

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOLEZ[®] 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ezetimib 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 60,10 mg

Sodyum lauril sülfat 2,18 mg

Kroskarmelloz sodyum 9,35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, oblong, düz, bir yüzü çentikli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Primer Hiperkolesterolemi

Monoterapi

KOLEZ[®] tek başına uygulandığında primer hiperkolesterolemik (heterozigot ailesel ve ailesel olmayan) hastalarda diyete ek olarak yükselmiş total kolesterolün (toplam-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve apolipoprotein B (Apo B)'nin düşürülmesinde endikedir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ile kombinasyon tedavisi

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

Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemi

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

Homozigot Sitosterolemi

KOLEZ[®], homozigot ailevi sitosterolemili hastalarda yükselmiş sitosterol ve kampesterol düzeylerinin düşürülmesinde endikedir.

Ezetimibin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Ezetimib ile Frederikson tip I, III, IV ve V dislipidemi çalışması yapılmamıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Hasta uygun bir lipid düşürücü bir diyet uygulamalıdır ve KOLEZ[®] ile tedavi sırasında diyete devam etmelidir.

Pozoloji:

Önerilen doz günde 1 defa KOLEZ[®] 10 mg tablettir. KOLEZ[®] yiyeceklerle birlikte veya aç karnına günün herhangi bir saatinde alınabilir.

KOLEZ[®] 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.

Safra asidi sekestranları ile birlikte uygulama:

KOLEZ[®] dozu bir safra asidi sekestranı uygulanmadan önce (≥ 2 saat) ya da sonra (≥ 4 saat) sonra verilmelidir.

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 KOLEZ[®] önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Tedavi bir uzmanın kontrolünde başlatılmalıdır.

Çocuklar ve 10 yaşından büyük adölesanlar (puberte: erkek çocuklarda Tanner Evre II ve üzeri, kız çocuklarda menarştan en az 1 yıl sonra): Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. bölüm 5.2). Ancak pediatrik ve adölesan hastalarda (10-17 yaş arası) klinik deneyim sınırlıdır.

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

6 yaşından büyük ve 10 yaşından küçük çocuklar: Bu yaş grubunda güvenlilik ve etkililik verileri sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

6 yaşından küçük çocuklar: Bu yaş grubunda ezetimib kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon :

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

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

Gebelik ve laktasyonda bir statin ile birlikte KOLEZ® uygulanması kontrendikedir.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KOLEZ® 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 ($\geq 3 \times$ normalin üst sınırı [NÜS]) gözlenmiştir. KOLEZ® bir statin ile birlikte uygulanırken, tedaviye başlanmadan önce statinlerin uyarılarına uygun olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır (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 ($>3 \times$ 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 vakaları 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 kuşulanırsa veya miyopati 10 X NÜS kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi ile doğrulanırsa, KOLEZ[®], hastanın eş zamanlı statin ve rabdomiyoliz riskini arttıran ilaç hemen kesilmelidir. KOLEZ[®] 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).

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, KOLEZ[®] bu hastalara önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik (6-17 Yaş Arası) Hastalar

Heterozigot ailesel ya da ailesel olmayan hiperkolesterolemili 6-10 yaş arası hastalarda ezetimibin etkililiği 12 haftalık kontrollü 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 adölesan erkekler (Tanner Evre II veya üzeri) ve menstrüasyonu en az 1 yıl önce başlamış kızlarda yürütülen kontrollü bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Bu sınırlı kontrollü çalışmada, adölesan erkeklerde veya kızlarda genel olarak büyüme veya cinsel olgunlaşma üzerinde ölçülebilir bir etki ve 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 pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.

10 yaşından küçük pediyatrik hastalarda simvastatin ile birlikte kullanılan ezetimibin güvenlik ve etkililiği 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.

KOLEZ[®] 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 KOLEZ[®] başlarken dikkatli olunmalıdır. KOLEZ[®] ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (Bkz. bölüm 4.5).

