ezetimibin ortalama total EAA değerinde 3.4 kat (aralık 2.3-7.9 kat) artışa yol açmıştır. Başka bir çalışmada, siklosporin ile birlikte birçok başka ilaç kullanan böbrek transplantasyonu yapılmış ve ciddi böbrek yetmezliği olan bir hastada total ezetimib maruziyeti tek başına ezetimib alan kontrollere göre 12 kat artış görölmüştür. 12 sağlıklı gönüllüde yapılan iki periyotlu çapraz tasarımlı bir çalışmada, 8 gün süreyle günde 20 mg ezetimib ve 7. günde 100 mg siklosporin uygulaması tek başına 100 mg siklosporin uygulamasına göre siklosporinin EAA değerinde ortalama %15 artışa (%10 azalmadan %51 artışa kadar) yol açmıştır. Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda siklosporin ile birlikte ezetimib uygulanmasına ilişkin kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Siklosporin tedavisi sırasında ZETLİP'e başlanırken dikkatli olunmalıdır.

ZETLİP ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Antikoagülanlar: Eş zamanlı ezetimib uygulanması (günde 10 mg) sağlıklı 12 yetişkin erkekte yapılan bir çalışmada varfarinin biyoyararlanımı ve protrombin zamanında anlamlı bir etkiye yol açmamıştır. Bununla birlikte, ezetimibin varfarin veya fluindiona eklendiği hastalarda INR’de artışa ilişkin pazarlama sonrası bildirimler bulunmaktadır. ZETLİP varfarin, diğer kumarin türevi antikoagülanlar veya fluindion ile birlikte kullanıldığında INR uygun şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara ZETLİP yalnızca kesin bir gereklilik olduğunda verilmelidir. Gebelik döneminde ezetimib kullanımına ilişkin hiçbir klinik veri yoktur. Monoterapi şeklinde uygulanan ezetimib ile yürütülen hayvan çalışmaları gebelik, embriyofetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere ilişkin kanıt göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik ve emzirme döneminde ZETLİP ile bir statinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3); lütfen statinin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Laktasyon dönemi:

ZETLİP emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar ezetimibin anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Ezetimibin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Ezetimibin insanda fertilite üzerindeki etkisine ilişkin klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Sıçanlarda ezetimib erkek ve dişi sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ezetimibin araç ve makine kullanımına etkisini araştıran bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak ZETLİP ile araç ve makine kullanırken baş dönmesi bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyim

112 haftaya kadar devam eden klinik çalışmalarda günde 10 mg ezetimib tek başına 2396 hastaya, bir statin ile birlikte 11,308 hastaya veya fenofibrat ile birlikte 185 hastaya uygulanmıştır. Advers reaksiyonlar genellikle hafif ve geçici olmuştur. Ezetimib ve plasebo ile bildirilen genel yan etki insidansı benzerdir. Advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranı da ezetimib ve plasebo için karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur.

Ezetimib tek başına veya bir statin ile birlikte uygulandığında:

Aşağıdaki advers reaksiyonlar tek başına ezetimib alan hastalarda (n=2396) plaseboya (n=1159) veya bir statin ile birlikte ezetimib (n=11 308) alan hastalarda birlikte uygulanan statine (n=9361) göre daha yüksek insidansla gözlenmiştir. ZETLİP'in (monoterapi olarak veya bir statin ile birlikte uygulanan) klinik çalışmalarında gözlenen veya pazarlama sonrası kullanımda ZETLİP'in tek başına veya bir statinle uygulanması sonucu bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 1'de listelenmiştir. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına göre sunulmaktadır.

Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $<1/1,000$) ve çok seyrek ($<1/10,000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerle değerlendirilemiyor).

Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı Sıklık	Advers Reaksiyonlar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor	Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor	Döküntü, ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın olmayan	İştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	
Bilinmiyor	Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş ağrısı
Yaygın olmayan	Parestezi
Bilinmiyor	Baş dönmesi
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	Sıcak basması, hipertansiyon
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın olmayan	Öksürük

Bilinmiyor	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik
Yaygın olmayan	Hazımsızlık, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı, ağız kuruluğu, gastrit
Bilinmiyor	Pankreatit, kabızlık
Hepato-bilier hastalıklar	
Bilinmiyor	Hepatit, kolelitiyazis, kolesistit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın olmayan	Kaşıntı, döküntü, ürtiker
Bilinmiyor	Eritema multiforme
Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın	Miyalji
Yaygın olmayan	Eklem ağrısı, kas spazmları, boyun ağrısı, sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, uzuvlarda ağrı
Bilinmiyor	Miyopati/ rabdomiyoliz (bkz. bölüm 4.4)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Bitkinlik
Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı, ağrı, asteni, periferik ödem
Araştırmalar	
Yaygın	ALT ve/veya AST yükselmesi
Yaygın olmayan	CPK düzeyinde artış; gamaglutamil transferaz artışı; anormal karaciğer fonksiyon testi

ZETLİP ve fenofibrat birlikte uygulandığında:

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü klinik bir çalışma, karışık hiperlipidemili hastalarda yapılmıştır. 625 hasta 12 haftaya kadar tedavi edilirken 576 hasta 1 yıla kadar tedavi görmüştür. Bu çalışmada 172 hasta ezetimib ve fenofibrat ile aldıkları tedaviyi 12 haftada tamamlamışlar ve 230 hasta ezetimib ve fenofibratla aldıkları tedaviyi (109 hasta tedavinin ilk 12 haftasında sadece ezetimib almıştır) 1 yılda tamamlamıştır. Bu çalışma tedavi gruplarında ortaya çıkan seyrek olayları karşılaştırmak üzere tasarlanmamıştır. Serum transaminaz düzeyinde önemli (>3 X NÜS, ardışık) yükselme insidansı (%95 GA) fenofibrat monoterapisi ve ezetimib ile birlikte fenofibrat tedavisinde sırasıyla %4.5 (1,9, 8,8) ve %2.7 (1,2, 5,4) olmuştur. Kolesistektomi insidansı, fenofibrat monoterapisi ve ezetimib ile birlikte fenofibrat tedavisi için sırasıyla %0,6 (0,0, 3,1) ve %1,7 (0,6, 4) bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Pediyatrik (6 - 17 yaş arası) hastalar