Antikoagülanlar

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

Yardımcı maddeler

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

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 simetidinin 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 düşünülmektedir.

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

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

Fenofibrat ve KOLEZ® 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 safra kolesterol atılımını artırarak kolelitiyazise neden olabilir. Hayvan çalışmalarında ezetimib tüm türlerde olmamakla birlikte safra kesesindeki kolesterol miktarını bazen yükseltmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). KOLEZ®'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 siklosporinin kullanan ve kreatinin klerensi > 50 ml/dak olan böbrek transplantasyonu yapılmış sekiz hastada yürütülen bir çalışmada 10 mg tek doz ezetimib ve başka bir çalışmada (n=17) tek başına ezetimib sağlıklı kontrol popülasyonuna 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 görülmüştür. 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 KOLEZ®'e başlanırken dikkatli olunmalıdır. KOLEZ® ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneęi / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ezetimibin araç ve makine kullanımına etkisini araştıran bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak ezetimib 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.

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 $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerle değerlendirilemiyor).

Ezetimib monoterapisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalması

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Sıcak basması, hipertansiyon

Solunum, göğüs ve mediasten hastalıkları

Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı, diyare, flatulans

Yaygın olmayan: Dispepsi, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı

Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, kas spazmları, boyun ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, ağrı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: ALT ve/veya AST yükselmesi; kan CPK düzeyinde artış; gama-glutamil transferaz artışı; anormal karaciğer fonksiyon testi.

Bir statin ile birlikte ezetimib**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parestezi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, gastrit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, periferik ödem

Araştırmalar:

Yaygın: ALT ve/veya AST yükselmesi

Pazarlama sonrası deneyim (monoterapi ya da bir statin ile birlikte)**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntü, ürtiker, anaflaksi ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş dönmesi, parestezi

Solunum, göğüs ve mediastin hastalıkları

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Pankreatit, konstipasyon

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit, kolelitiazis, kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Eritema multiforme

Kas, iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji, miyopati/rabdomiyoliz (Bkz. Bölüm 4.4).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Asteni

Ezetimib ve fenofibrat birlikte uygulandığında**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Abdominal ağrı

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 ($>3 \times \text{NÜS}$, 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 için ve ezetimib ile birlikte fenofibrat tedavisi için sırasıyla %0.6 (0.0, 3.1) ve %1.7 (0.6, 4.0) bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Pediyatrik (6 - 17 yaş arası) hastalar

Heterozigot ailesel ya da ailesel olmayan hiperkolesterolemisi olan pediyatrik (6 - 10 yaş) hastalarda (n = 138) yürütülen bir çalışmada ALT ve/veya AST yükselmesi ($\geq 3 \times \text{NÜS}$, ardışık) ezetimib kullanan hastaların %1.1'inde (1 hasta) saptanırken plasebo grubunda gözlenmemiştir. CPK yükselmesi ($\geq 10 \times \text{NÜS}$) ve miyopati olgusu bildirilmemiştir.

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

Bu çalışmalar seyrek advers ilaç reaksiyonları karşılaştırmak üzere tasarlanmamıştır.

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 ($>3 \times \text{NÜS}$) 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 $\geq 3 \times \text{NÜS}$, 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 sınırınının 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 gözlemlenmemiştir (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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 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. Tek doz oral ezetimibin sıçan ve farelerde 5000 mg/kg ve köpeklerde 3000 mg/kg dozlarında 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

KOLEZ[®] 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 stenolleri) 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 bağırsağın 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.

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 kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde yararlı etkisi henüz gösterilmemiştir.

Klinik Çalışmalar

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 alan 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 ailevi 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.

Primer sonlanım noktası altı karotid segmentinin tümünde ortalama İMK değişimi, B-mod ultrason ölçümünde iki 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 güvenlilik profiliyle uyumludur.

Pediyatrik (6 - 17 yaş arası) hastalardaki klinik çalışmalar

Heterozigot ailesel ya da ailesel olmayan hiperkolesterolemisi (HeFH) olan (başlangıç LDL-K düzeyleri 3.74 – 9.92 mmol/l) 6 - 10 yaş (ortalama 8.3) arasındaki 138 (59 erkek ve 79 kız) hasta yürütülen çok merkezli, çift kör, kontrollü bir çalışmada 12 hafta boyunca 10 mg ezetimib veya plaseboya randomize edilmiştir. 12 haftada ezetimib total-K (-%21 vs. %0), LDL-K (-%28 vs. -%1), Apo-B (-%22 vs. -%1) ve non-HDL-K (-%26 vs. %0) düzeylerini plaseboya göre anlamlı derecede düşürmüştür. İki tedavi grubu sonuçları TG ve HDL-K (sırasıyla -%6 vs. +%8 ve +%2 vs. +%1) açısından benzer bulunmuştur.

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 güvenlilik ve etkililiği 10-17 yaş arası pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır. 17 yaşından küçük hastalarda ezetimib ile uzun süreli tedavinin yetişkinlikte morbidite ve mortalite azaltmadaki etkililiği çalışılmamıştır.

Homozigot ailevi hiperkolesterolemi (HoFH)

Çift kör, randomize, 12 haftalık bir çalışmaya klinik ve/veya genotipik HoFH tanısı koyulmuş, 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'yi 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 azalttı. Bu popülasyonda sitosterol düzeyinin düşürülmesinin morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) Majör Vasküler Olayların Önlenmesi

Kalp ve böbrek koruması çalışması (SHARP) çok uluslu, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma olup kronik böbrek hastalığı olan ve üçte birine diyaliz uygulanan 9438 hasta ile yürütülmüştür. Toplam 4650 hastaya 10 mg ezetimib ve 20 mg simvastatin sabit

kombinasyonu ve 4620 hastaya plasebo uygulanarak medyan 4.9 yıl izlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 62 ve hastaların %63 erkek, %72'si Beyaz, %23 diyabetik ve diyaliz uygulanmayanlarda ortalama hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) 26.5 ml/dak/1.73m²'dir. Lipid ile ilişkili çalışmaya alınma kriteri bulunmamaktadır. Başlangıçta ortalama LDL-K 108 mg/dl'dir. Bir yıl sonra artık çalışma ilacı kullanmayan hastalar dahil olmak üzere LDL-K plaseboya göre tek başına 20 mg simvastatin kullanan hastalarda %26 ve 10 mg ezetimib ve 20 mg simvastatin kombinasyonu kullanan hastalarda %38 oranında düşmüştür.

SHARP protokolü ile saptanmış primer karşılaştırma, başlangıçta ezetimib ve simvastatin (n=4193) ya da plaseboya (n=4191) randomize edilen gruplarda "majör vasküler olayların" (MVE; ölümcül olmayan MI ya da kardiyak ölüm, inme ya da herhangi bir revaskülarizasyon prosedürü olarak tanımlanan) tedaviye niyetlenen popülasyonda karşılaştırılmasıdır. Sekonder analizler aynı birleşik parametrenin ve bu parametrenin bileşenlerinin randomizasyon yapılan tüm kohortta (çalışma başlangıcında ya da 1 yıl sonra) ezetimib ve simvastatin (n=4650) ya da plasebo (n=4620) kullanan hastalarda analizidir.

Primer sonlanım noktası analizi ezetimib ve simvastatin kombinasyonunun majör vasküler olay riskini anlamlı derecede düşürdüğünü göstermiştir (plasebo grubunda 749 hastada ve ezetimib ve simvastatin grubunda 639 hastada MVE); rölatif risk azalması %16 (p=0.001) bulunmuştur.

Buna karşın bu çalışma tasarımı KBH olan hastalarda majör vasküler olay riskini anlamlı derecede düşürmede tek başına ezetimibin katkısının ayrı olarak gösterilmesine izin vermemektedir.