Heterozigot ailesel ya da ailesel olmayan hiperkolesterolemisi olan pediatrik (6 - 10 yaş) hastalarda (n = 138) yürütülen bir çalışmada ALT ve/veya AST yükselmesi ($\geq 3X$ NÜS, ardışık) ezetimib kullanan hastaların %1,1'inde (1 hasta) saptanırken plasebo grubunda gözlenmemiştir. CPK yükselmesi ($\geq 10X$ NÜS) ve miyopati olgusu bildirilmemiştir.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili adolesan (10-17 yaş arası) hastalarda (n =248) yürütülen başka bir çalışmada ALT ve/veya AST düzeyinde yükselme ($\geq 3 X$ NÜS, ardışık) ezetimib/simvastatin alan hastaların %3'ünde (4 hasta) ve simvastatin monoterapi grubundaki hastaların %2'sinde (2 hasta) gözlenmiştir; CPK düzeyinde yükselme ($\geq 10 X$ NÜS) oranı sırasıyla %2 (2 hasta) ve %0 olmuştur. Miyopati olgusu bildirilmemiştir.

Bu çalışmalar seyrek advers ilaç reaksiyonları karşılaştırmak üzere tasarlanmamıştır.

Koroner Kalp Hastalığı ve AKS Olay Öyküsü olan Hastalar

Ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9067; bunlardan %6'sı ezetimib/simvastatin dozu 10/80 mg'ye titre edilmiştir) veya simvastatin 40 mg (n=9077; bunlardan %27'sinde simvastatin dozu 80 mg'ye titre edilmiştir) ile tedavi edilen 18144 hastayı içeren IMPROVE-IT çalışmasında (bkz. bölüm 5.1), güvenlik profillerinin medyan 6,0 yıllık takip döneminde benzer olduğu saptanmıştır. İstenmeyen olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranları ezetimib/simvastatin tedavisi alan hastalarda %10,6 ve simvastatin ile tedavi edilen hastalarda %10,1'dir. Miyopati insidansı ezetimib/simvastatin için %0,2 ve simvastatin için %0,1'dir; miyopati kaslarda açıklanamayan güçsüzlük veya ağrı ile birlikte bir serum CK değerinde normal üst sınırın (NÜS) ≥ 10 katı yükselme veya peşpeşe iki ölçümde $CK \geq 5$ ve $< 10 x$ NÜS yükselme gözlenmesi şeklinde tanımlanmıştır. Rabdomiyoliz insidansı ezetimib/simvastatin için %0,1 ve simvastatin için %0,2 olarak belirlenmiştir; rabdomiyoliz kaslarda açıklanamayan güçsüzlük veya ağrı ile birlikte bir serum CK değerinde $\geq 10 x$ NÜS yükselmeye eşlik eden böbrek hasarı kanıtları veya $CK \geq 10000$ mU/mL olarak tanımlanmıştır. Transaminazlarda ardışık yükselmelerin ($> 3 X$ NÜS) insidansı ezetimib/simvastatin için %2,5 ve simvastatin için %2,3'dür (bkz. bölüm 4.4.) Safra kesesiyle ilişkili istenmeyen etkiler ezetimib/simvastatin tedavisine yerleştirilen hastaların %3,1'inde ve simvastatin tedavisine yerleştirilen hastaların %3,5'inde bildirilmiştir. Kolesistektomi nedeniyle hospitalizasyonların insidansı her iki tedavi grubunda %1,5'dir. Ezetimib/simvastatin veya simvastatin alan hastaların sırasıyla %9,4 ve %9,5'ine çalışma döneminde kanser (herhangi yeni malignite olarak tanımlanmıştır) tanısı konmuştur.

Kronik böbrek hastalığı olan hastalar

10 mg ezetimib ve 20 mg simvastatin sabit doz kombinasyonu (n=4650) ya da plasebo (n=4620) ile tedavi edilen en az 9000 hastayı içeren Kalp ve Böbrek Koruma çalışmasında (SHARP) (Bkz. Bölüm 5.1) güvenlik profilleri 4,9 yıllık medyan izlemde karşılaştırılabilir bulunmuştur. Bu çalışmada yalnızca ciddi advers olaylar ve advers olay nedeniyle tedavinin bırakılma oranı kaydedilmiştir. Advers olay nedeniyle tedavinin bırakılma oranı karşılaştırılabilir bulunmuştur (ezetimib ve simvastatin ile %10,4; plasebo ile %9,8). Miyopati/rabdomiyoliz insidansı ezetimib ve simvastatin kombinasyonu ile %0,2 ve plasebo ile %0,1 bulunmuştur. Transaminazlarda ardışık yükselme ($> 3X$ NÜS) oranı ezetimib ve simvastatin ile %0,7 ve

plasebo ile %0,6 olmuştur. Bu çalışmada kanser (ezetimib ve simvastatin kombinasyonu ile %9,4, plasebo ile %9,5), hepatit, kolesistektomi ya da kolesistit komplikasyonları ya da pankreatit gibi önceden belirlenmiş advers olay insidansında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Laboratuvar değerleri

Kontrollü klinik monoterapi çalışmalarında serum transaminaz düzeylerinde klinik olarak önemli yükselme (ALT ve/veya AST $\geq 3 \times$ NÜS, ardışık) insidansı ezetimib (%0,5) ve plasebo (%0,3) ile benzer bulunmuştur. Eş zamanlı kullanım çalışmalarında statin ve ezetimib uygulanan hastalarda insidans %1,3 iken tek başına statin ile tedavi edilen hastalarda insidans %0,4 olmuştur. Bu yükselme genellikle asemptomatik olup kolestazla ilişkisizdir ve tedavinin kesilmesi ya da sürdürülmesinde ortadan kalkmıştır.

Klinik çalışmalarda CPK değerinin normalin üst sınırının 10 katından fazla olması, tek başına ezetimib uygulanan 1674 hastanın 4'ünde (%0,2) bildirilmesine karşın plasebo uygulanan 786 hastanın 1'inde (%0,1) ve ezetimib ile birlikte statin uygulanan 917 hastanın 1'inde (%0,1) ve yalnızca statin uygulanan 929 hastanın 4'ünde (%0,4) bildirilmiştir. İlgili kontrol kolu (plasebo veya tek başına statin) ile karşılaştırıldığında ezetimib ile ilişkili miyopati ve rabdomiyoliz artışı gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda günde 50 mg ezetimibin 15 sağlıklı bireye 14 güne kadar uygulanması veya günde 40 mg ezetimibin primer hiperkolesterolemili 18 hastaya 56 güne kadar uygulanması genel olarak iyi tolere edilmiştir. Hayvanlarda: sıçanlarda ve farelerde ezetimibin tekli oral 5000 mg/kg dozları ve 3000 mg/kg dozlarından sonra toksisite gözlenmemiştir.

Ezetimib ile çok az sayıda doz aşımı olgusu bildirilmiştir; bunların çoğu advers olaylar ile ilişkili olmamıştır. Bildirilen advers olaylar ciddi değildir. Doz aşımı halinde, semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmasötik grubu: Diğer lipid düşürücü ajanlar

ATC kodu: C10A X09

Etki mekanizması

ZETLİP kolesterol ve ilişkili bitki sterollerinin bağırsaktan emilimini seçici olarak inhibe eden yeni bir lipid düşürücü bileşik sınıfına aittir.

Ezetimib oral uygulamada aktif olup diğer kolesterol düşürücü ilaçlardan (statinler, safra asidi sekestranları [reçineler], fibrik asit türevleri ve bitki stanoller) farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Ezetimibin moleküler hedefinin sterol taşıyıcısı Niemann- Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1) molekülü olduğu gösterilmiştir; NPC1L1 kolesterol ve fitosterollerin bağırsaktan alınmasında rol oynar.

Ezetimib ince barsağın fırçamsı kenarına yerleşmiş olup kolesterol emilimini inhibe ederek karaciğere giden bağırsak kolesterolünü azaltır; statinler ise karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Bu iki mekanizma birbirini tamamlayarak kolesterol düzeyini düşürür. Hiperkolesterolemili 18 hastada yapılan 2 haftalık klinik bir çalışmada ezetimib bağırsaktan kolesterol emilimini plaseboya göre %54 oranında inhibe etmiştir.

Farmakodinamik etkiler

Ezetimibin kolesterol emilimini inhibe etmede seçiciliğini belirlemek amacıyla bir dizi klinik öncesi çalışma yapılmıştır. Ezetimib, [¹⁴C]-kolesterol emilimini inhibe ederken trigliseridler, yağ asitleri, safra asitleri, progesteron, etinil östradiol veya yağda çözünen vitaminlerin (A ve D) emilimi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin total-K ve LDL-K düzeyiyle doğru orantılı ve HDL-K düzeyiyle ters orantılı şekilde değiştiğini ortaya koymuştur.

Ezetimibin bir statin ile birlikte uygulanması KKH ve AKS olay öyküsü olan hastalarda kardiyovasküler olayların riskini azaltmada etkilidir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kontrollü klinik çalışmalarda, monoterapi şeklinde veya bir statin ile birlikte uygulanan ezetimib hiperkolesterolemili hastalarda total kolesterol (total-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), apolipoprotein B (Apo B) ve trigliseridleri (TG) anlamlı olarak düşürmüş ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-K) yükseltmiştir.

Primer Hiperkolesterolemi

Sekiz haftalık çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, statin monoterapisi kullanan ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (NCEP) LDL-K hedefine ulaşmamış (başlangıç özelliklerine bağlı olarak 2,6 – 4,1 mmol/l [100 - 160 mg/dl]) 769 hiperkolesterolemili hasta devam eden statin tedavisine ek olarak 10 mg ezetimib veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir.

Başlangıçta LDL-K hedefine ulaşmamış ve statin tedavisi kullanan hastalarda (~%82), ezetimibe randomize edilenlerde çalışmanın sonlanım noktasında LDL-K hedefine ulaşanların oranı plaseboya randomize edilenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olmuştur (sırasıyla %72 ve %19). LDL-K düzeyindeki düşüşte de anlamlı fark saptanmıştır (ezetimib için %25, plasebo

için %4). Ayrıca, sürmekte olan statin tedavisine eklenen ezetimib total-K, Apo B ve TG düzeylerini plaseboya göre anlamlı olarak düşürürken HDL-K düzeyini yükseltmiştir. Statin tedavisine eklenen ezetimib veya plasebo medyan C-reaktif protein düzeyini başlangıca göre sırasıyla %10 ve %0 azaltmıştır.

Primer hiperkolesterolemili 1719 hastada yürütülen iki çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 12 haftalık çalışmada 10 mg ezetimib, total-K (%13), LDL-K (%19), Apo B (%14) ve TG düzeyini (%8) plaseboya göre anlamlı olarak düşürmüş ve HDL-K düzeyini yükseltmiştir (%3). Ayrıca, ezetimib yağda eriyen vitaminlerin (A, D ve E) plazma konsantrasyonlarını ve protrombin zamanını etkilememiş ve diğer lipid düşürücü ajanlar gibi adrenokortikal steroid hormon üretimini bozmamıştır.

Çok merkezli, çift kör, kontrollü bir klinik çalışmada (ENHANCE), heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 720 hasta 2 yıl süreyle 10 mg ezetimib ile 80 mg simvastatin kombinasyonu (n = 357) veya sadece 80 mg simvastatin (n = 363) almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın primer amacı ezetimib/simvastatin kombinasyon tedavisinin karotid arter intima-media kalınlığı (İMK) üzerindeki etkisini simvastatin monoterapisiyle karşılaştırmaktır. Bu dolaylı markerin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi henüz gösterilmemiştir.