Tüm randomize hastalardaki bireysel MVE bileşenleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Ezetimib ve simvastatin inme ve herhangi bir revaskülarizasyon riskini anlamlı derecede düşürmüştür; ezetimib ve simvastatin kombinasyonu ile ölümcül olmayan MI ve kardiyak ölümden anlamlı olmamakla birlikte sayısal üstünlük saptanmıştır.

Tablo 1

SHARP^a çalışmasında tüm randomize hastalarda tedavi gruplarına göre majör vasküler olaylar

Sonlanım	Ezetimib 10 mg/simvastatin 20 mg (N=4650)	Plasebo (N=4620)	Risk Oranı (%95 GA)	P değeri
Majör vasküler olaylar	701 (%15.1)	814 (%17.6)	0.85 (0.77-0.94)	0.001
Ölümcül olmayan MI	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
Herhangi bir inme	171 (%3.7)	210 (%4.5)	0.81 (0.66-0.99)	0.038

Hemorajik olmayan inme	131 (% 2.8)	174 (%3.8)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
Hemorajik inme	45 (%1.0)	37 (%0.8)	1.21 (0.78-1.86)	0.40
Herhangi bir revaskülarizasyon	284 (%6.1)	352 (%7.6)	0.79 (0.68-0.93)	0.004
Majör Aterosklerotik olaylar (MAE) ^b	526 (%11.3)	619 (%13.4)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

^a Başlangıçta ya da 1 yıl sonra ezetimib ve simvastatin kombinasyonu ve plaseboya randomize edilmiş tüm SHARP hastalarında tedaviye niyetlenilmiş popülasyon analizi

^b MAE; ölümcül olmayan MI, koroner ölüm, hemorajik olmayan inme ya da herhangi bir revaskülarizasyon prosedürü olarak tanımlanır.

LDL-K düzeyinde ezetimib ve simvastatin kombinasyonu ile sağlanan mutlak azalma başlangıç LDL-K (<2.5 mmol/l) değerleri daha düşük olan hastalarda ve başlangıçta diyaliz uygulanan hastalarda diğer hastalara göre düşük olmuştur ve bu iki grupta risk azalması da daha düşük bulunmuştur.

Aort stenozu

Aort Stenozunda Simvastatin ve Ezetimib (SEAS) çalışması, Doppler ile ölçülen 2.5 - 4.0 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.

Primer 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), perkütan koroner girişim (PCD), kararsız angina 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 grafitı 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; SHARP çalışmasında kanser görülen hasta sayısı (ezetimib/ simvastatin ile 438'e karşı plasebo ile 439) farklı bulunmamıştır ve bu nedenle SEAS çalışması bulgusu SHARP tarafından doğrulanamamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra ezetimib hızla emilir ve farmakolojik yönden aktif bir fenolik glukuronata (ezetimib-glukuronat) kapsamlı biçimde konjuge olur. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) 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. Hem ezetimib hem de ezetimib-glukuronat enterohepatik geri dönüşümü göstererek plazmadan yavaşça elimine edilirler. Ezetimib ve ezetimib-glukuronatın yarılanma ömrü yaklaşık 22 saattir.

Eliminasyon:

İnsanlarda oral ^{14}C -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 adölesan hastalarda klinik deneyim HoFH, HeFH ve sitosterolemili hastalarını içermektedir.

Geriyatrik 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 güvenlilik 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 eğrinin 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 erkekler ve kadınlarda LDL-K düzeyinde düşüş ve güvenlilik profili benzerdir. Dolayısıyla cinsiyete göre doz ayarlaması gerekmez.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 500-2000 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.

Ezetimibin dişi veya erkek sıçanların üreme yeteneğini etkilememiştir; ayrıca ezetimib sıçanlarda 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

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz monohidrat

Magnezyum stearat (E572)

Mikrokristalin selüloz

Povidon

Sodyum lauril sülfat

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film tablet içeren alüminyum folyo – PVC / PE / PVDC blister ve karton kutu ambalaj.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç San.ve Tic. A.Ş.

Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156
Sancaktepe / İstanbul

Telefon : (0216) 398 10 63 - 4 hat

Faks : (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

225/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.07.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