Birincil son nokta olan altı karotid segmentinin tümünde ortalama İMK değişimi, B-mod ultrason ölçümünde ki tedavi grubu arasında anlamlı olarak fark göstermemiştir (p=0,29). 10 mg ezetimib ile 80 mg simvastatin kombinasyonu veya tek başına 80 mg simvastatin ile intima-media kalınlığı çalışmanın 2 yılında sırasıyla 0,0111 mm ve 0,0058 mm artmıştır (başlangıçtaki ortalama karotid İMK sırasıyla 0.68 mm ve 0.69 mm).

10 mg ezetimib ile 80 mg simvastatin kombinasyonu LDL-K, total-K, Apo B ve TG düzeylerini 80 mg simvastatin tedavisine göre anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür. HDL-K düzeyindeki artış oranı iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur. 10 mg ezetimib ile 80 mg simvastatin kombinasyonu ile bildirilen advers reaksiyonlar bilinen güvenlik profiliyle uyumludur.

Pediyatrik popülasyon

Çok merkezli, çift kör, kontrollü çalışmada, 6 ila 10 yaşında olan (ortalama yaş 8,3), heterozigot ailesel veya ailesel olmayan hiperkolesterolemisi (HeFH) olan ve başlangıç LDL-K düzeyleri 3,74 ila 9,92 mmol/l olan 138 hasta (59 erkek ve 79 kız), 12 hafta boyunca Ezetimib 10 mg veya plaseboya randomize edilmiştir.

12. haftada Ezetimib, plasebo ile karşılaştırıldığında total-K (-%21 vs. %0), LDL-C (-%28 vs. -%1), Apo-B (-%22 vs. -%1) ve non-HDL-K'yı (-%26 vs. %0) anlamlı derecede düşürmüştür. İki tedavi grubuna yönelik sonuçlar TG ve HDL-K için benzerdir (sırasıyla -%6 vs. +%8, +%2 vs. +%1).

Çok merkezli, çift kör, kontrollü bir çalışmada, başlangıçtaki LDL-K düzeyleri 4,1 ile 10,4 mmol/l arasında olan, heterozigot ailevi hiperkolesterolemili (HeFH) 10-17 yaş arası (ortalama

yaş 14.2) 142 erkek (Tanner evresi II ve üzeri) ve menarş sonrası 106 kız 6 hafta boyunca 10 mg ezetimib ile birlikte simvastatin (10, 20 veya 40 mg) ya da tek başına simvastatin (10, 20 veya 40 mg); sonraki 27 haftada ezetimib ile birlikte 40 mg simvastatin veya tek başına 40 mg simvastatin ve sonraki 20 hafta boyunca açık etiketli olarak birlikte uygulanan ezetimib ve simvastatin (10 mg, 20 mg veya 40 mg) tedavisine randomize edilmiştir.

Altıncı haftada, ezetimib ile birlikte simvastatin uygulanması (tüm dozlar) total-K (%38'e karşı %26), LDL-K (%49'a karşı %34), Apo B (%39'a karşı %27) ve non-HDL-K'yi (%47'ye karşı %33) tek başına simvastatine (tüm dozlar) göre anlamlı olarak düşürmüştür. İki tedavi grubunda TG ve HDL-K sonuçları benzer bulunmuştur (-%17'ye karşı -%12 ve +%7'ye karşı +%6). 33. haftadaki sonuçlar 6. haftadakilerle benzer olup NCEP AAP'nin ideal LDL-K hedefine (< 2.8 mmol/L [110 mg/dL]) ulaşanların sayısı ezetimib ile 40 mg simvastatin alan (%62) hastalarda 40 mg simvastatin (%25) alanlara kıyasla anlamlı olarak daha fazla olmuştur. Açık etiketli fazın sonu olan 53. haftada lipid parametreleri üzerindeki etkiler korunmuştur.

Günde 40 mg'dan yüksek simvastatin dozlarıyla birlikte uygulanan ezetimibin güvenlik ve etkililiği 10-17 yaş arası pediatrik hastalarda çalışılmamıştır. Simvastatin ile birlikte uygulanan Ezetimib'in güvenliliği ve etkililiği 10 yaşından küçük pediatrik hastalarda çalışılmamıştır. 17 yaşından küçük hastalarda ezetimib ile uzun süreli tedavinin yetişkinlikte morbidite ve mortalite azaltmadaki etkililiği çalışılmamıştır.

Kardiyovasküler Hastalığın Önlenmesi

Sonuçlarda Azaltımın İyileştirilmesi: Uluslararası Vytorin Etkinlik Çalışması (IMPROVE-IT) akut koroner sendrom (AKS; akut miyokard enfarktüsü [ME] veya kararsız angina [KA]) nedeniyle hospitalizasyondan sonraki 10 gün içinde çalışmaya dahil edilen 18144 hastada yürütülen çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü bir çalışmadır. AKS ile başvurdıkları tarihte hastaların LDL-K değeri eğer lipid düşürücü tedavi almamışlarsa ≤ 125 mg/dL ($\leq 3,2$ mmol/L) ve lipid düşürücü tedavi almışlarsa ≤ 100 mg/dL'dır ($\leq 2,6$ mmol/L). Tüm hastalar ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n=9067) veya simvastatin 40 mg (n=9077) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiş ve medyan 6 yıl boyunca takip edilmiştir.

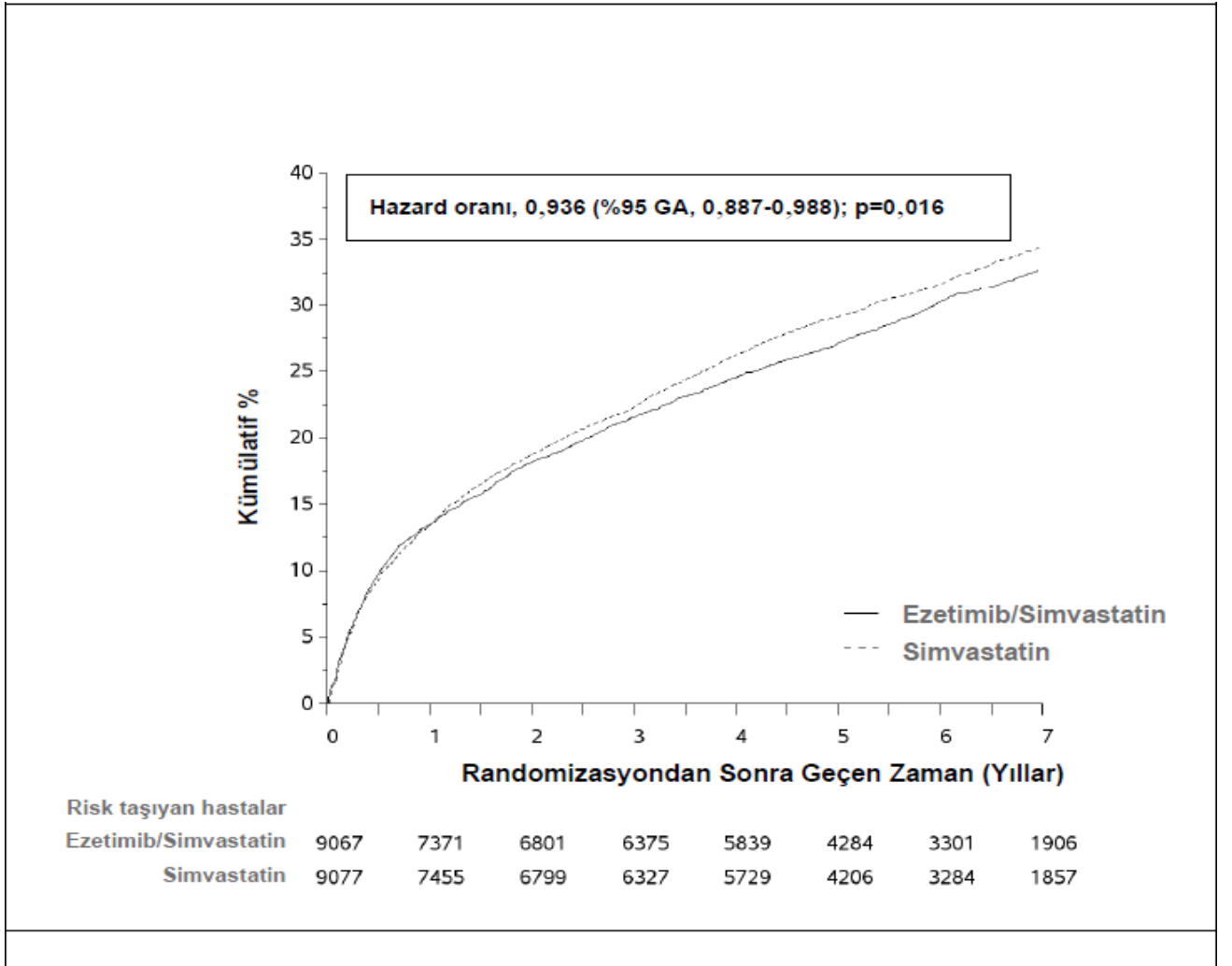
Hastaların ortalama yaşı 63,6'dır; %76'sı erkek, %84'ü beyaz ve %27'si diyabetiktir. Çalışmaya giriş için kriter olan olay tarihinde ortalama LDL-K değeri lipid düşürücü tedavi (n=6390) alanlarda 80 mg/dL (2,1 mmol/L) ve daha önce lipid düşürücü tedavi almamış olanlarda 101 mg/dL'dir (2,6 mmol/L) (n=11594). Çalışmaya giriş kriteri olan AKS olayı için hospitalizasyondan önce, hastaların %34'ü statin tedavisi almaktadır. Birinci yılda, tedaviye devam eden hastalarda ortalama LDL-K ezetimib/simvastatin grubunda 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) ve simvastatin monoterapisi alan grupta 69,9 mg/dL'dir (1,8 mmol/L). Lipid değerleri genellikle çalışma tedavisine devam eden hastalardan elde edilmiştir.

Birincil son nokta, kardiyovasküler ölüm, majör koroner olaylar (MKO'lar; randomize tedaviye yerleşimden en az 30 gün sonra meydana gelen ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, hospitalizasyon gerektiren belgelenmiş kararsız angina veya herhangi bir koroner revaskülarizasyon prosedürü olarak tanımlanmıştır) ve ölümcül olmayan inmenin bileşimidir.

Çalışma, simvastatine eklenen ezetimib tedavisinin kardiyovasküler ölüm, MKO ve ölümcül olmayan inmeyi içeren birincil birleşik son noktayı tek başına simvastatine göre azaltmada ilave yarar sağladığını göstermiştir (relatif risk azaltımı %6,4, $p=0,016$). Birincil son nokta ezetimib/simvastatin grubunda yer alan 9067 hastadan 2572'sinde (7 yıllık Kaplan-Meier [KM] oranı %32,72) ve tek başına simvastatin grubundaki 9077 hastadan 2742'sinde ortaya çıkmıştır (7 yıllık KM oranı %34,67) (bkz. Şekil 1 ve Tablo 1) Bu ilave yararın, kardiyovasküler olayların riskini azaltmada etkin oldukları gösterilmiş diğer statinlerin eş zamanlı uygulanmasıyla benzer olması beklenmektedir (bkz. Tablo 1).

Ezetimib/simvastatinin tedavi etkisi cinsiyet, yaş, ırk, tıbbi öyküde diabetes mellitus varlığı, başlangıçtaki lipid düzeyleri, önceki statin tedavisi, geçirilmiş inme veya hipertansiyonu içeren pek çok alt grupta tüm sonuçlarla genellikle uyumlu bulunmuştur.

Şekil 1: Ezetimib/simvastatinin kardiyovasküler ölüm, major koroner olay veya ölümcül olmayan inmeyi içeren birincil birleşik son nokta üzerindeki etkisi



Tablo 2: IMPROVE-IT'e Randomize Edilen Tüm Hastalarda Tedavi Grubuna göre Majör Kardiyovasküler Olaylar

Sonuç	Ezetimib/ Simvastatin 10/40 mga (n=9067)		Simvastatin 40 mgb (n=9077)		Tehlike Oranı (%95 GA)	p-değeri
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Birincil Birleşik Etkinlik Son Noktası						
(KV ölüm, Majör Koroner Olaylar ve ölümcül olmayan inme)	2572	%32,72	2742	%34,67	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
İkincil Birleşik Etkinlik Son Noktaları						
30 gün sonra KKH'ye bağlı ölüm, ölümcül olmayan ME, acil koroner revaskülarizasyon	1322	%17,52	1448	%18,88	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MKO, ölümcül olmayan inme, ölüm (tüm nedenler)	3089	%38,65	3246	%40,25	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
KV ölüm, ölümcül olmayan ME, hospitalizasyon gerektiren kararsız angina, herhangi revaskülarizasyon, ölümcül olmayan inme	2716	%34,49	2869	%36,20	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Birincil Birleşik Son Noktanın Bileşenleri ve Seçilmiş Etkinlik Son Noktaları (herhangi bir zamanda tanımlanan olayın ilk kez görülmesi)						
Kardiyovasküler ölüm	537	%6,89	538	%6,84	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Majör Koroner Olay:						
Ölümcül olmayan ME	945	%12,77	1083	%14,41	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Hospitalizasyon gerektiren kararsız angina	156	%2,06	148	%1,92	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
30 gün sonra koroner revaskülarizasyon	1690	%21,84	1793	%23,36	0,947 (0,886, 1,012)	0,107

Ölümcül olmayan inme	245	%3,49	305	%4,24	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Tüm ME'ler (ölümcül ve ölümcül olmayan)	977	%13,13	1118	%14, 82	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Tüm inmeler (ölümcül ve ölümcül olmayan)	296	%4,16	345	%4,77	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Hemorajik olmayan inme d	242	%3,48	305	%4,23	0, 793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorajik inme	59	%0,77	43	%0,59	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Herhangi bir nedenle ölüm	1215	%15,36	1231	%15,28	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

a Hastaların %6'sı ezetimib/simvastatin 10/80 mg'ye yukarı yönlü titre edilmiştir.

b Hastaların %2'si simvastatin 80 mg'ye yukarı yönlü titre edilmiştir.

c 7. yılda Kaplan-Meier tahmini.

d İskemik inmeyi veya tipi belirlenmemiş inmeyi içerir.

Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) Majör Vasküler Olayların Önlenmesi

Kalp ve Böbrek Koruma (SHARP) çalışması kronik böbrek hastalığı olan 9438 hastada (üçte biri başlangıçta diyaliz tedavisi almaktaydı) yürütülen çok-uluslu, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör bir çalışmadır. Toplam 4650 hasta Ezetimib 10 mg ile simvastatin 20 mg'nin sabit dozlu bir kombinasyonunu ve 4620 hasta plasebo almak üzere randomize edilmiş ve medyan 4,9 yıl izlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 62'dir, %63'ü erkek, %72'si beyaz ve %23'ü diyabetiktir. Diyalize girmeyen hastalarda hesaplanmış ortalama glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 26,5 mL/dak/1,73 m²'dir. Lipidler için hiçbir giriş kriteri yoktu. Başlangıçta ortalama LDL-K 108 mg/dL'dir. Bir yıl sonra, çalışma ilacını artık almayan hastalar dahil olmak üzere, tek başına simvastatin ile LDL-K plaseboya göre %26 azalırken, Ezetimib 10 mg ve simvastatin 20 mg kombinasyonu ile %38 oranında azalmıştır.

SHARP protokolünde tanımlanan birincil karşılaştırma sadece başlangıçta Ezetimib ile kombine simvastatin grubuna (n = 4193) veya plasebo (n = 4191) grubuna randomize edilen hastalarda "majör vasküler olayların" (MVO; ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya kardiyak ölüm, inme ya da herhangi bir revaskülarizasyon prosedürü şeklinde tanımlanmıştır) tedavi amaçlı analizidir. İkincil analizler Ezetimib ile simvastatin kombinasyonuna (n = 4650) veya plaseboya (n = 4620) randomize edilen (çalışmanın başlangıcında veya 1.yılda) tüm kohort için analiz edilen aynı birleşik son noktayı ve ayrıca bu birleşik son noktanın bileşenlerini içermiştir.

Birincil son nokta analizi Ezetimib ile simvastatin kombinasyonunun majör vasküler olayların riskini (plasebo grubunda olayların görüldüğü 749 hastaya karşılık Ezetimib ile kombine

simvastatin grubunda 639 hasta) relatif riskte %16 azalmayla birlikte anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir (p = 0,001).

Bununla birlikte, bu çalışma KKH hastalarında majör vasküler olayların riskini anlamlı düzeyde azaltmadaki etkinliğe tek bir bileşenin (ezetimib) katkısını ayrı olarak incelemek amacıyla tasarlanmamıştır.

Tüm randomize edilmiş hastalarda majör vasküler olayların her bir bileşeni Tablo 2’de sunulmaktadır. Ezetimib ile simvastatin kombinasyonu inme ve herhangi bir revaskülarizasyonun riskini anlamlı düzeyde azaltmış ve ölümcül olmayan ME ve kardiyak ölüm açısından Ezetimib ile simvastatin kombinasyonu lehine anlamlı olmayan rakamsal farklar gözlenmiştir.

Tablo 3 SHARP’da randomize edilen tüm hastalarda Tedavi Grubuna göre Majör Vasküler Olaylar ^a

Sonuç	Ezetimib 10 mg ile simvastatin 20 mg kombinasyonu (n=4650)	Plasebo (n=4620)	Risk Oranı (%95 GA -güven aralığı)	P-değeri
Majör Vasküler Olaylar	701 (%15,1)	814 (%17,6)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Ölümcül olmayan ME (miyokard enfarktüsü)	134 (%2,9)	159 (%3,4)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Kardiyak Ölüm	253 (%5,4)	272 (%5,9)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
İnme	171 (%3,7)	210 (%4,5)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Hemorajik olmayan İnme	131 (2, 8%)	174 (%3,8)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorajik İnme	45 (%1,0)	37 (%0,8)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Revaskülarizasyon	284 (%6,1)	352 (%7,6)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Majör Aterosklerotik Olaylar (MAO) ^b	526(%11,3)	619 (%13,4)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

a Ezetimib ile simvastatin kombinasyonu veya plaseboya başlangıçta ya da 1.yılda randomize edilen tüm SHARP hastalarının tedavi amaçlı analizi

b MAO; ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, koroner ölüm, hemorajik olmayan inme veya herhangi revaskülarizasyon bileşimi olarak tanımlanmıştır.

Ezetimib ve simvastatin kombinasyonu ile LDL kolesterolde sağlanan mutlak azalma başlangıçta LDL-K değeri düşük olan hastalarda (<2,5 mmol/L) ve başlangıçta diyaliz tedavisi

almakta olan hastalarda diğer hastalara göre daha düşüktür ve bu iki grupta karşılık gelen risk azaltımları zayıflamıştır.

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoFH)

Çift kör, randomize, 12 haftalık bir çalışmaya klinik ve/veya genotipik HoFH tanısı konulmuş, eş zamanlı LDL afereziyle birlikte veya aferez olmaksızın atorvastatin veya simvastatin (40 mg) tedavisi uygulanan 50 hasta katılmıştır. Atorvastatin (40 veya 80 mg) veya simvastatin (40 veya 80 mg) ile birlikte uygulanan ezetimib LDL-K'yı simvastatin veya atorvastatin monoterapi dozunun 40 mg'den 80 mg'ye yükseltilmesine göre %15 oranında anlamlı olarak düşürmüştür.

Homozigot sitosterolemi (Fitosterolemi)

Çift kör, plasebo kontrollü, 8 haftalık bir çalışmada homozigot sitosterolemili 37 hasta 10 mg ezetimib (n=30) veya plasebo (n=7) almak üzere randomize edilmiştir. Bazı hastalar başka tedaviler de kullanmıştır (örn. statinler, reçineler). Ezetimib iki önemli bitki sterolünü (sitosterol ve kampesterol) başlangıca göre sırasıyla % 21 ve % 24 oranında azaltmıştır. Bu popülasyonda sitosterol düzeyinin düşürülmesinin morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Aort stenozu

Aort Stenozunda Simvastatin ve Ezetimib (SEAS) çalışması, Doppler ile ölçülen 2,5 - 4 mls aralığında aort pik akış hızıyla belgelenen asemptomatik aort stenozu (AS) olan 1873 hastada ortalama 4.4 yıl yürütülen çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya yalnızca aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla statin tedavisinin gerekli olduğu düşünülmeyen hastalar dahil edilmiştir. Hastalar plasebo veya 10 mg ezetimib ile birlikte uygulanan 40 mg simvastatin tedavisi almak üzere randomize edilmiştir.

Birincil sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, aort kapağı değiştirme (AVR) cerrahisi, AS ilerlemesine bağlı konjestif kalp yetmezliği (KKY), ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, koroner arter bypass graftı (CABG), perkutan koroner girişim (PCD, kararsız anjina nedeniyle hastane yatışı ve hemorajik olmayan inmeyi içeren majör kardiyovasküler olayların bir bileşimidir. Önemli sekonder sonlanım noktaları, primer sonlanım olay kategorilerinin alt kümelerinin bileşimidir.

Plaseboya göre ezetimib/simvastatin 10/40 mg majör kardiyovasküler olayların riskini anlamlı olarak azaltmamıştır. Birincil sonuç ezetimib / simvastatin grubunda 333 hastada (%35,3) ve plasebo grubunda 355 hastada (%28,3) görülmüştür (ezetimib/simvastatin grubunda risk oranı (HR), 0,96; %95 güven aralığı, 0,83 – 1,12; p: 0,59). Aort kapağı değişimi ezetimib/simvastatin grubunda 267 hastada (%28,3) ve plasebo grubunda 278 hastada (%29,9) yapılmıştır (tehlike oranı, 1,00; %95 GA, 0,84 - 1,18; p: 0,97). Ezetimib / simvastatin grubunda iskemik kardiyovasküler olaylar (n:148) plasebo grubuna kıyasla (n:187) daha az hastada görülmüştür (tehlike oranı 0,78; %95 GA, 0,63 – 0,97; p: 0,02); bunun ana nedeni, koroner arter bypass graftı yapılan hasta sayısının daha az olmasıdır.

Ezetimib / simvastatin grubunda kanser daha sıklıkla görülmüştür (105'e karşı 70, p:0.01). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir;

Daha büyük SHARP çalışmasında herhangi bir kanser vakası olan toplam hasta sayısı (438 ezetimib/simvastatine göre 439 plasebo grup) farklı olmadığı için bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Ek olarak, IMPROVE-IT çalışmasında herhangi bir yeni malignitesi olan (853 ezetimib/simvastatin gruba göre 863 simvastatin grup) toplam hasta sayısı anlamlı olarak farklılık yaratmamaktadır ve bu yüzden SEAS çalışmasının bulguları SHARP ya da IMPROVE-IT tarafından konfirme edilememiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra ezetimib hızla emilir ve farmakolojik yönden aktif bir fenolik glukuronata (ezetimib-glukuronat) yaygın biçimde konjuge olur. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonlarına (Cmaks) ezetimib için 4 - 12 saat ve ezetimib glukuronat için 1-2 saatte ulaşılır. Ezetimibin mutlak biyoyararlanımı belirlenemez, çünkü bileşik enjeksiyon için uygun olan sulu ortamda neredeyse hiç çözünmemektedir.

Ezetimib ile eş zamanlı gıda alımı (yüksek oranda yağ içeren veya yağ içermeyen öğünler) 10 mg ezetimibin oral biyoyararlanımını etkilememiştir. Ezetimib gıdalarla birlikte veya ayrı kullanılabilir.

Dağılım:

Ezetimib ve ezetimib-glukuronat insan plazma proteinlerine sırasıyla %99.7 ve %88-92 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Ezetimib, ince bağırsakta ve karaciğerde glukuronik asit konjugasyonu (faz II reaksiyonu) ile metabolize olur; daha sonra safrayla atılır. Araştırılan tüm türlerde minimal oksidatif metabolizma (faz I reaksiyon) gözlenmiştir. Ezetimib ve ezetimib-glukuronat plazmada saptanan majör ilaç kaynaklı bileşikler olup plazmadaki toplam ilacın sırasıyla %10-20'si ve %80-90'ını oluşturur.

Eliminasyon:

Hem ezetimib hem de ezetimib-glukuronat enterohepatik geri dönüşümü göstererek plazmadan yavaşça elimine edilirler. Ezetimib ve ezetimib-glukuronatın yarılanma ömrü yaklaşık 22 saattir.

İnsanlarda oral ¹⁴C-ezetimibin (20 mg) oral uygulanması ardından total ezetimib plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %93'ünü oluşturmuştur. Uygulanan radyoaktivitenin sırasıyla yaklaşık %78 ve %11'i 10 günlük toplama periyodunda feçes ve idrardan toplanmıştır. 48 saat sonra plazmada ölçülebilir radyoaktivite saptanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Çocuklar (≥ 6 yaş) ve yetişkinlerde ezetimibin farmakokinetiği benzerdir. 6 yaşından küçük popülasyonda farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Pediyatrik ve adolesan hastalarda klinik deneyim HoFH, HeFH ve sitosterolemili hastalarını içermektedir.

Geriatrik hastalar:

Total ezetimibin plazma konsantrasyonları yaşlılarda (≥ 65 yaş) gençlere (18- 45 yaş arası) göre yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Ezetimib ile tedavi edilen yaşlı ve genç gönüllülerde LDL-K düzeyinde azalma ve güvenlik profili benzerdir. Dolayısıyla yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ($n=8$; ortalama kreatin klerensi ~ 30 ml/dak/1.73 m²) tek doz 10 mg sonrasında eğri altında kalan alanın (EAA) sağlıklı bireylere ($n=9$) oranla yaklaşık 1,5 kat arttığı görülmüştür. Bu sonuç klinik olarak anlamlı olmadığı için, böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Bu çalışmadaki başka bir hastada (böbrek transplantasyonu yapılmış, siklosporin dahil pek çok ilaç kullanan) total ezetimib maruziyeti 12 kat daha yüksek bulunmuştur.

Karaciğer yetmezliği:

Ezetimibin tek doz 10 mg uygulanması ardından total ezetimibin eğri altında kalan ortalama alanı (EAA) hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı 5 - 6) sağlıklı bireylere göre yaklaşık 1,7 kat artmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı 7-9) 14 gün süren bir çoklu doz çalışmasında (günde 10 mg) total ezetimibin ortalama EAA değeri 1. günde ve 14. günde sağlıklı bireylere göre yaklaşık 4 kat artmıştır. Orta derecede veya şiddetli (Child-Pugh puanı > 9) karaciğer yetmezliği olan hastalarda artmış ezetimib maruziyetinin etkileri bilinmediğinden, ezetimib bu hastalara önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet:

Total ezetimibin plazma konsantrasyonları kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksektir (yaklaşık %20). Ezetimib ile tedavi edilen erkek ve kadınlarda LDL-K düzeyinde düşüş ve güvenlik profili benzerdir. Dolayısıyla cinsiyete göre doz ayarlaması gerekmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Ezetimibin kronik toksisitesini inceleyen hayvan çalışmaları toksik etkiler için hedef organ saptamamıştır. Dört hafta süreyle ezetimib (≥ 0.03 mg/kg/gün) ile tedavi edilen köpeklerde sistik kanaldaki kolesterol konsantrasyonu 2,5 – 3,5 kat yükselmiştir. Ancak günde 300 mg/kg'a kadar dozların verildiği köpeklerle yapılan bir 1 yıllık çalışmada kolelitiazis veya diğer hepatobiliyer etkilerin insidansında artış gözlenmemiştir. Bu verilerin insanlardaki anlamı bilinmemektedir. Ezetimibin terapötik kullanımıyla ilişkili litojenik (taş oluşumu) risk dışlanamaz.

Ezetimib ve statinlerin kombine uygulandığı çalışmalarda gözlenen toksik etkiler statinler ile tipik olarak gözlenen etkiler olmuştur. Toksik etkilerin bazıları tek başına statinlerle tedavi sırasında gözlenenlere göre daha belirgin olmuştur. Bu durum kombine tedavide farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlere bağlanmaktadır. Bu tip etkileşimler klinik çalışmalarda ortaya çıkmamıştır. Miyopatiler sıçanlarda yalnızca insanlardaki terapötik dozun birkaç kat üzerindeki dozlara (statinlerin EAA düzeyinin yaklaşık 20 katı ve aktif metabolitlerin EAA düzeyinin 500-2.000 katı) maruziyet ardından gözlenmiştir.

Bir dizi *in vivo* ve *in vitro* çalışmada, tek başına veya statinler ile birlikte uygulanan ezetimib genotoksik potansiyel göstermemiştir. Ezetimib ile yapılan uzun süreli karsinojenite testleri negatif sonuç vermiştir.

Ezetimib dişi veya erkek sıçanların üreme yeteneğini etkilememiştir; ayrıca ezetimib sıçan veya tavşanlarda teratojenik değildir ve doğum öncesi ve sonrası gelişimi etkilememiştir. Ezetimib günde 1000 mg/kg çoklu dozların verildiği gebe sıçanlarda ve tavşanlarda plasentayı geçmiştir. Sıçanlarda ezetimib ve statinlerin birlikte uygulanması teratojenik etki göstermemiştir. Gebe tavşanlarda az sayıda iskelet deformitesi (toraks ve kaudal omurlarda füzyon, kaudal omurların sayısında azalma) gözlenmiştir. Ezetimib ile lovastatinin birlikte uygulanması embriyo üzerinde ölümcül etkilere yol açmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmeloz sodyum

Laktoz monohidrat (sığır sütü)

Magnezyum stearat

Mikrokristalin selüloz

Povidon K-30

Sodyum laurilsülfat

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Blisterler nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 28 tabletlik PVC/PVDC/Al blister ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Şişli- İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

223/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.03.2010

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

03.10.2024